

## **NOTE TO USERS**

**This reproduction is the best copy available.**

UMI<sup>®</sup>





uOttawa

L'Université canadienne  
Canada's university

**FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES  
ET POSTDOCTORALES**



**uOttawa**

L'Université canadienne  
Canada's university

**FACULTY OF GRADUATE AND  
POSTDOCTORAL STUDIES**

**Mégan Bertrand-Laperle**

AUTEUR DE LA THÈSE / AUTHOR OF THESIS

**M.Sc. (Chimie)**

GRADE / DEGREE

**Département de chimie**

FACULTÉ, ÉCOLE, DÉPARTEMENT / FACULTY, SCHOOL, DEPARTMENT

**Nouvelles méthodes pour la synthèse et fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse métallique**

TITRE DE LA THÈSE / TITLE OF THESIS

**Dr. K. Fagnou**

DIRECTEUR (DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS SUPERVISOR

CO-DIRECTEUR (CO-DIRECTRICE) DE LA THÈSE / THESIS CO-SUPERVISOR

EXAMINATEURS (EXAMINATRICES) DE LA THÈSE / THESIS EXAMINERS

**Dr. L. Barriault**

**Dr. A. Beauchemin**

**Gary W. Slater**

Le Doyen de la Faculté des études supérieures et postdoctorales / Dean of the Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies

**NOUVELLES MÉTHODES POUR LA SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION D'HÉTÉROCYCLES PAR  
CATALYSE MÉTALLIQUE**

Par

**Mégan Bertrand-Laperle**

B. Sc., Université de Sherbrooke, 2006

Mémoire présenté à la  
Faculté des études supérieures et postdoctorales  
dans le cadre des exigences  
du programme de maîtrise en science

Centre de catalyse pour la recherche et l'innovation  
Département de chimie  
Université d'Ottawa  
Ottawa, Ontario  
Canada

Candidate

Mégan Bertrand-Laperle

Superviseur

Keith Fagnou

Université d'Ottawa



Library and Archives  
Canada

Published Heritage  
Branch

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file* *Votre référence*  
ISBN: 978-0-494-58203-9  
*Our file* *Notre référence*  
ISBN: 978-0-494-58203-9

**NOTICE:**

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

**AVIS:**

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

  
**Canada**



# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>III</b>
<b>LISTES DES SCHEMAS.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>XII</b>
<b>AVANT PROPOS.....</b>	<b>XVI</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>XVIII</b>
<b>1. SYNTHÈSE DE N-OXYDES D'ARYLIMIDAZOLE PAR ARYLATION DIRECTE CATALYSÉE PAR LE PALLADIUM.....</b>	<b>1</b>
1.1 Introduction générale sur la synthèse de motifs biaryle par couplage intermoléculaire catalysé par le palladium.....	1
1.1.1 Arylation directe d'aryles simples.....	3
1.1.2 Arylation directe d'hétérocycles .....	7
1.1.3 Résumé .....	12
1.2 Formation d'arylimidazoles par couplage catalytique intermoléculaire..	13
1.2.1 Formation d'arylimidazoles par couplage catalytique intermoléculaire entre les halogénures d'imidazole et les aryles organométalliques .....	15
<u>1.2.1.1 Couplage de Suzuki</u> .....	15
<u>1.2.1.2 Couplage de Stille</u> .....	17
<u>1.2.1.3 Couplage de Negishi</u> .....	18
1.2.2 Formation d'arylimidazoles par couplage catalytique intermoléculaire entre les imidazoles organométalliques et les halogénures d'aryle .....	19
<u>1.2.2.1 Couplage de Suzuki</u> .....	19
<u>1.2.2.2 Couplage de Stille</u> .....	20
<u>1.2.2.3 Couplage de Negishi</u> .....	21
1.2.3 Formation d'arylimidazoles par arylation directe.....	22

<u>1.2.3.1 Arylation directe et régiosélective en position C-2 de l'imidazole</u>	23
<u>1.2.3.2 Arylation directe et régiosélective en position C-5 de l'imidazole</u>	24
<u>1.2.3.3 Arylation directe et régiosélective en position C-4 de l'imidazole</u>	25
1.2.4 Résumé	25
1.3 Objectif du projet	25
1.4 Formation des N-oxydes d'imidazole	26
1.5 Optimisation de l'arylation directe en position C2 des N-oxydes d'imidazole à température ambiante	27
1.5.1 Optimisation des ligands	28
1.5.2 Optimisation du catalyseur et de l'additif de cuivre	31
1.5.3 Optimisation de la quantité de cuivre	31
1.5.4 Optimisation de la quantité d'acide pivalique	32
1.5.5 Optimisation du nombre d'équivalents de base	33
1.5.7 Optimisation de la concentration	35
1.5.8 Optimisation de la température	36
1.6 Génération d'analogues	37
1.7 Arylation directe aux autres positions des N-oxydes d'imidazole	39
2. SYNTHÈSE DE N-OXYDES D'ARYLTHIAZOLE PAR ARYLATION DIRECTE CATALYSÉE PAR LE PALLADIUM	42
2.1 Formation d'arylthiazoles par couplage catalytique intermoléculaire	42
2.1.1 Formation d'arylthiazoles par couplage catalytique intermoléculaire entre les halogénures de thiazole et les aryles organométalliques	44
<u>2.1.1.1 Couplage de Suzuki</u>	44
<u>2.1.1.3 Couplage de Negishi</u>	46
2.1.2 Formation d'arylthiazoles par couplage catalytique intermoléculaire entre les thiazoles organométalliques et les halogénures d'aryle	47
<u>2.1.2.1 Couplage de Suzuki</u>	47
<u>2.1.2.2 Couplage de Stille</u>	48
<u>2.1.2.3 Couplage de Negishi</u>	49

2.1.3 Formation d'arylthiazole par arylation directe .....	50
<u>2.1.3.1 Arylation directe et régiosélective en position C-2 du thiazole</u> .	50
<u>2.1.3.2 Arylation directe et régiosélective en position C-5 du thiazole</u> .	51
<u>2.1.3.3 Arylation directe et régiosélective en position C-4 du thiazole</u> .	52
2.1.4 Résumé .....	53
2.2 Objectif du projet .....	53
2.3 Formation des N-oxydes de thiazole .....	54
2.4 Optimisation de l'arylation directe en position C2 des N-oxydes de thiazole à température ambiante .....	56
2.4.1 Optimisation des ligands à 70°C.....	58
2.4.2 Optimisation de la température et des additifs.....	59
2.4.3 Optimisation des ligands à température ambiante.....	60
2.4.3 Optimisation du solvant .....	61
2.5 Génération d'analogues pour l'arylation en position C2 .....	62
2.6 Optimisation de l'arylation directe en position C-5 des N-oxydes de thiazole.....	66
2.7 Génération d'analogues pour l'arylation en position C5 .....	68
2.8 Optimisation de l'arylation directe en position C4 des N-oxydes de thiazole.....	69
2.9 Génération d'analogues pour l'arylation en position C-4 .....	71
2.10 Arylation directe séquentielle et programmable des N-oxydes de thiazole.....	73
2.11 Réduction de la fonction N-oxyde .....	74
2.12 Mécanisme de l'arylation directe des N-oxydes de thiazole .....	76
2.13 Progrès vers la synthèse du centre hétérocyclique d'Amythiamicin D	80
2.14 Résumé.....	98
3. SYNTHÈSE D'INDOLES CATALYSÉE PAR LE RHODIUM(III) À PARTIR D'ACETANILIDE ET D'ALCYNE .....	99
3.1 Synthèses d'indoles .....	100
3.1.1 Synthèses classiques d'indoles .....	101
<u>3.1.1.1 Synthèse d'indole de Fisher</u> .....	101
<u>3.1.1.2 Synthèse d'indole de Reissert</u> .....	102

3.1.1.3 Synthèse d'indole de Mandelung .....	102
3.1.1.4 Synthèse d'indole de Bischler .....	103
3.1.2 Synthèse d'indoles catalysée par les métaux de transition.....	103
3.1.2.1 Synthèse d'indole par Kibayashi .....	104
3.1.2.2 Synthèse d'indole par Castro et Yamanaka .....	104
3.1.2.3 Synthèse d'indole par Larock .....	105
3.1.2.4 Synthèse d'indole par Glorius .....	106
3.1.3 Résumé .....	107
3.2 Objectif du projet .....	107
3.3 Optimisation de la synthèse d'indoles à partir d'acétanilides et d'alcyne	
.....	108
3.3.1 Essais préliminaires.....	108
3.3.2 Optimisation préliminaire .....	109
3.3.3 Optimisation de l'oxydant, des additifs et du temps de réaction ...	110
3.3.4 Optimisation du solvant .....	112
3.3.5 Optimisation des additifs dans le DMA .....	113
3.3.6 Optimisation de la concentration dans le DMA et de la quantité	
d'oxydant .....	115
3.3.7 Optimisation des additifs et du temps de réaction dans le t-AmOH	
.....	116
3.4 Génération d'analogues .....	117
3.4.1 Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de	
différents acétanilides et différents alcyne dans le DMA.....	118
3.4.2 Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de	
différents acétanilides et du 2-phényl-1-propyne dans le t-AmOH.....	120
3.4.3 Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de de	
l'acétanilide et de différents alcyne dans le t-AmOH.....	123
3.5 Cycle catalytique proposé .....	125
3.6 Résumé .....	126
3.7 Projets en cours et futurs .....	126
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>128</b>

## LISTES DES SCHÉMAS

Schéma 1.1: Le couplage traditionnel et les problèmes qui y sont associés .....	2
Schéma 1.2: Cycle catalytique proposé pour l'arylation des pentafluorobenzènes .....	7
Schéma 1.3: Arylation directe proposée des N-oxydes d'imidazole .....	26
Schéma 1.4: Oxydation directe des imidazoles.....	26
Schéma 1.5: Formation des N-oxydes d'imidazole .....	27
Schéma 2.1: Couplage de Suzuki développé par Hodgetts et Kershaw .....	45
Schéma 2.2: Couplage de Negishi développé par Sakomoto pour la synthèse du Camalexin .....	47
Schéma 2.3: Couplage de Negishi développé par Knochel .....	50
Schéma 2.4: Arylation directe séquentielle et régiosélective des N-oxydes de thiazole.....	74
Schéma 2.5: Cycle catalytique proposé pour l'arylation directe des N-oxydes de thiazole.....	80
Schéma 2.6: Synthèse de la partie centrale des amythiamicins par Bagley .....	83
Schéma 2.7: Synthèse d'un thiopeptide par couplages d'organométalliques.....	84
Schéma 2.8: Rétrosynthèse proposée pour la formation du corps hétérocyclique d'Amythiamicin D.....	85
Schéma 3.1: Prix de certains <i>o</i> -iodoaniline chez Sigma-Aldrich.....	106
Schéma 3.2: Cycle catalytique proposé .....	125

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1: Arylation directe de fluorobenzènes .....	5
Tableau 1.2: Méthodologie générale pour l'arylation directe d'hétérocycles .....	10
Tableau 1.3: Arylation directe de N-oxydes de pyridine et de diazine .....	12
Tableau 1.4: Couplage de Negishi avec des zinciques d'imidazole .....	22
Tableau 1.5: Optimisation des ligands et du ratio ligand / palladium.....	30
Tableau 1.6: Optimisation du catalyseur et des additifs .....	31
Tableau 1.7: Optimisation de la quantité de CuBr.....	32
Tableau 1.8: Optimisation de la quantité d'acide pivalique.....	33
Tableau 1.9: Optimisation de la quantité de carbonate de potassium.....	34
Tableau 1.10: Optimisation du solvant .....	35
Tableau 1.11: Optimisation de la concentration .....	36
Tableau 1.12: Optimisation de la température.....	37
Tableau 1.13: Analogues pour l'arylation directe en C-2 des N-oxydes d'imidazole .....	38
Tableau 1.14: Analogues pour l'arylation directe en C-4 des N-oxydes d'imidazole .....	40
Tableau 2.1: Optimisation du ligand et du solvant pour l'arylation en position C-2 à 25°C .....	58
Tableau 2.2: Optimisation des ligands pour l'arylation en position C-2 à 70°C ..	59
Tableau 2.3: .....	60
Tableau 2.4: Optimisation des ligands pour l'arylation en position C-2 à 22°C ..	61
Tableau 2.5: Optimisation des solvants pour l'arylation en position C-2 à 22°C	62
Tableau 2.6: Génération analogues pour l'arylation en C-2 des N-oxydes de thiazole substitués.....	63
Tableau 2.7: Génération analogues pour l'arylation en C-2 des N-oxydes de thiazole.....	65
Tableau 2.8: Optimisation des ligands et additifs pour l'arylation en position C-5 .....	67

Tableau 2.9: Optimisation du nombre d'équivalent de <i>N</i> -oxyde de thiazole et du ratio palladium / ligand pour l'arylation en position C-5 .....	68
Tableau 2.10: Génération analogues pour l'arylation en C-5 des <i>N</i> -oxydes de thiazole .....	69
Tableau 2.11: Optimisation de la température et de l'effet d'additif pour l'arylation en position C-4 .....	70
Tableau 2.12: Optimisation des ligands, du ratio palladium / ligand et des additifs pour l'arylation en position C-4 .....	71
Tableau 2.13: Génération analogues pour l'arylation en C-4 des <i>N</i> -oxydes de thiazole .....	72
Tableau 2.14: Optimisation des ligands pour l'arylation directe du <i>N</i> -oxyde de 4,5-diméthylthiazole .....	87
Tableau 2.15: Génération d'analogues modèles .....	89
Tableau 2.16: Oxydation de thiazole pour la synthèse formelle d'Amythiamicin D .....	91
Tableau 2.17: Oxydation et purification de thiazoles pour la synthèse formelle d'Amythiamicin D .....	92
Tableau 2.18: Purification du <i>N</i> -oxyde de 4-méthylesterthiazoles pour la synthèse formelle d'Amythiamicin D .....	94
Tableau 3.1: Optimisation de l'oxydant, des additifs et du temps de réaction ..	111
Tableau 3.2: Optimisation du solvant .....	112
Tableau 3.3: Optimisation des additifs dans le DMA .....	113
Tableau 3.4: Optimisation des additifs d'argent dans le DMA .....	115
Tableau 3.5: Optimisation des concentrations et de la quantité d'oxydant dans le DMA .....	116
Tableau 3.6: Optimisation des additifs et du temps de réaction dans le <i>t</i> -AmOH .....	117
Tableau 3.7: Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de différents acétanilides et différents alcynes dans le DMA .....	119
Tableau 3.8: Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de différents acétanilides et du 2-phényl-1-propyne dans le <i>t</i> -AmOH .....	121

Tableau 3.9: Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de différents acétanilides substitués en position C-3 et du 2-phényl-1-propyne dans le <i>t</i> -AmOH.....	123
Tableau 3.10: Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de de l'acétanilide et de différents alcynes dans le <i>t</i> -AmOH .....	124

## LISTE DES FIGURES

Figure 1.1: Arylation directe d'hétérocycles.....	8
Figure 1.2: Composés naturels et biologiquement actifs contenant le motif arylimidazole. ....	14
Figure 1.3: Produit naturel alcaloïde, la Granulatimide.....	17
Figure 1.4: Produit naturel, le Nortopsentin D .....	18
Figure 1.5: Arylation par couplage de Stille vers la synthèse du Cribrostatin 6..	21
Figure 2.1: Composés naturels et biologiquement actifs contenant le motif arylthiazole. ....	43
Figure 2.2: Oxydation directe des thiazoles.....	56
Figure 2.3: Réduction des <i>N</i> -oxydes de thiazole.....	75
Figure 2.4: Distribution de la HOMO sur le thiazole, le <i>N</i> -oxyde de thiazole et le <i>N</i> -oxyde de 2-phénylthiazole .....	77
Figure 2.5: Le thiopeptide Amythiamicin D.....	81
Figure 2.6: Le corps hétérocyclique d'Amythiamicin D.....	82
Figure 3.1: Composés naturels et pharmaceutiques contenant le motif indole	100

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : acétate

aq. : aqueux

Ar : aryle générique

Ar : argon

Bn : Benzyle

Bu : butyle

°C : degré celcius

CHCl<sub>3</sub> : Chloroforme

cm : centimètre

Cp\* : pentaméthyle cyclopentadiène

Cy : cyclohexyle

Cy-John-Phos : 2-(Di-cyclohexylphosphino)biphenyle

d : doublet

DavePhos : 2-(2-dicyclohexylphosphanylphényl)-N,N-diméthylaniline

dba : dibenzylidène acetone

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

dd : doublet de doublet

Dibal-H : «diisobutylaluminium hydride»

DFT : « Density functional theory »

DMA : diméthylacétamide

DMF : diméthylformamide

DMDO : Diméthylidioxirane

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppf : 1,2-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

dppe : 1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane

dt : doublet de triplet

équiv. : équivalent

Et : éthyle

Et<sub>2</sub>O : diéthyl éther  
EtOAc : Acétate d'éthyle  
EtOH : éthanol  
Et<sub>3</sub>N : triéthylamine  
g : gramme  
GD : Groupement directeur  
GC : «gas chromatography»  
h : heure  
HRMS : « high resolution mass spectroscopy »  
HOMO : «Highest occupied molecular orbital»  
IR : infrarouge  
*J* : constante de couplage RMN  
John-Phos : 2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphenyle  
K: Kelvin  
L : ligand  
m : multiplet  
*m* : meta  
M : molaire  
M<sup>+</sup> : ion moléculaire  
*m*CPBA : «meta-chloroperbenzoic acid»  
Me : méthyle  
MeCN : Acétonitrile  
MeOH : méthanol  
mg : milligramme  
MHz : mégahertz  
min : minute  
mmol : millimole  
mL : millilitre  
mol : mole  
MS : «mass spectroscopy»  
MTO : Méthyltrioxorhénium, MeReO<sub>3</sub>

m.p. : « melting point »  
mw : «microwave»  
N<sub>2</sub> : azote  
NMP : N-méthylpyrrolidone  
o : ortho  
p : para  
Pd : palladium  
Ph : phényle  
PhH: Benzène  
PhMe: Toluène  
Piv : groupement pivalyle  
PPA : acide polyphosphorique  
q : quadruplet  
Qté. : quantité  
R : groupe générique  
R<sub>1</sub> : groupe générique  
R<sub>2</sub> : groupe générique  
R<sub>3</sub> : groupe générique  
Rf : référence frontale  
RMN : résonance magnétique nucléaire  
s : singulet  
sat : saturé  
SEM : 2-((Triméthylsilyl)éthoxy)méthyle  
S-Phos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphenyle  
t : triplet  
tfp : tri-.2-furylphosphine  
TFA : «trifluoroacetic acid»  
TFAA : «trifluoroacetic anhydride»  
TLC : « thin layer chromatography»  
THF : tétrahydrofurane  
TMS : triméthylsilyle

tp: température de la pièce

Ts :tosyle

UHP : «urea-hydrogen peroxide»

X : halogénure générique

X-Phos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyle

Y : halogénure générique

## AVANT PROPOS

Les hétérocycles insaturés constituent un des plus grand groupe de composés organiques connu jusqu'à présent. Ce motif est très important pour plusieurs domaines reliés à la science, tels que les médicaments, les herbicides, les colorants et les photoluminescents. D'ailleurs, un grand nombre de composés biologiquement actifs possèdent un ou plusieurs hétérocycles dans leurs structures chimiques. De plus, diverse produits naturels de grandes importances sont composés d'hétérocycles, tels que les antibiotiques, les vitamines, les hormones. La formation et la fonctionnalisation des hétérocycles est donc d'une importance majeure pour la science.

Plusieurs méthodes pour fonctionnaliser les hétérocycles ont été développées jusqu'à présent. Un de ces procédés, l'arylation directe, permet de former des aryles-hétérocycles en une seule étape directement à partir de l'hétérocycle. Ces composés aryles-hétérocycles sont d'une grande importance pour l'industrie pharmaceutique et l'industrie des matériaux. Cependant, la grande majorité de ces méthodes ont de nombreuses lacunes et ne s'appliquent spécifiquement qu'à un seul hétérocycle. L'amélioration de ces procédés est donc nécessaire. Par le passé, il a été démontré que l'utilisation de la fonctionnalité *N*-oxyde pourrait permettre une arylation directe plus versatile et efficace. L'arylation directe de *N*-oxyde d'imidazole et de thiazole a donc été développée et donne d'excellent rendements pour former plusieurs analogues. De plus, il a été possible de faire l'arylation directe, complète et séquentielle du *N*-oxyde de thiazole. Finalement, des progrès ont été faits vers l'application de cette méthode à la synthèse formelle d'un produit naturel.

La synthèse d'hétérocycles est aussi essentielle pour l'industrie chimique. Plusieurs méthodes pour synthétiser les différents hétérocycles ont été développées durant les dernières années. En revanche, ces procédés requièrent souvent la formation du composé à partir de produits de départ complexes et

préactivés. Ces méthodes sont très utilisées mais elles peuvent être longues et coûteuses puisque les deux partenaires de cyclisation doivent être préparés. Une façon simple d'améliorer ce problème serait de faire la synthèse d'hétérocycle à partir de produit commercialement disponible. L'utilisation de la catalyse par métaux de transition pourrait permettre de former ces hétérocycles à partir de substrat simple. En commençant par les indoles et à l'aide de la catalyse au rhodium (III), il a été possible de former cet hétérocycle à partir d'aniline et d'alcyne. Des rendements de bons à excellents ont été obtenus pour la synthèse d'une grande variété d'indoles.

## REMERCIEMENTS

Que serait mes deux dernières années sans toutes les personnes que j'ai côtoyées et qui m'ont aidées. Je tiens tout d'abord à remercier ma famille qui a toujours cru en moi et m'a encouragé tout au long de mes études et de ma vie. Merci surtout à mes parents, je vous adore! Je tiens à dire merci à tous mes amis de la promo 40 et à mes anciens professeurs de Sherbrooke. Mes années de bac n'auraient pas été pareilles sans vous. Je veux aussi remercier toutes les personnes que j'ai fréquentées durant mes études graduées à Ottawa. Un gros merci à Louis-Charles et Marc pour leur aide et toutes les connaissances qu'ils m'ont partagées. Merci à Mélissa qui m'a fait connaître le Fagnou Factory! Je veux aussi remercier Jean-Philippe et Louis-Charles (encore!) qui m'ont coaché au début de ma maîtrise et m'ont laissé entre les mains deux projets vraiment intéressants. Also, a big thanks to Dave! I had so much fun working with you and learning from you. Continue to play Def Leppard and Bon Jovi in Boston! Merci aussi à Nicole, tu étais la meilleure Lab Mom, j'espère que tu te plais en Californie! English Megan, thank you for sharing my name! Good luck in med school! I also want to thanks Derek, I really enjoy our problem of the day. Hope you will do well in your Ph.D. Un immense merci à Ben! Merci pour les corrections, ton aide et tes conseils. Je te souhaite la meilleure des chances dans tout ce que tu entreprends! Merci aussi à David. C'était vraiment agréable travailler avec toi, continue à être dans la lune, un jour tu vas faire une découverte grâce à tes mélanges! Je tiens à dire un gros merci à ma voisine de bench pendant les deux dernières années. Merci Élisia, j'ai adoré nos conversations, nos discussions de bouffes, nos conneries, notre musique et surtout monsieur le bas! Merci aussi à Laurence, c'était vraiment agréable travailler avec toi! I would also like to thank Dan Black for being always cheerful and helpful. Un gros merci à Sophie! Pour ton aide, tes conseils et juste d'être une vraiment bonne amie, bonne chance pour ton Ph.D! Dan Shore, I had so much fun working with you! Good luck with the rhodium project! Thank to Chris, I hope you will win over the *N*-Oxyde. Also, thank to Malcom, for your help and all

your new sophisticated words! I want to thanks Ho-Yan, for being so nice and helpful. Good luck with the boys in the lab! Un gros merci aussi à Nicolas. Je suis tellement contente d'avoir eu la chance de te connaître et de travailler avec toi. Bonne chance dans tout ce que tu entreprends! Je veux aussi dire merci à Olivier, je suis contente de t'avoir eu comme voisin de bench, bonne chance pour ta maîtrise. Thank to Ivan, hope your 4 years will be great. Also, a big thanks to Doris. You can come visit Laval whenever you want! I also want to say thank you to Catherine, Sarah, Kevin and Pamela. I wish you the best in your graduated studies. Je veux aussi remercier tout le reste du department, spécialement Jen, Francis L., Francis B. Marie-Christine, Isabelle et Maxime. Merci d'avoir été là pour moi durant mes deux dernières années. Aussi merci à Jason, pour son aide et son support, bonne chance dans ton doc. Finally, I want to truly thanks Keith for all his help, his advices, his good ideas, his motivation, his funny comments, his giggling...I am a better chemist but also a better person because of you! Thank you so much for the two fabulous years!

Merci tout le monde, j'ai adoré mes deux dernières années. Vous allez me manquer, bonne chance dans tous vos projets futurs!

# Chapitre 1

## 1. Synthèse de *N*-oxydes d'arylimidazole par arylation directe catalysée par le palladium

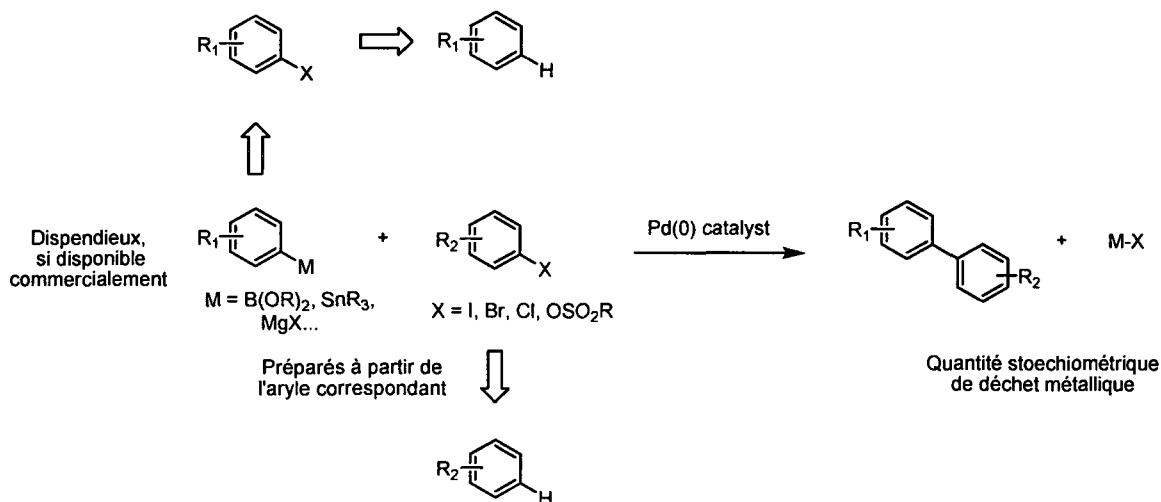
### 1.1 Introduction générale sur la synthèse de motifs biaryle par couplage intermoléculaire catalysé par le palladium

L'importance du motif biaryle a considérablement augmenté durant le dernier siècle.<sup>1</sup> Sa présence dans les produits pharmaceutiques, naturels ainsi que dans les matériaux font de lui un des motifs très importants pour l'industrie chimique. Plusieurs groupes ont consacré leur recherche sur le développement de méthodes permettant la synthèse de biaryles de façon générale et efficace. La façon la plus connue de construire ce genre de fragment est encore l'arylation par couplage intermoléculaire catalysé par le palladium avec des organométalliques. Les réactions de Suzuki, Stille, Negishi, Ullmann et Kumada font partie de ce type de transformation. Celles-ci requièrent l'usage d'un halogénure d'aryle et d'un aryle organométallique, ce dernier pouvant parfois être disponible commercialement mais à coût élevé. De plus, durant la réaction une quantité stoechiométrique de déchets métalliques toxiques est générée venant du substrat activé par l'organométallique (schéma 1.1).

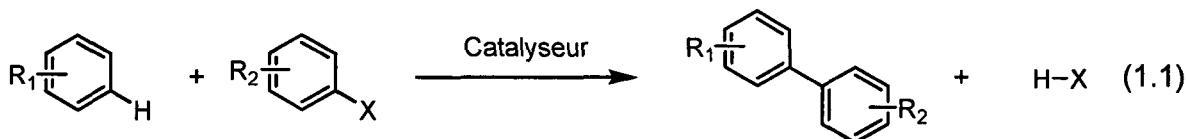
---

<sup>1</sup> Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893

**Schéma 1.1: Le couplage traditionnel et les problèmes qui y sont associés**



Une méthode simple et efficace pour contrer ces problèmes est l'arylation directe.<sup>2</sup> Celle-ci est devenue un sujet de recherche d'actualité vers les années 1980 et depuis ce temps plusieurs méthodes ont été développées pour permettre la formation de biaryles de façon efficace et douce. Dans ce type de réaction, la fonctionnalité organométallique est remplacée par un atome d'hydrogène. La formation du motif biaryle s'effectue alors entre un aryle simple et un halogénure d'aryle (équation 1.1).



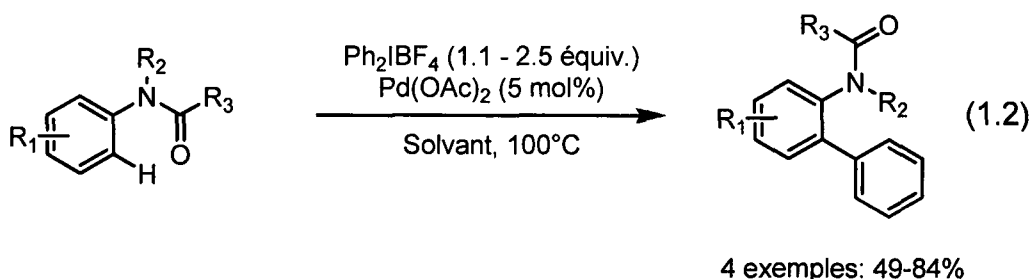
Ces conditions permettent donc d'éliminer beaucoup de désavantages de l'utilisation d'organométalliques: les produits de départ sont commercialement disponibles, leur coût est faible et seulement une quantité stoechiométrique d'acide est générée comme déchet. En revanche, la facilité de la réaction dépend beaucoup du substrat utilisé. Cela est dû à l'activation du lien C-H de

<sup>2</sup> a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174. b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173. c) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253. d) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 200-205.

l'aryle simple pour permettre une insertion facile du palladium. L'aisance de cette insertion et sa régiosélectivité a donc un impact dans le choix des conditions réactionnelles utilisées ainsi que dans le choix du substrat de départ. La prochaine section portera donc sur deux différentes classes de substrat: les aryles simples et les hétéroaromatiques.

### 1.1.1 Arylation directe d'aryles simples

Plusieurs exemples de ce genre de transformation ont été rapportés dans la littérature.<sup>2a</sup> Cependant, les conditions pour ces couplages doivent être prudemment optimisées et dépendent beaucoup du substrat utilisé. Ces couplages peuvent être réalisés avec des aryles riches en électron, pauvres en électron ou avec des aryles possédant un groupement directeur près du site de l'arylation. Un exemple de ce dernier cas a été rapporté par Sanford et coll. en 2005.<sup>3</sup> Les conditions développées permettent une arylation régiosélective dirigée en position alpha d'un amide (équation 1.2).

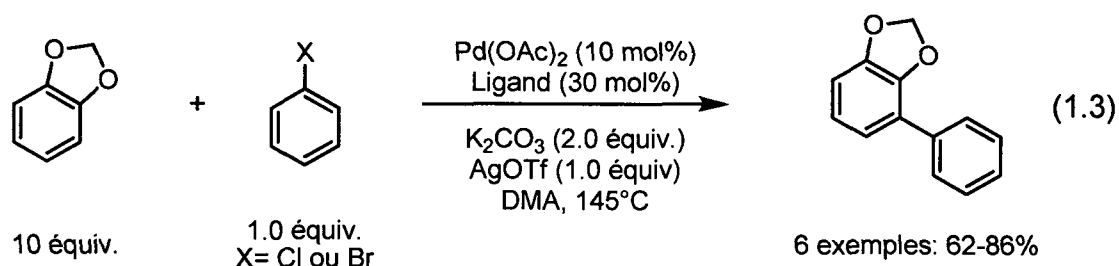


Les auteurs proposent que le mécanisme de cette réaction passe par un cycle catalytique employant un catalyseur Pd(II)/Pd(IV) et de l'iodure hypervalent comme oxidant et comme donneur de phényl. Ce type de système permet l'utilisation de conditions plus douces en plus d'améliorer la régiosélectivité de la réaction. En 2006, Fagnou et collaborateurs ont réalisé l'arylation de substrats pouvant diriger l'insertion C-H mais aussi étant riches en électrons.<sup>4</sup> Cette

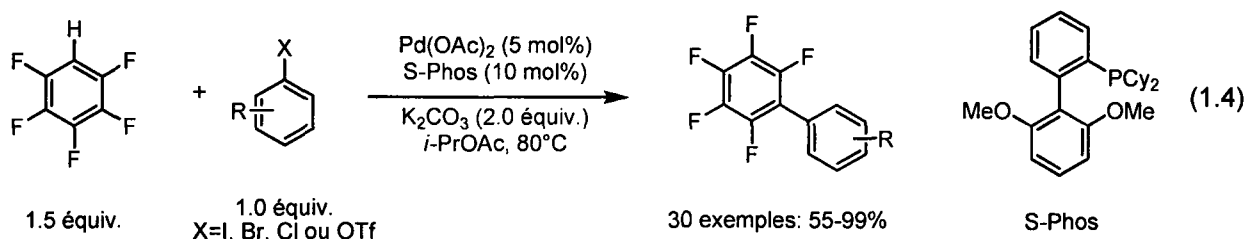
<sup>3</sup> Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330.

<sup>4</sup> Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.

réaction s'effectue avec des halogénures d'aryle déficients ou riches en électron, mais requiert l'utilisation d'un excès de l'éther de départ et de hautes températures (équation 1.3). La régiosélectivité de ce type de réaction peut être expliquée par l'acidité du site réactionnel ou par la complexation du doublet libre de l'hétéroatome, ici l'oxygène, au métal. Ceci dirige le palladium via un métallacycle à 5 ou à 6 chaînons permettant ainsi l'arylation avec une bonne régiochimie.



Le groupe Fagnou a aussi étudié l'utilisation d'aryles pauvres en électrons dans la réaction d'arylation directe. Ceux-ci ont rendu possible le couplage de fluorobenzènes avec des halogénures d'aryle.<sup>5</sup> Dans un premier temps, l'arylation du pentafluorobenzène a été démontrée avec plusieurs halogénures d'aryles avec des rendements bons à élevés (équation 1.4).

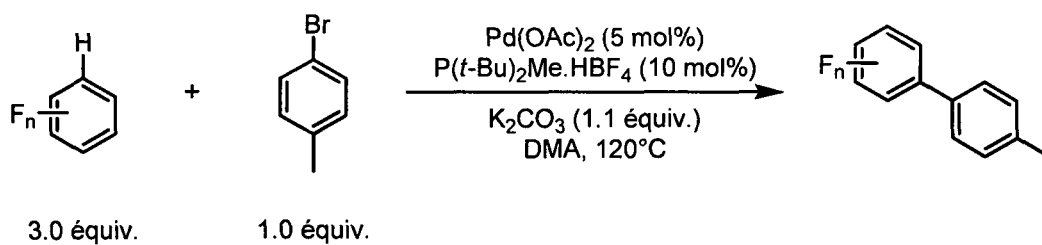


Par la suite, les mono, di, tri et tétrafluorobenzènes ont été couplés avec un bromure d'aryle en utilisant les conditions réactionnelles précédemment développées (tableau 1.1). La régiochimie obtenue lors de ces réactions a

<sup>5</sup> a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754. b) Lafrance, M.; Shore, D.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2006**, *22*, 5097.

permis de proposer un mécanisme pour ces arylations directes d'aryles pauvres en électrons passant par une étape de métallation concertée avec abstraction du proton (schéma 1.2).

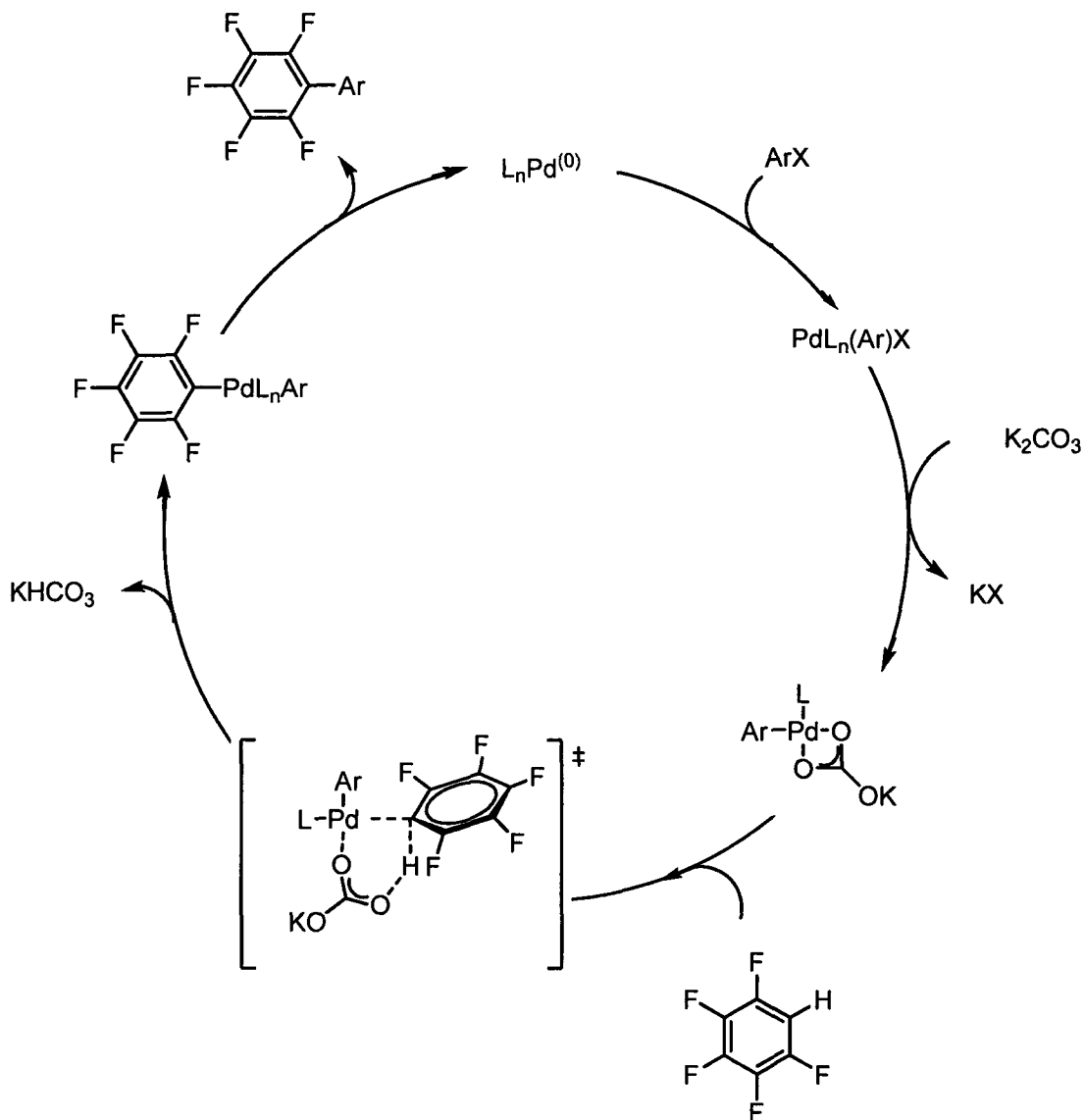
**Tableau 1.1:** Arylation directe de fluorobenzènes



Entrée	Fluorobenzène	Produit majoritaire	Rendement Isolé (%)
1			79 (plus 20% diarylé)
2			69 (plus 24% diarylé et 2% triarylé)
3			42 (plus 13% diarylé)
4			85 (plus 9% diarylé)
5			8

Le cycle catalytique proposé débute par une insertion oxydante du palladium(0) dans le lien aryle-halogène. Un échange de ligand se produit ensuite entre l'halogène et le carbonate de la base utilisée. Ceci permet une métallation-déprotonation concertée de l'aryle simple, ici le substrat étant le pentafluorobenzène. Cet état de transition a été proposé suite aux résultats expérimentaux et aux études computationnelles obtenus pour le système pentafluorobenzène. Finalement, une élimination réductrice donne le produit désiré et régénère le catalyseur actif.

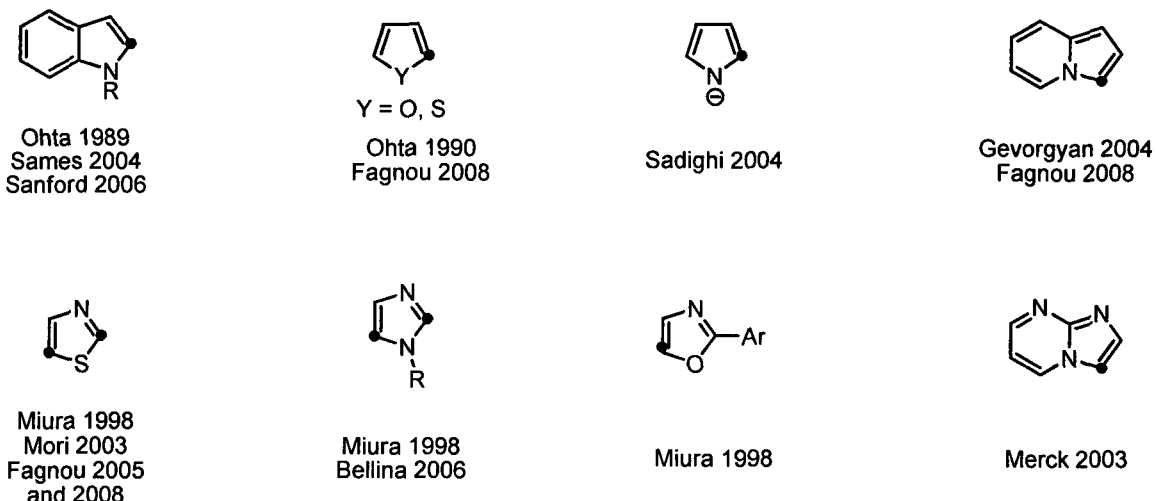
**Schéma 1.2:** Cycle catalytique proposé pour l'arylation des pentafluorobenzènes



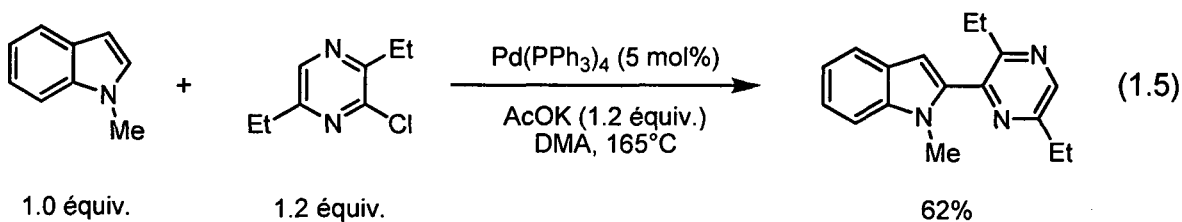
### 1.1.2 Arylation directe d'hétérocycles

Le motif biaryle dont l'un des aryles est un hétérocycle est très présent dans les composés naturels et dans les produits biologiquement actifs. La formation de ce type de structure par arylation directe a été étudiée par plusieurs groupes depuis 20 ans (figure 1.1).<sup>2</sup>

**Figure 1.1:** Arylation directe d'hétérocycles



Le groupe d'Ohta a été le premier à rapporter l'arylation directe d'hétérocycles en couplant un indole avec une chloropyrazine.<sup>6</sup> Ces derniers souhaitant développer une route simple et efficace pour accéder au motif 3-(pyrazin-2-yl)indole qui constitue le fragment principal d'un produit naturel, le Cypridina luciferin. Après avoir optimisé les conditions pour l'arylation directe, ils ont obtenu le produit désiré avec un rendement de 62% (équation 1.5).



Depuis ce premier rapport, les conditions d'arylation directe d'indoles et d'autres hétéroaromatiques se sont beaucoup améliorées. Cependant, la majorité des conditions développées ne s'appliquent qu'à un substrat en particulier et ne peuvent généralement pas être étendues à d'autres hétérocycles. En 2008, Fagnou et collaborateurs ont remédié à une partie du problème en développant des conditions générales et fiables pour effectuer le

<sup>6</sup> Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477.

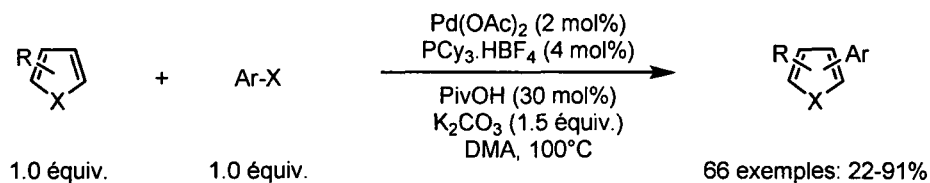
couplage direct de plusieurs hétérocycles.<sup>7</sup> Cette réaction n'utilise aucun excès des deux substrats de départ, se fait avec seulement 2 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> et à une température de 100°C. De plus, l'utilisation d'acide pivalique dans la réaction est nécessaire pour obtenir une bonne conversion. Cet additif permettrait de former une base soluble dans le milieu réactionnel, aidant lors de l'étape de déprotonation.<sup>8</sup> Aussi, cette méthodologie s'applique à une vaste librairie de thiophènes, furanes, pyrroles, imidazoles, oxazoles, thiazoles, triazoles, indolizines et imidazopyrimidines (tableau 1.2).

---

<sup>7</sup> Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A. Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826.

<sup>8</sup> Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497.

**Tableau 1.2: Méthodologie générale pour l'arylation directe d'hétérocycles**



Entrée	Hétérocycle	Halogénure d'aryle	Produit	Rendement Isolé (%)
1				80
2				65
3				83
4				89
5				60
6				81

Toutes les arylation directe d'hétérocycles mentionnées jusqu'à présent utilisent un hétérocycle riche en électrons  $\pi$ . L'utilisation de substrats pauvres en électrons tels que les pyridines ou les diazines est plutôt difficile pour le couplage directe. Seulement deux publications mentionnent l'arylation de

pyridines simples jusqu'à présent.<sup>9</sup> En 2005, Fagnou a proposé l'utilisation du *N*-oxyde de pyridine pour faire ce genre de transformation.<sup>10</sup> Ceci a permis de réaliser une arylation douce, efficace et sélective en position C-2 du *N*-oxyde de pyridine. L'année suivante, la même stratégie a été appliquée à une variété de *N*-oxyde de diazines.<sup>11</sup> Des rendements élevés ont été observés en utilisant des conditions similaires à celles des *N*-oxydes de pyridine (tableau 1.3). Aussi, l'oxydation et la réduction de la fonction *N*-oxyde s'effectuent facilement avec de bons rendements.

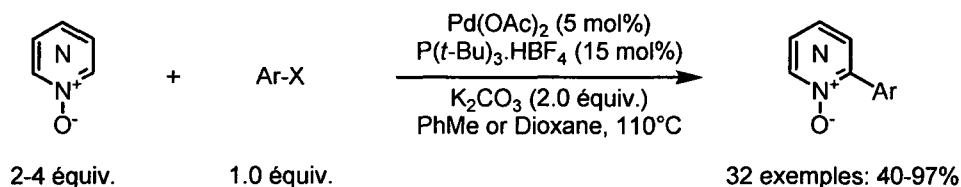
---

<sup>9</sup> a) D. E. Ames and A. Opalko, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1919. b) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, M. Baidossi, D. E. Ponde and Y. Sasson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 1809–1812.

<sup>10</sup> Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020

<sup>11</sup> Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem Int. Ed.* **2006**, 45, 7781.

**Tableau 1.3:** Arylation directe de *N*-oxydes de pyridine et de diazine



Entr\u00e9e	<i>N</i> -oxyde	Bromure d'aryle	Produit	Rendement isol\u00e9 (%)
1	<chem>[O-]N1=CC=CC=C1</chem>	<chem>BrC1=CC=C(C)C=C1</chem>	<chem>[O-]N1=CC=C(C2=CC=C(C)C=C2)C=C1</chem>	95
2	<chem>[O-]N1=CN=CN=C1</chem>	<chem>BrC1=CC=C(OC)C=C1</chem>	<chem>[O-]N1=CN=CN=C(C2=CC=C(OC)C=C2)1</chem>	82
3	<chem>[O-]N1=CN=CN=C1</chem>	<chem>BrC1=CC=C(C)C=C1</chem>	<chem>[O-]N1=CN=CN=C(C2=CC=C(C)C=C2)1</chem>	72
4	<chem>[O-]N1=CN=CN=C1</chem>	<chem>BrC1=CC=C(C)C=C1</chem>	<chem>[O-]N1=CN=CN=C(C2=CC=C(C)C=C2)1</chem>	61 <sup>a</sup>

a) 10 mol% de CuCN a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 comme additif

### 1.1.3 R\u00e9sum\u00e9

L'arylation directe est une m\u00e9thode simple et efficace pour former des compos\u00e9s biaryles et h\u00e9t\u00e9ro-biaryles. Au cours des derni\u00e8res ann\u00e9es, plusieurs m\u00e9thodes catalys\u00e9es par le palladium ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9es pour effectuer cette transformation. Cependant, la majorit\u00e9 d'entre-elles n\u00e9cessite des conditions difficiles. Une solution propos\u00e9e pour ces couplages ardues est l'utilisation de la fonctionnalit\u00e9 *N*-oxyde sur les h\u00e9t\u00e9rocycles azot\u00e9s.

## 1.2 Formation d'arylimidazoles par couplage catalytique intermoléculaire

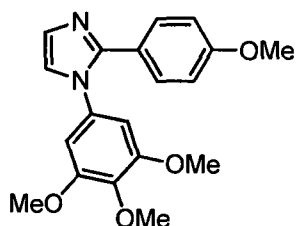
Le motif imidazole, mono, di ou triarylé, est présent dans de nombreux composés naturels et biologiquement actifs.<sup>12</sup> Parmi ces composés se retrouve l'inhibiteur de cyclooxygénase-2 (COX-2). Ce 1-2 diarylimidazole est très actif et sélectif en tant qu'inhibiteur d'enzyme humaine COX-2, et est donc un très bon agent anti-inflammatoire. Par ailleurs, Eli Lilly et GlaxoSmithKline ont développé des composés actifs ayant un motif triarylimidazole. Ces deux composés sont utilisés comme inhibiteur de kinase pour combattre le cancer (figure 1.2).<sup>13</sup>

---

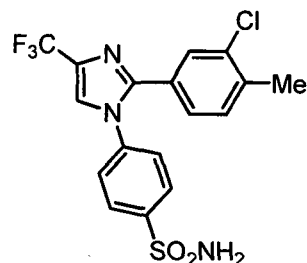
<sup>12</sup> a) Zifiasak, C. A.; Hiasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991. b) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 435.

<sup>13</sup> a) Bellina, F.; Causeruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, 4571. b) Bellina, F.; Causeruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 693. c) Desiraju, G. R.; Gopalakrishnan, B.; Jetti, R. K. R.; Nagaraju, A.; Raveendra, D.; Sarma, J. A. R. P.; Sobhia, M. E.; Thilagavathi, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4847. d) Wu, G.; Robertson, D. H.; Brooks, C. L., III; Vieth, M. J. *Comput. Chem.* **2003**, *24*, 1549. e) Johnson, N. W.; Semones, M.; Adams, J. L.; Hansbury, M.; Winkler, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5514.

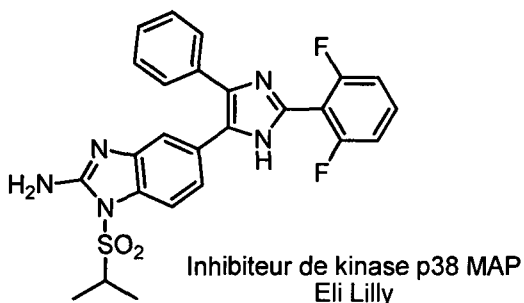
**Figure 1.2:** Composés naturels et biologiquement actifs contenant le motif arylimidazole.



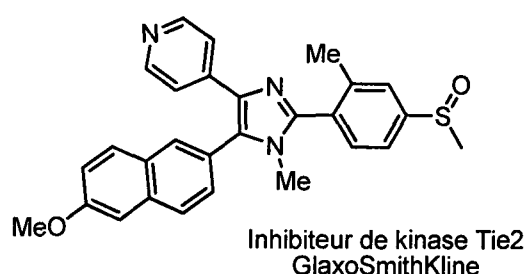
Agent antitumoral  
Université de Pise



Inhibiteur de COX-2  
Université de Hyderabad



Inhibiteur de kinase p38 MAP  
Eli Lilly



Inhibiteur de kinase Tie2  
GlaxoSmithKline

Étant donné l'abondance et l'importance des arylimidazoles dans l'industrie pharmaceutique, plusieurs réactions ont été développées pour préparer ce motif. Ces méthodes reposent souvent sur la création de l'imidazole lui-même par synthèse de l'hétérocycle substitué. Cependant, ces méthodes ne sont pas toujours simples et ne permettent pas la formation d'analogues de façon efficace.<sup>12a</sup> Une façon plus directe de construire les arylimidazoles est la formation du lien biaryle à partir de couplage intermoléculaire d'un imidazole simple. Dans cette optique, plusieurs réactions catalysées par le palladium ont été développées durant les dernières années. Celles-ci requièrent souvent la présence d'un groupement préactivé (organométallique) sur un des substrats de départ pour que la formation du lien biaryle ait lieu. Ce groupement peut se trouver sur l'imidazole lui-même ou sur l'aryle simple. De plus, une nouvelle méthode pour la création d'arylimidazole a émergée depuis quelques années

permettant de construire le lien biaryle sans groupement préactivé organométallique (arylation directe). La prochaine section portera sur ces différentes méthodes qui sont rapportées dans la littérature pour la synthèse d'arylimidazoles.

### **1.2.1 Formation d'arylimidazoles par couplage catalytique intermoléculaire entre les halogénures d'imidazole et les aryles organométalliques**

Cette méthode de formation d'arylimidazoles par couplage catalytique intermoléculaire est effectuée en utilisant des halogénures d'imidazole et des aryles organométalliques. Ces derniers doivent être préparés à partir de leurs halogénures correspondants qui sont pour la plupart du temps commercialement disponibles. Les halogénures d'imidazole, en revanche, ne le sont que rarement et leur coût est très élevé. Par exemple, le prix du 4-(5)-bromoimidazole est 9 618\$/mol<sup>14</sup> et celui du 4-(5)-iodoimidazole est de 16 615\$/mol.<sup>15</sup> Les réactions développées pour ce genre de couplage sont rares dans la littérature et se limitent au couplages de Suzuki, Stille et Negishi.

#### **1.2.1.1 Couplage de Suzuki**

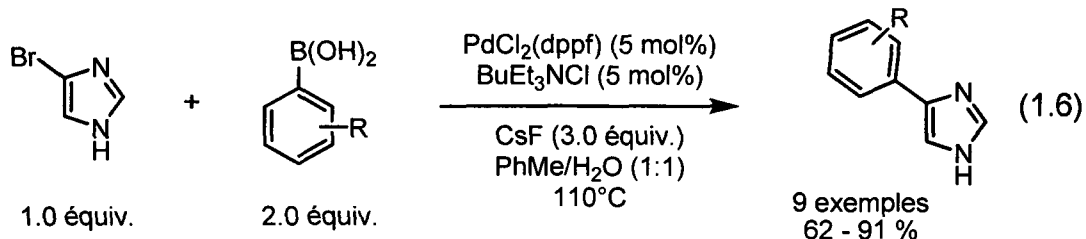
La formation d'arylimidazoles par réaction de Suzuki a été étudiée par le groupe de Bellina et Rossi en 2007.<sup>16</sup> Ceux-ci ont développé des conditions simples pour faire des 4-(5)-arylimidazoles à partir d'acides boroniques et du 4-(5)-imidazole non protégé. Après l'étude de la réaction, des conditions employant un agent de phase en quantité catalytique qui ont menées à la création d'une librairie de 9 exemples (équation 1.6).

---

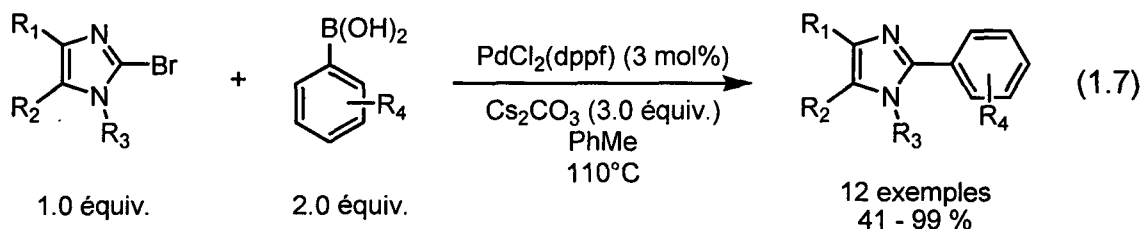
<sup>14</sup> Sigma Aldrich

<sup>15</sup> Alfa Aesar

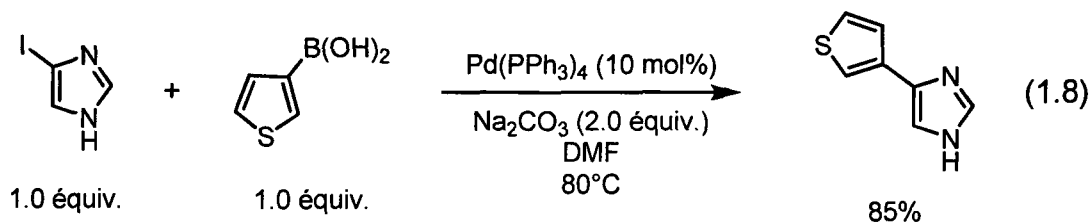
<sup>16</sup> Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8543.



En 2004, le groupe de Janda, en collaboration avec la compagnie Novartis Pharma a développé une méthodologie permettant la conversion de 2-bromoimidazole en 2-arylimidazole utilisant le couplage de Suzuki.<sup>17</sup> Cette méthode leur a permis de synthétiser 12 composés potentiellement actifs comportant le motif 2-arylimidazole (équation 1.7).



Un autre exemple de formation d'arylimidazole par couplage de Suzuki a été rapporté de la compagnie GlaxoSmithKline lors de la préparation d'un agent antibactérien contenant un centre imidazole.<sup>18</sup> Ceux-ci n'ont construit qu'un arylimidazole de cette façon, mais il pourrait être possible d'étendre cette méthodologie à d'autres substrats (équation 1.8).

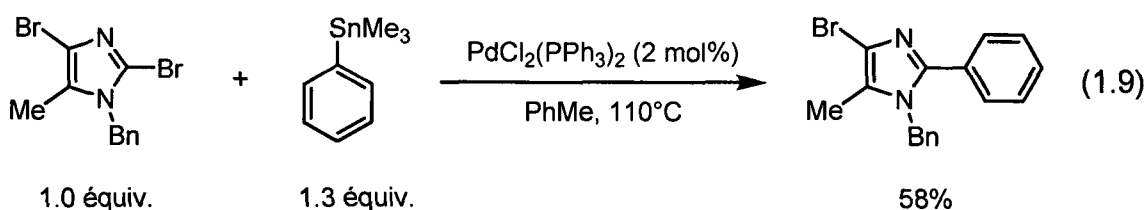


<sup>17</sup> Lee, S.-H.; Yoshida, K.; Matsushita, H.; Clapham, B.; Koch, G.; Zimmermann, J.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8829.

<sup>18</sup> Heerding, D. A.; Chan, G.; DeWolf Jr., W. E.; Fosberry, A. P.; Janson, C. A.; Jaworski, D. D.; McManus, E.; Miller, W. H.; Moore, T. D.; Payne, D. J.; Qiu, X.; Rittenhouse, C.; Slater-Radosti, C.; Smith, W.; Takata, D. T.; Vaiyda, K. S.; Yuan, C. C. K.; Huffman, W. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2061.

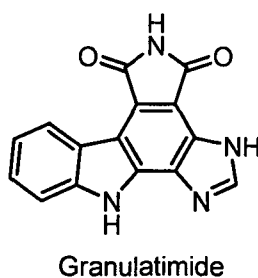
### 1.2.1.2 Couplage de Stille

Le couplage de Stille avec des halogénures d'imidazole et des aryles stannanes a été peu rapporté dans la littérature. Le groupe de Haseltine ont développé une méthode permettant l'arylation régiosélective du 2,4-dibromoimidazole avec le phénylstannate en position 2 de l'imidazole (équation 1.9).<sup>19</sup>



De plus, la formation d'arylimidazole par couplage de Stille a été appliquée à la synthèse d'un produit naturel alcaloïde, la Granulatimide (figure 1.3).<sup>20</sup>

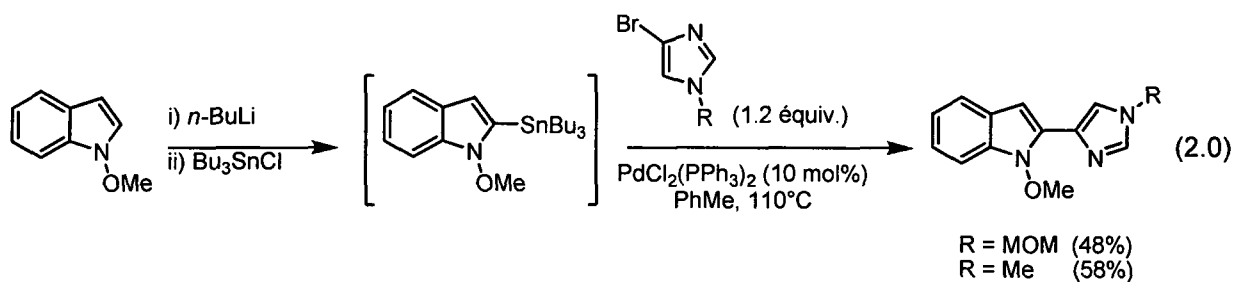
**Figure 1.3:** Produit naturel alcaloïde, la Granulatimide



La réaction clé de cette synthèse est une arylation du 4-iodo-1-(méthoxyméthyl)imidazole ou du 4-iodo-1-méthylimidazole avec le 2-stannyloindole, effectuée avec un rendement de 48% et 58% (équation 2.0).

<sup>19</sup> Wang, D.; Haseltine, J. J. *Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 1637.

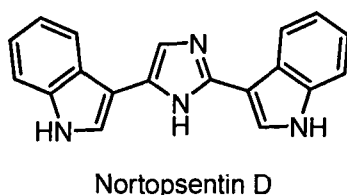
<sup>20</sup> Yoshida, T.; Nishiyachi, M.; Nakashima, N.; Murase, M.; Kotani, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 872.



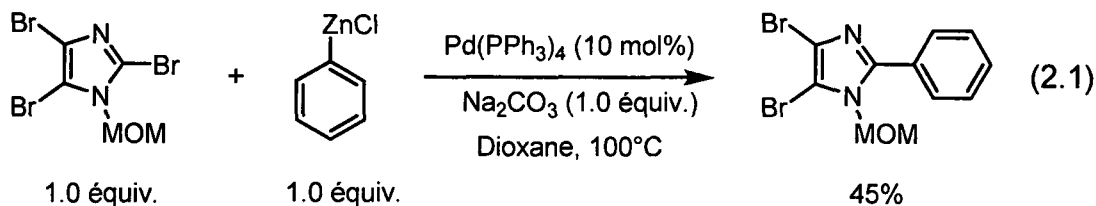
### 1.2.1.3 Couplage de Negishi

Un seul exemple a été trouvé dans la littérature concernant l'utilisation du couplage de Negishi avec des halogénures d'imidazole. Cette réaction a été développée par Ohta en 1994 dans le cadre d'études vers la synthèse du Nortopsentin D (figure 1.4).<sup>21</sup>

**Figure 1.4:** Produit naturel, le Nortopsentin D



Cependant, cette approche n'a pas été retenue pour la synthèse finale du produit naturel puisque son rendement était faible (45%) en comparaison avec celui obtenu par couplage de Suzuki (94%) (équation 2.1).



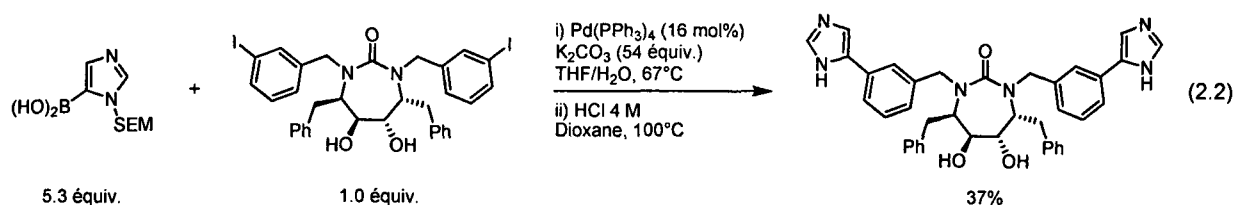
<sup>21</sup> Kaswasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2085.

## 1.2.2 Formation d'arylimidazoles par couplage catalytique intermoléculaire entre les imidazoles organométalliques et les halogénures d'aryle

Cette voie pour synthétiser des arylimidazoles se fait par couplage intermoléculaire entre des imidazoles organométalliques, tel que des acides boroniques d'imidazole, des stannanes d'imidazoles, des zinciques d'imidazole, et des halogénures d'aryles. Peu d'exemples de ce genre de couplage ont été rapportés jusqu'à ce jour, et ceci essentiellement en raison de la faible stabilité du groupement organométallique sur l'hétérocycle. Celui-ci a tendance à s'hydrolyser aisément lorsqu'une trace d'eau est présente et à se décomposer thermiquement.

### 1.2.2.1 Couplage de Suzuki

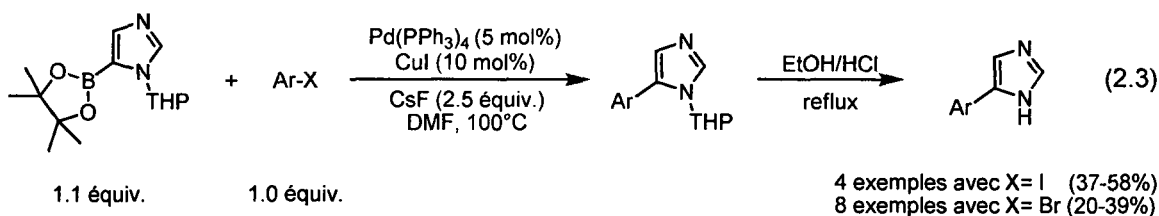
Ce type de couplage de Suzuki pour la formation d'arylimidazole n'a été rapporté que deux fois dans la littérature, la première fois en 1998 par la compagnie Dupont Merck lors de la génération d'analogues actifs contre le VIH.<sup>22</sup> En utilisant un excès de l'organométallique d'imidazole et plus de 15 mol% de palladium tétrakistriphénylphosphine, ceux-ci n'ont pu obtenir qu'un faible rendement de 37% après déprotection des imidazoles (équation 2.2).



Le deuxième exemple de ce type de réaction a été rapporté par le groupe de Rault en 2008, où des conditions générales pour l'arylation de 5-

<sup>22</sup> Han, Q.; Chang, C.-H.; Li, R.; Ru, Y.; Jadhav, P. K.; Lam, P. Y. S. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2019.

boronique ester d'imidazole ont été développées.<sup>23</sup> Le groupement protecteur THP a été choisi pour la facilité de préparation de l'organométallique d'imidazole et aussi pour sa stabilité aux conditions de couplage. Malgré leurs efforts pour développer des conditions d'arylation fiables, les rendements des couplages sont plutôt faibles pour la majorité des substrats (équation 2.3). Ce problème est probablement dû à l'hydrolyse du groupement ester boronique à la température de la réaction.

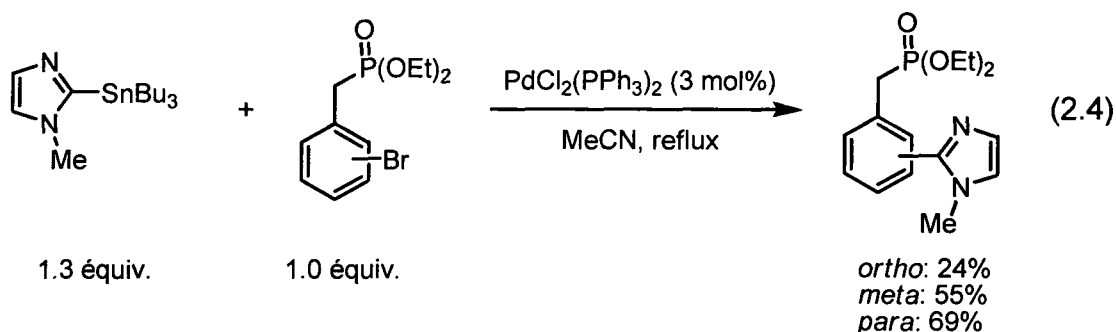


### 1.2.2.2 Couplage de Stille

Le couplage de Stille est le plus répandu pour la formation d'arylimidazoles à partir d'organométalliques d'imidazole. Plusieurs groupes de recherche ont utilisé cette approche pour synthétiser des arylimidazoles substitués par l'aryle en C-2, C-5 et plus rarement en C-4 de l'hétérocycle. Parmi ces exemples, Kennedy et Perboni ont synthétisé des 2-arylimidazoles pour la construction de précurseurs de réaction de Wittig ou d'Horner-Wadsworth-Emmons.<sup>24</sup> Les rendements obtenus sont modérés et sont sensibles à l'encombrement stérique (équation 2.4).

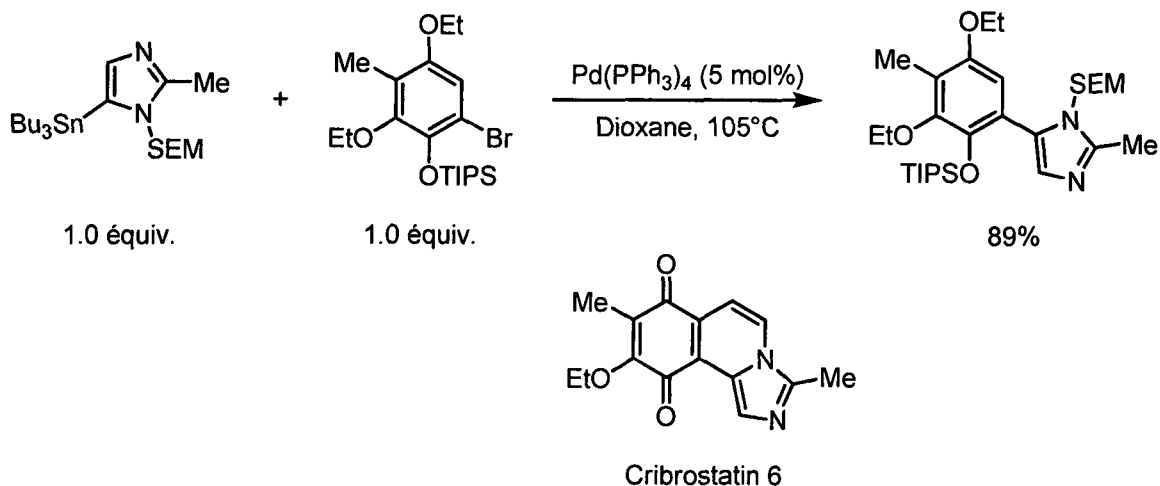
<sup>23</sup> Primas, N.; Mahatsekake, C.; Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Oliveira Santos, J. S.-d.; Lohier, J.-F.; Rault, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4596.

<sup>24</sup> Kennedy, G.; Perboni, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7611.



Plus récemment, l'arylation par couplage de Stille a été utilisée pour synthétiser un produit d'origine naturel, le Cribrostatine 6.<sup>25</sup> Ce composé est très actif biologiquement contre le cancer et est aussi un excellent agent antifongique (figure 1.5).

**Figure 1.5:** Arylation par couplage de Stille vers la synthèse du Cribrostatin 6



### 1.2.2.3 Couplage de Negishi

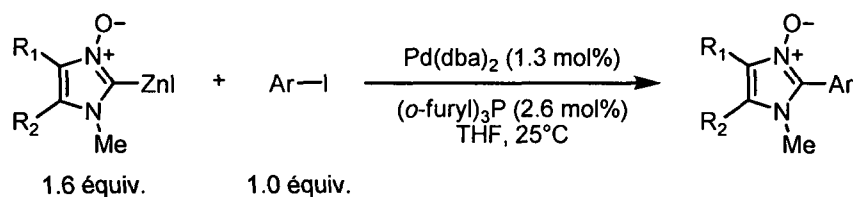
En 1997, Knochel a développé une méthode générale et douce pour l'arylation d'hétérozycliques avec des iodures d'aryles.<sup>26</sup> Leur méthode utilise seulement 1.3 mol% de Pd(dba)<sub>2</sub> à la température ambiante et permet de

<sup>25</sup> Markey, M.; Kelly, T. R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7441.

<sup>26</sup> Prasad, A. S. B.; Stevenson, T. M.; Citineni, J. R.; Nyzam, V.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1997**, 21, 7237.

coupler efficacement deux différents zinciques d'imidazole avec des iodures aryles neutres (entrée 1) et pauvres en électrons (entrée 2 à 5) (tableau 1.4).

**Tableau 1.4:** Couplage de Negishi avec des zinciques d'imidazole



Entrée	Iodure d'aryle	Imidazole N-Oxydes	Produit	Rendement Isolé (%)
1				75
2				70
3		2		62
4		2		68
5		2		83

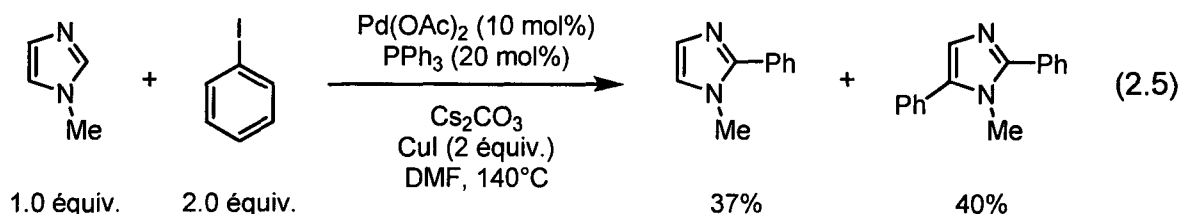
### 1.2.3 Formation d'arylimidazoles par arylation directe

L'arylation directe est une méthode efficace pour synthétiser des hétéroaryles. Celle-ci est de plus en plus présente dans la littérature et permet de

former les hétéroaryles sans préactivation de l'hétérocycle et en utilisant des halogénures d'aryles commercialement disponibles. L'arylation directe des imidazoles simples a surtout été étudiée dans les dernières années et est connue pour la position C-2 et C-5 de l'hétérocycle.

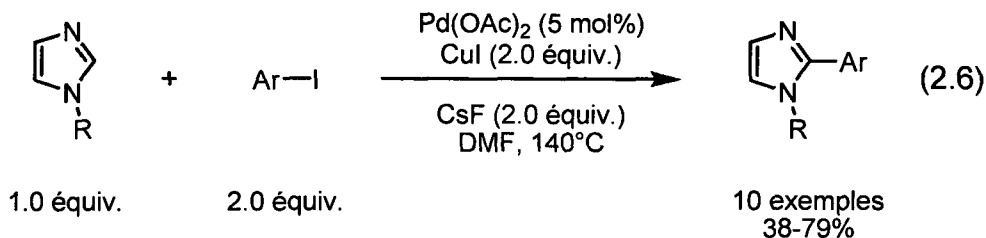
### 1.2.3.1 Arylation directe et régiosélective en position C-2 de l'imidazole

L'arylation directe sur le carbone se trouvant entre les deux azotes de l'imidazole a été premièrement rapporté par Miura en 1998.<sup>27</sup> Cependant, la régiosélectivité obtenue était faible et le produit résultant d'une diarylation en position C-2 et C-5 a également été observé (équation 2.5).



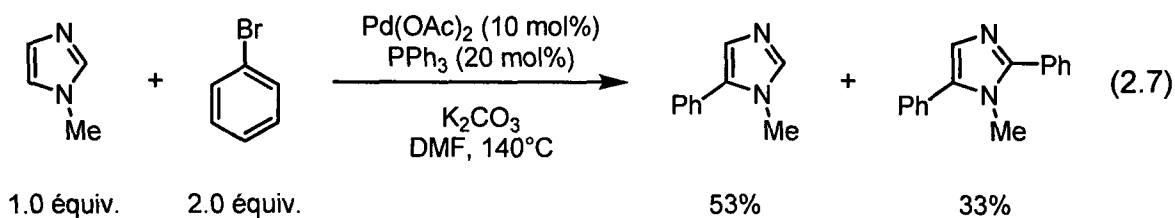
Bellina et Rossi ont amélioré les conditions en 2006 pour permettre la formation de 2-arylimidazole avec des rendements utiles synthétiquement.<sup>133b</sup> L'utilisation de diacétate de palladium sans ligand additionnel a permis d'avoir une régiosélectivité modérée pour l'arylation en C-2 sans toutefois arrêter complètement la diarylation en positions C-2 et C-5 (équation 2.6). L'ajout d'une quantité stoechiométrique de cuivre(I) semble aussi avoir un grand impact sur la sélectivité de la réaction. Il est proposé que le cuivre forme un organocuprate avec la position acide de l'imidazole pour ensuite permettre une transmétallation plus aisée avec le palladium.

<sup>27</sup> Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.



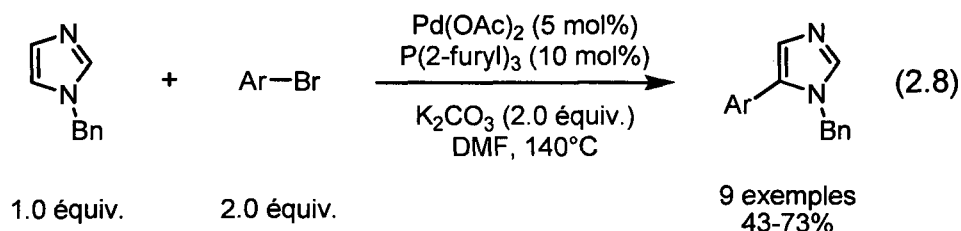
### 1.2.3.2 Arylation directe et r\u00e9gios\u00e9lective en position C-5 de l'imidazole

Pour ce qui est de l'arylation en position C-5 de l'imidazole, un probl\u00e8me de r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 se pose encore une fois. La position C-2 et C-5 de l'h\u00e9t\u00e9rocycle sont toutes deux activ\u00e9es pour le couplage direct au palladium, donc les conditions de r\u00e9actions pour permettre une s\u00e9lectivit\u00e9 \u00e9lev\u00e9e doivent \u00eatre choisies minutieusement. Miura et coll. ont observ\u00e9 ce probl\u00e8me en 1998 lors de l'arylation du 1-m\u00e9thylimidazole en obtenant un m\u00e9lange de 5-ph\u00e9nylimidazole et de 2-5-diph\u00e9nylimidazole.<sup>27</sup> Si aucun additif n'\u00e9tait pr\u00e9sent dans la r\u00e9action l'arylation exclusive en position C-5 devenait majoritaire (\u00e9quation 2.5 et 2.7).



Quelques ann\u00e9es plus tard, Bellina et Rossi ont d\u00e9velopp\u00e9 des conditions fiables pour l'arylation presque exclusive en position C-5 de l'imidazole.<sup>28</sup> Ces conditions n\u00e9cessite l'usage de 5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> et 10 mol% de P(2-furyl)<sub>3</sub> et permettent l'utilisation d'aryles d\u00e9ficients ou riches en \u00e9lectron (\u00e9quation 2.8).

<sup>28</sup> Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Marchetti, C.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6060.



### 1.2.3.3 Arylation directe et régiosélective en position C-4 de l'imidazole

L'arylation régiosélective en position C-4 de l'imidazole n'est pas connue à ce jour dans la littérature.

### 1.2.4 Résumé

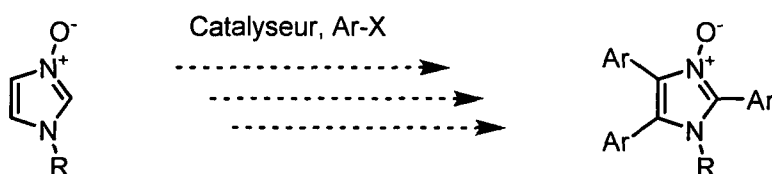
Finale­ment, seule­ment quel­ques métho­des ont été inves­ti­guées pour la for­ma­tion d'aryli­midazo­les. La ma­jori­té d'en­tre elles sont peu étu­diées et néces­si­tent de l'op­ti­mi­sa­tion pour ar­ri­ver à des con­di­tions plus gé­né­ra­les. Une stra­té­gie nou­velle et inté­res­sante pour ce genre de trans­for­ma­tion est l'ary­la­tion di­rec­te, mais en­core peu d'exem­ples de ce genre de cou­pla­ge sont pré­sents dans la lit­té­ra­ture. Le dé­ve­lop­pe­ment de con­di­tions gé­né­ra­les, ré­gi­o­sé­lec­tives et dou­ces pour l'ary­la­tion des imi­da­zoles est donc néces­saire pour la com­mu­nau­té sci­en­ti­fique.

### 1.3 Objectif du projet

La for­ma­tion d'aryli­midazo­les est en­core un défi im­por­tant pour l'in­dus­trie chi­mi­que et phar­ma­ceu­tique. Quel­ques exem­ples d'ary­la­tion di­rec­te ont été rap­por­tés et per­mettent la syn­thèse d'aryli­midazo­les en peu d'é­ta­pe et avec de bons ren­de­ments. Cepan­dant, une métho­de douce et effi­cace qui per­mettrait la for­ma­tion de ce motif avec une bon­ne ré­gi­o­sé­lec­tivité reste à dé­cou­vrir. La fonc­tion *N*-oxy­de a été em­plo­yée pour pal­lier ce prob­lème, avec des sub­strats azo­tés tels que la pyri­dine et les dia­zi­nes.<sup>10,11</sup> Cette métho­de a

permis de faire des couplages d'hétérocycles qui n'étaient pas possibles auparavant. La possibilité d'utiliser la fonction *N*-oxyde pour l'arylation directe des imidazoles a donc été proposée. Le but du projet est de développer une méthode simple pour la formation des *N*-oxydes d'imidazole pour ensuite pouvoir optimiser l'arylation directe dans les conditions douces et avec divers halogénures d'aryles. De plus, l'étude d'une arylation régiosélective et séquentielle pour la formation de di ou triarylimidazoles serait intéressante (schéma 1.3).

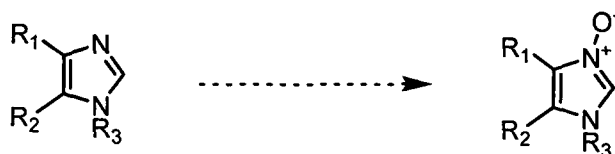
**Schéma 1.3:** Arylation directe proposée des *N*-oxydes d'imidazole



#### 1.4 Formation des *N*-oxydes d'imidazole

La première partie du projet a consisté au développement d'une méthode simple et directe pour la formation de *N*-oxydes d'imidazole (schéma 1.4). Ces derniers ne sont pas disponibles commercialement et aucun précédent n'a été trouvé dans la littérature pour leur oxydation directe. Les premiers essais pour l'oxydation directe d'imidazoles ont été fait par Jean-Philippe Leclerc et Élisia Villemure en 2006 et 2007.<sup>29</sup>

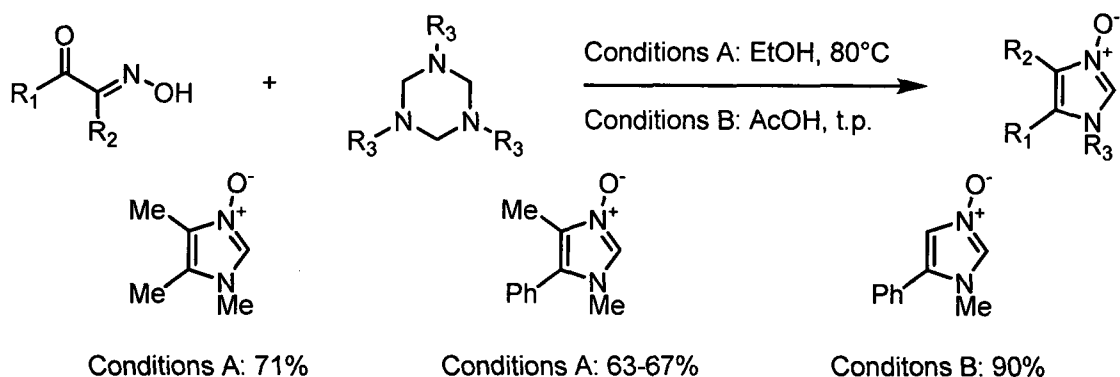
**Schéma 1.4:** Oxydation directe des imidazoles



<sup>29</sup> a) Leclerc, Jean-Philippe. *Développement et utilisation de nouvelles réactions d'arylation directe en synthèse organique* (Thèse de maîtrise - Université d'Ottawa), 2007. b) Villemure, Élisia. *Développement de nouvelles réactions d'arylation d'hétérocycles azotés catalysées par le palladium* (Thèse de maîtrise - Université d'Ottawa), 2008.

Plusieurs conditions connues pour l'oxydation d'hétérocycles azotés, avaient alors été testées, mais sans succès. La majorité des réactions formait des produits de décomposition inconnus ou le substrat de départ était récupéré. Il a donc été proposé de fabriquer les *N*-oxydes d'imidazole. Cette option avait déjà été utilisée en 2004 par le groupe de Laufer.<sup>30</sup> Ceux-ci ont développé des conditions efficaces de cyclodéhydratation pour la formation de *N*-oxydes d'imidazole en une étape. Cette méthode a permis la formation de ces substrats substitués en position C-4 et C-5, mais de faibles rendements étaient obtenus pour ceux substitués seulement en position C-5. Jean-Philippe Leclerc a développé des conditions employant l'acide acétique pour faire cette transformation avec des rendements élevés (schéma 1.5).<sup>29a</sup> Ces deux méthodes ont donc permis la préparation de *N*-oxydes d'imidazole qui peuvent être utilisés comme substrats dans les réactions d'arylation directe.

**Schéma 1.5:** Formation des *N*-oxydes d'imidazole

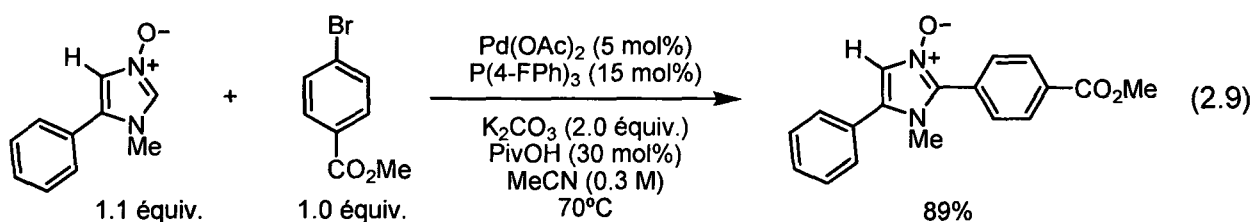


### 1.5 Optimisation de l'arylation directe en position C2 des *N*-oxydes d'imidazole à température ambiante

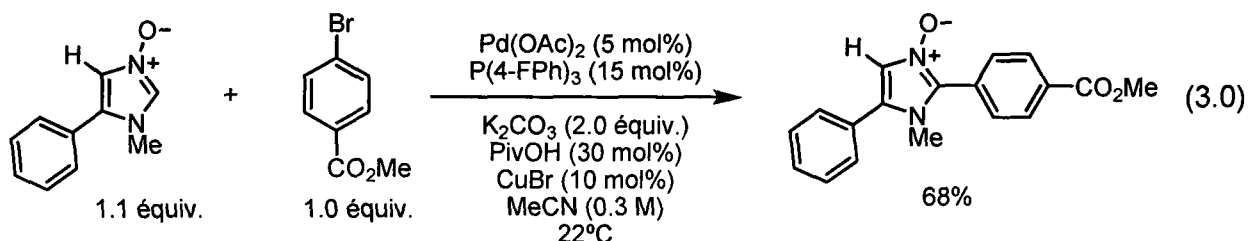
En 2006, Jean-Philippe Leclerc a développé des conditions utilisant 5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 15 mol% d'un ligand pauvre en électron, 2 équivalents de carbonate de potassium, et 30 mol% d'acide pivalique dans l'acétonitrile à 70°C

<sup>30</sup> Laufer, S. A.; Zimmermann, W.; Ruff, K. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6311.

pour l'arylation directe en position C-2 des *N*-oxydes d'imidazole (équation 2.9). Cette méthode a permis la création d'une librairie de plusieurs composés avec de bons rendements.<sup>29a</sup> Cependant, la température de la réaction n'était pas optimale et des conditions plus douces étaient désirés pour faire cette première arylation.



Jean-Philippe Leclerc a également remarqué que l'addition de 10 mol% de cuivre(I), tel le CuBr, permettait de faire la même transformation à température ambiante avec des rendements modérés (équation 3.0).<sup>29a</sup>



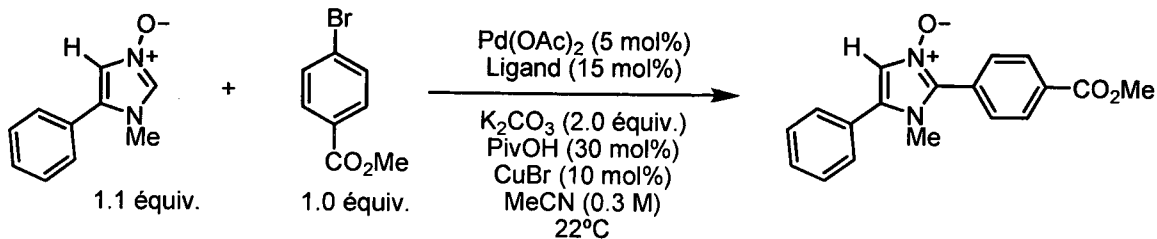
### 1.5.1 Optimisation des ligands

L'optimisation de cette réaction a donc été amorcée par l'examen du ratio ligand / palladium et par le choix du ligand. L'utilisation d'un ratio ligand / palladium de 2 : 1 ou de 1 : 1 s'est avérée inefficace pour la réaction. Le meilleur rendement a été obtenu lorsque la réaction était faite avec 5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> et 15 mol% du ligand (entrée 1 à 3). De plus, les ligands de Buchwald<sup>31</sup> ne semblent donner qu'une faible conversion en produit désiré (entrée 4 à 7) sauf dans les cas où la fonction diméthylamine est présente sur le biaryle (entrée 8 à

<sup>31</sup> a) Mauger, C. C.; Mignani, G. A. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 17. b) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599.

12). Ainsi, le meilleur résultat est avec l'utilisation du ligand **1** dans un ratio 3 : 1, ligand / palladium (entrée 10).

**Tableau 1.5:** Optimisation des ligands et du ratio ligand / palladium



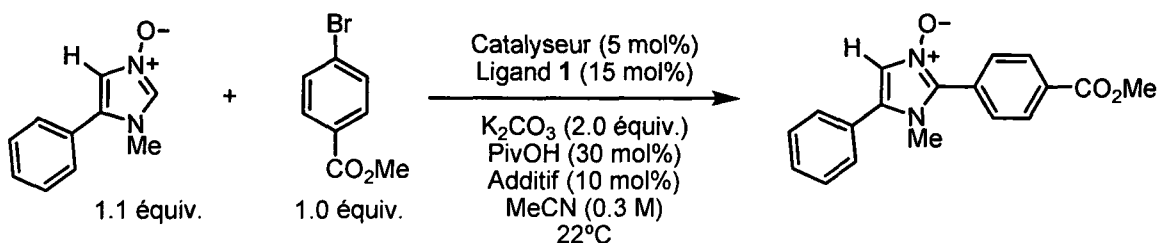
Entrée	Ligand	Ratio Ligand / Pd	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1	$\text{P(4-FPh)}_3$	3 : 1	68
2	$\text{P(4-FPh)}_3$	2 : 1	4
3	$\text{P(4-FPh)}_3$	1 : 1	trace
4		3 : 1	trace
5		3 : 1	21
6		3 : 1	0
7		3 : 1	18
8		3 : 1	83
9		3 : 1	30
10		3 : 1	92
11		2 : 1	60
12		1 : 1	trace

Ligand 1

### 1.5.2 Optimisation du catalyseur et de l'additif de cuivre

Par la suite, la vérification du catalyseur et de l'additif de cuivre a été effectuée. Le rôle du cuivre n'est pas clair pour l'arylation directe des *N*-oxydes, alors quelques réactions ont été faites pour vérifier son utilisation. L'ajout de cuivre(I) ou de cuivre(II) dans la réaction a permis des rendements élevés de 92% et 91% (entrée 1 et 2). Le fonctionnement de la réaction avec un additif de cuivre(II) est surprenant, puisque celui-ci pourrait oxyder le Pd(0) en Pd(II) et ainsi nuire au cycle catalytique. De plus, omettre l'ajout de cuivre dans la réaction diminue le rendement de 15% et donne des résultats moins reproductibles (entrée 3). Si l'arylation directe est fait sans palladium aucune formation du produit désiré n'est observée (entrée 4 et 5).

**Tableau 1.6:** Optimisation du catalyseur et des additifs



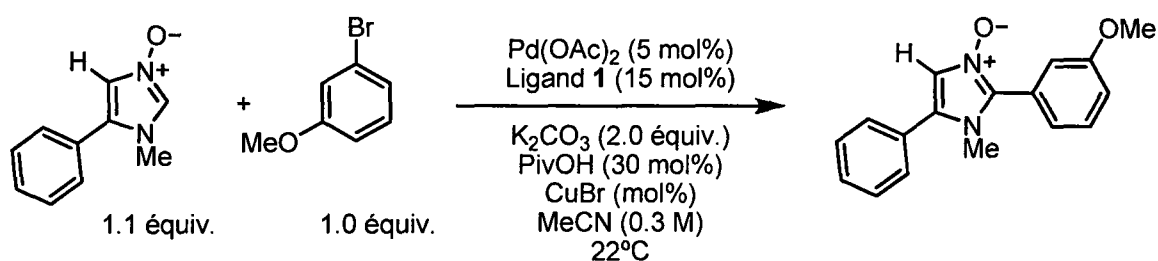
Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Additif (10 mol%)	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CuBr	92
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CuBr <sub>2</sub>	91
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Aucun	75
4	Aucun	CuBr	0
5	Aucun	CuBr <sub>2</sub>	0

### 1.5.3 Optimisation de la quantité de cuivre

Sachant que le bromure de cuivre est un additif important pour la réaction d'arylation directe à température ambiante des *N*-oxydes d'imidazole,

l'optimisation de la quantité utilisée a été entreprise. Cette optimisation a été réalisée avec le 3-bromoanisole en tant qu'halogénure d'aryle. Ceci permet de mieux vérifier l'impact de chaque paramètre puisque la réaction donne un rendement de 48% avant optimisation (avec 10 mol% de CuBr) et permet une plus grande amélioration. Il a donc été observé que la quantité optimale de cuivre(I) est de 5 ou 10 mol% (entrée 1 et 2) et aucune amélioration n'a été notée avec l'utilisation d'une plus grande quantité (entrée 3 et 4).

**Tableau 1.7:** Optimisation de la quantité de CuBr



Entrée	Quantité de CuBr (mol%)	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1	5	48
2	10	48
3	15	32
4	20	37

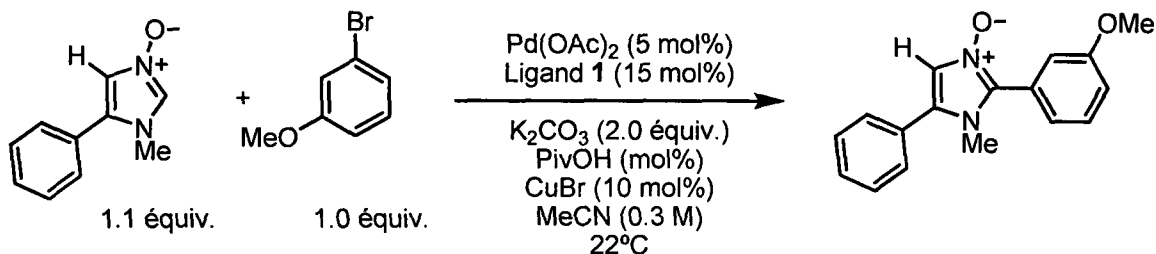
#### 1.5.4 Optimisation de la quantité d'acide pivalique

Par la suite, l'optimisation de la quantité d'acide pivalique ajoutée dans la réaction a été faite. Il a été précédemment vérifié par Lafrance et Fagnou<sup>32</sup> qu'une quantité catalytique de PivOH, c'est-à-dire 30 mol%, était optimale pour l'arylation directe du benzène. Le système *N*-oxyde d'imidazole semble suivre la même tendance puisque le meilleur rendement obtenu est avec 30 mol% de cet

<sup>32</sup> Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16494.

additif (entrée 3). L'hypothèse de cette réactivité vient de l'insolubilité de la base, ici le carbonate de potassium, dans le milieu réactionnel. L'addition d'acide pivalique permet la génération d'une base soluble *in situ*, le pivalate de potassium, et permettrait une arylation plus aisée.

**Tableau 1.8:** Optimisation de la quantité d'acide pivalique

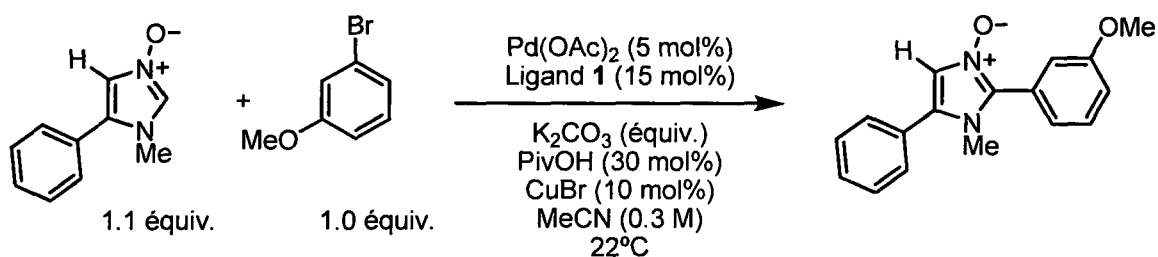


Entrée	Quantité de PivOH (mol%)	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1	10	27
2	20	18
3	30	48
4	40	38

### 1.5.5 Optimisation du nombre d'équivalents de base

Le carbonate de potassium a été choisi comme base pour l'arylation directe à température ambiante des *N*-oxydes d'imidazole puisqu'il a permis d'obtenir de bons résultats avec des systèmes similaires tel que les *N*-oxydes de pyridine et de diazine. Étant donné l'insolubilité de cette base dans le milieu réactionnel, un petit excès de ce réactif devrait suffire pour faire l'arylation directe. L'utilisation de 1 et de 1.5 équivalent de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a donné des rendements plus bas que précédemment (avec 2 équivalents) (entrées 1 et 2). Par contre, lorsque la quantité de base est augmentée la conversion semble atteindre un plateau (entrée 3 et 4) et le milieu réactionnel devient moins homogène. Le meilleur résultat obtenu en considérant ces deux facteurs est avec deux équivalents de carbonate de potassium (entrée 3).

**Tableau 1.9:** Optimisation de la quantité de carbonate de potassium

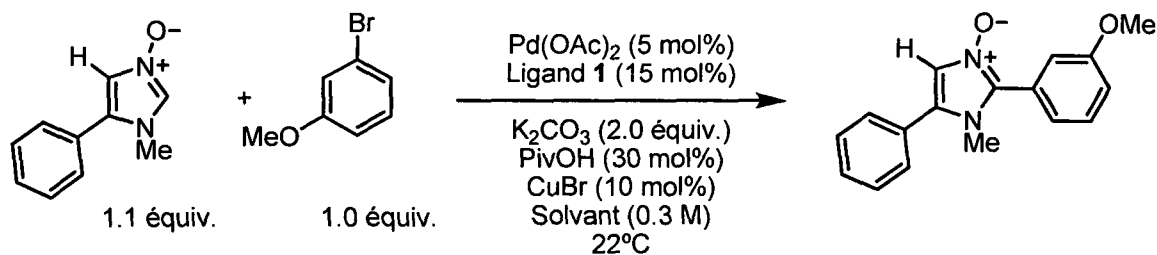


Entrée	Quantité de K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (équiv.)	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1	1.0	24
2	1.5	39
3	2.0	48
4	3.0	50

### 1.5.6 Optimisation du solvant

Quelques autres solvants ont été essayés pour le couplage à température ambiante. Des solvants de polarité similaire ont été utilisés, tels que l'acétone et le dioxane, cependant, le rendement s'est avéré inférieur dans les deux cas (entrées 2 et 3). Le toluène a ensuite été essayé comme solvant et seulement des traces du produit désiré ont été observés (entrée 4). Le solvant de choix pour l'arylation directe en position C-2 des *N*-oxydes d'imidazole reste l'acétonitrile (entrée 1).

**Tableau 1.10:** Optimisation du solvant

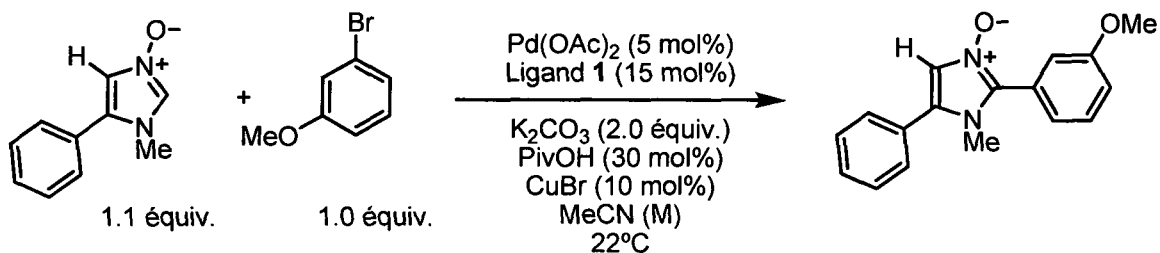


Entrée	Solvant	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1	MeCN	48
2	Acétone	2
3	Dioxane	26
4	Toluène	trace

### 1.5.7 Optimisation de la concentration

Par la suite, la concentration de la réaction a été étudiée. Pour les conditions développées à 70°C par Jean-Philippe Leclerc une concentration de 0.3 M semblait être la plus appropriée.<sup>29a</sup> Pour le système à température ambiante, il a été noté que les rendements sont similaires d'une concentration allant de 0.1 M à 0.5 M (entrées 2 à 5). Une concentration plus faible donne un très faible rendement (entrée 1), alors qu'une concentration de 0.7 M abaisse le rendement jusqu'à 39% (entrée 6). D'un point de vue pratique, une réaction trop diluée est problématique, surtout lorsque la transformation est faite sur grande échelle. De plus, il a été observé que au-delà de 0.3 M, le mélange devenait plus visqueux et donc difficile à agiter. Prenant en considération de ces facteurs et le rendement de la réaction, une concentration de 0.3 M a été choisie pour continuer l'optimisation.

**Tableau 1.11:** Optimisation de la concentration

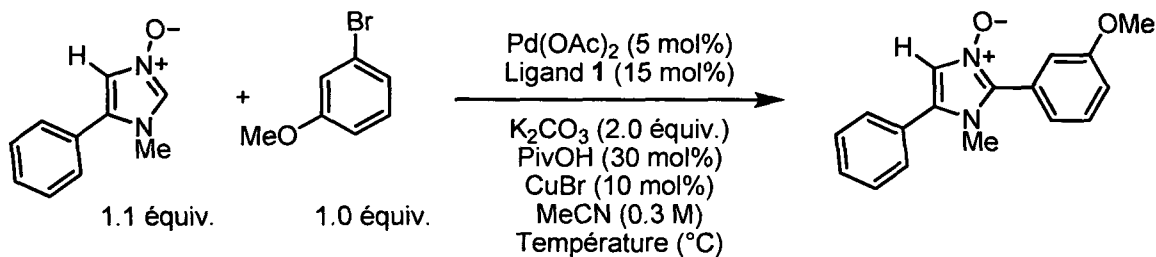


Entrée	Concentration (M)	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1	0.05	9
2	0.1	55
3	0.2	50
4	0.3	48
5	0.5	50
6	0.7	39

### 1.5.8 Optimisation de la température

Le dernier facteur qui a été considéré pour l'optimisation de l'arylation directe en position C-2 des *N*-oxydes d'imidazole est la température. Le rendement de la réaction à 22°C est de 48% (entrée 1). Ce rendement étant faible pour être utile synthétiquement, alors il a été proposé d'augmenter la température de quelques degrés. À 25°C, un rendement RMN<sup>1</sup>H de 70% a été obtenu (entrée 2) et à 40°C il a même été possible d'avoir une conversion presque complète (entrée 3). Considérant que cette arylation doit être faite avec les conditions les plus douces possibles, une température de 25°C a été choisie pour étudier l'étendue de la réaction.

**Tableau 1.12:** Optimisation de la température

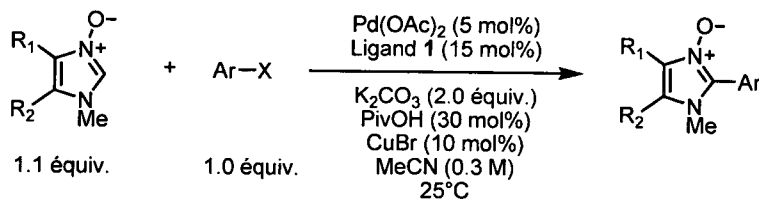


Entrée	Température (°C)	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1	22	48
2	25	70
3	40	99

## 1.6 Génération d'analogues

Tout d'abord, utilisant les conditions développées précédemment pour le couplage à 25°C il a été possible de coupler le *N*-oxyde d'imidazole **1** avec un vaste éventaire d'halogénures d'aryle. Un rendement de 72% a été obtenu lors de l'isolation du produit de couplage avec le 3-bromoanisole (entrée 1). De plus, des halogénures d'aryle neutres et pauvres en électrons sont tolérés dans la réaction (entrées 2, 3 et 4). Il a aussi été possible d'aryler cet *N*-oxyde d'imidazole en utilisant des iodures d'aryle lorsque du carbonate de césium a été utilisé comme base. En revanche, l'utilisation de chlorure d'aryle ne donne qu'un faible rendement pour cette réaction. L'utilisation de *N*-oxydes d'imidazole disubstitués s'est avérée tout aussi fructueuse. Il a été possible de faire l'arylation avec des bromures d'aryle riches en électrons (entrée 7) et pauvres en électron (entrées 8 et 10) avec des rendements élevés. Cependant, un rendement modéré a été observé lors du couplage du *N*-oxyde d'imidazole **3** avec le 4-bromotoluène (entrée 9). Cette observation avait aussi été notée par Jean-Philippe Leclerc lors de la création d'analogues pour la réaction à 70°C.<sup>29a</sup>

**Tableau 1.13:** Analogues pour l'arylation directe en C-2 des *N*-oxydes d'imidazole



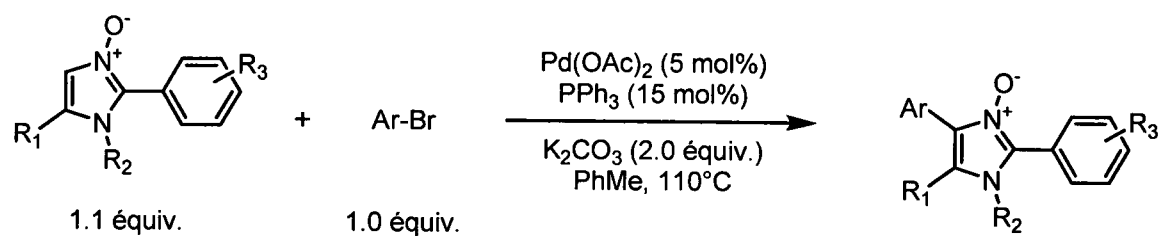
Entr\u00e9e	Halog\u00e9nure d'aryle	<i>N</i> -oxyde d'imidazole	Produit	Rendement Isol\u00e9 (%)
1				72
2				61
3				89
4 5 6				71 73 <sup>a</sup> 12
7				87
8				93
9				45
10				89

a) Du Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 comme base

## 1.7 Arylation directe aux autres positions des *N*-oxydes d'imidazole

Ayant en main des *N*-oxydes d'imidazole arylés à la position C-2, la génération de composés di et trisubstitués a été étudiée. Cependant, la méthode de formation de ces *N*-oxydes impose une contrainte pour l'arylation. Seulement, des *N*-oxydes d'imidazole avec la position C-2 et C-4 libre ont pu être synthétisés, la position C-5 étant toujours substituée. L'arylation directe à la position C-4 a donc été développée par Élisia Villemure en 2007.<sup>29b</sup> Celle-ci a montré que l'utilisation de 5 mol% de palladium acétate en conjonction avec 15 mol% de triphénylphosphine, 2 équivalents de carbonate de potassium dans le toluène à reflux donnaient les meilleurs rendements pour cette arylation directe. Plusieurs analogues ont pu être créés avec de rendements élevés avec des bromures d'aryles neutres (entrée 4), déficients en électron (entrées 2 et 3) et riches en électron (entrée 1).

**Tableau 1.14:** Analogues pour l'arylation directe en C-4 des *N*-oxydes d'imidazole



Entrée	Produit	Rendement isolé (%)
1		77
2		87
3		66
4		59

## 1.8 Résumé

Le développement de conditions efficaces et douces pour l'arylation directe en position C-2 des *N*-oxydes d'imidazole a été réalisée avec succès. L'utilisation de 10 mol% de bromure de cuivre et 30 mol% d'acide pivalique s'est avérée nécessaire pour faire la réaction à 25°C. Plusieurs analogues ont pu être générés avec de bons rendements en utilisant des iodures et des bromures d'aryle riches et pauvres en électrons. De plus, il a été possible pour la première fois d'effectuer l'arylation en position C-4 d'un imidazole.

# Chapitre 2

## 2. Synthèse de *N*-oxydes d'arylthiazole par arylation directe catalysée par le palladium

### 2.1 Formation d'arylthiazoles par couplage catalytique intermoléculaire

L'arylazole est un motif très répandu dans les composés pharmaceutiques, naturels et dans les matériaux. Plusieurs de ces structures possèdent un motif thiazole comme hétérocycle central, qu'il soit mono, di ou trisubstitué.<sup>12,33</sup> Les thiopeptides en sont de bons exemples. Plusieurs de ceux-ci, tel que l'Amythiamicin D, contiennent des thiazoles liés en position C-2 ou C-4 à une pyridine centrale. Ces produits naturels sont d'excellents antibiotiques et inhibent le *Staphylococcus aureus* qui est résistant à la méthicilline.<sup>34</sup> Un autre exemple de composé biologiquement actif ayant le motif arylthiazole a été synthétisé par Merck en 2003.<sup>35</sup> Ce type d'analogue est un agoniste du récepteur adrénergique qui, lorsque stimulé, favoriserait le rythme du métabolisme et aiderait à la perte de poids, donc au traitement de l'obésité.

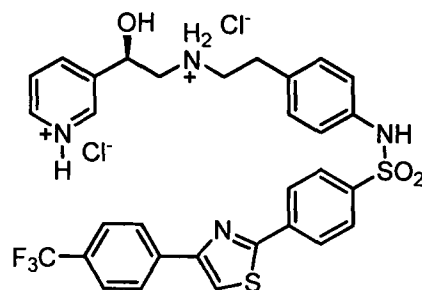
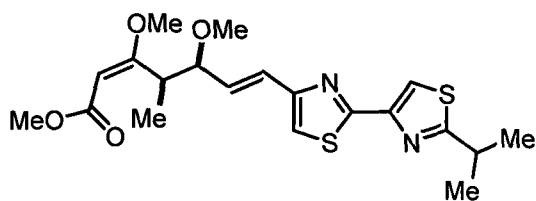
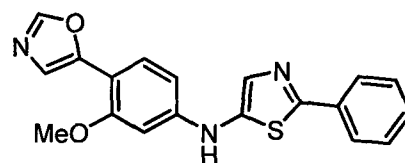
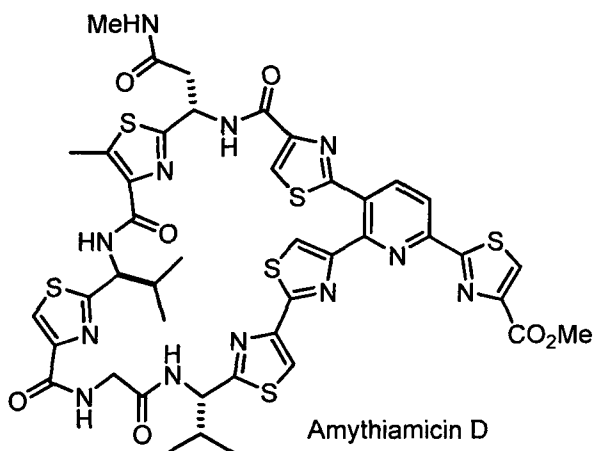
---

<sup>33</sup> a) Metzger, J. V. *Thiazole and its Derivatives*; John Wiley & Sons: New York, 1979 b) Williams, D. R.; Patnaik, S.; Clark, M. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8463. c) Dhar, T. G. M.; Liu, C.; Pitts, W. J.; Guo, J.; Watterson, S. H.; Gu, H.; Fleener, C. A.; Rouleau, K.; Sherbina, N. Z.; Barrish, J. C.; Hollenbaugh, D.; Iwanowicz, E. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3125.

<sup>34</sup> a) Hughes, R. A.; Moody, C. J. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2007**, 7930. b) M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685.

<sup>35</sup> Ikemoto, N.; Liu, J.; Brands, K. M. J.; McNamara, J. M.; Reider, P. J. *Tetrahedron* **2003**, 1317.

**Figure 2.1:** Composés naturels et biologiquement actifs contenant le motif arylthiazole.



Étant donné la grande proportion de composés intéressants pour l'industrie pharmaceutique et des matériaux, les méthodes qui permettent l'incorporation de ce motif sont en large demande. Habituellement ces types de réaction impliquent la formation de l'hétérocycle lui-même. Cependant, cette méthode peut être inefficace et ne permet pas la formation rapide d'analogues. Le couplage intermoléculaire catalysé par le palladium est une alternative simple à ce genre de problèmes. Précédemment, l'utilisation d'organométalliques sur un des deux substrats a été développée, mais plusieurs problèmes sont liés à cette méthode (voir schéma 1.1). Plus récemment, une nouvelle approche est apparue pour faire l'arylation directe de ces hétérocycles sans préactivation, en

n'utilisant un thiazole simple et un halogénure d'aryle. La prochaine section portera sur ces différents types de réaction pour faire la synthèse d'arylthiazoles.

### **2.1.1 Formation d'arylthiazoles par couplage catalytique intermoléculaire entre les halogénures de thiazole et les aryles organométalliques**

Cette méthode de formation d'arylthiazoles se fait par réaction de couplage croisé entre un halogénure de thiazole et un organométallique d'aryle. Ce type de transformation a été vastement examinée depuis les dernières années et plusieurs méthodes pour accéder à l'arylthiazole ont été développées. Des exemples de couplage de Suzuki, Stille et Negishi sont rapportés dans la littérature pour ce type de réaction.

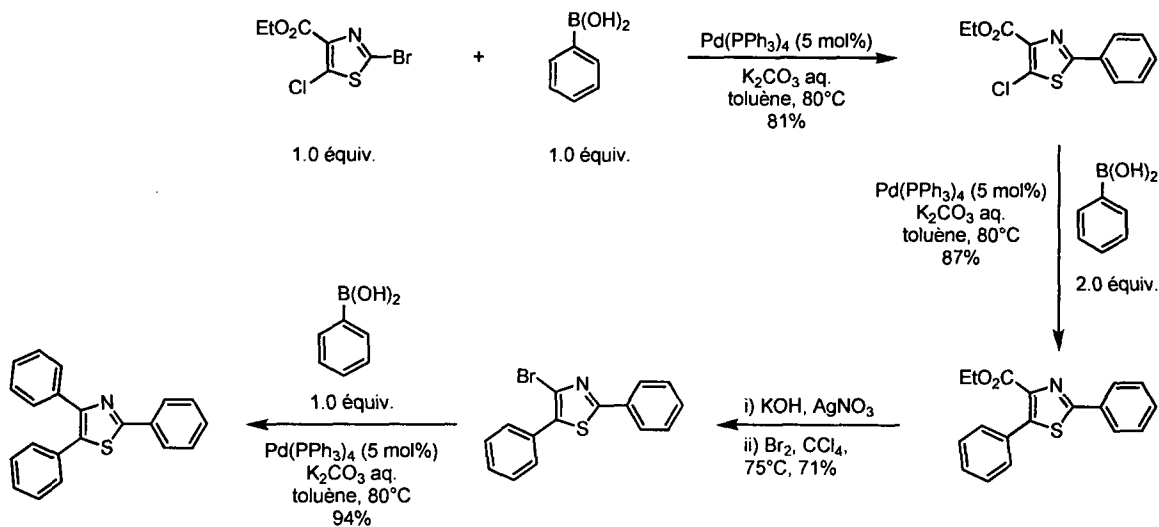
#### **2.1.1.1 Couplage de Suzuki**

Le couplage de Suzuki utilisant des halogénures de thiazole avec des organométalliques d'aryle comme substrats de départ est peu présent dans la littérature. Seuls quelques exemples de cette transformation à la position C-2, C-5 et C-4 du thiazole ont été rapportés. En 2002, le groupe de Hodgetts a examiné ce type de réaction pour la synthèse régiosélective de thiazoles substitués.<sup>36</sup> Il a été possible de faire l'arylation à toutes les positions de la thiazole de façon sélective en utilisant le couplage de Suzuki (schéma 2.1). Ces conditions ont ensuite été utilisées par plusieurs groupes pour la synthèse d'analogues biologiquement actifs.<sup>12</sup>

---

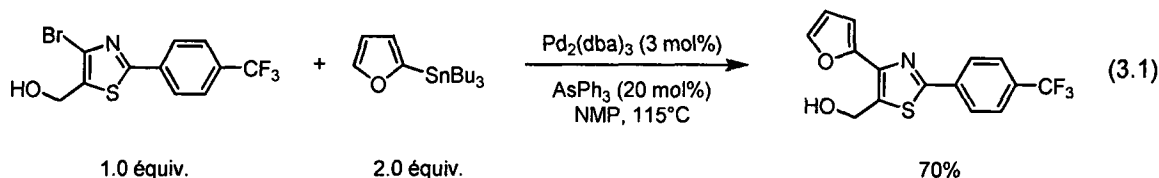
<sup>36</sup> Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1363.

## Schéma 2.1: Couplage de Suzuki développé par Hodgetts et Kershaw



### 2.1.1.2 Couplage de Stille

Seulement cinq rapports ont été trouvés montrant le développement de ce type de couplage de Stille avec des thiazoles. Gronemeyer, de Lera et coll. ont développé une méthode utilisant le couplage de Stille pour la synthèse rapide d'analogues biologiquement actifs contre l'obésité et le diabète de type II.<sup>37</sup> Ceci a permis de développer une façon simple de faire l'arylation à la position C-4 du thiazole (équation 3.1).

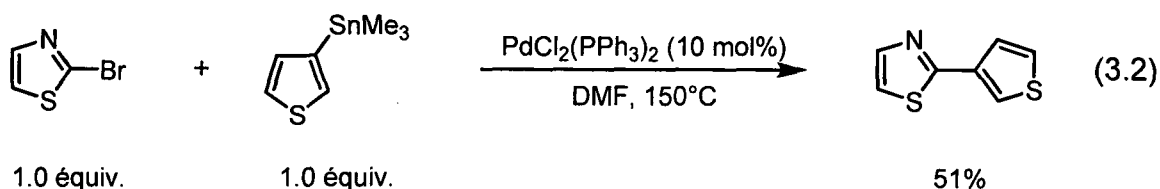


En 1999, Al-Taweel et Al-Saraierh ont créé une façon simple de préparer des thiazoles substitués en position C-2 par couplage de Stille.<sup>38</sup> Cette méthode utilise 10 mol% de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> dans le DMF à haute température et

<sup>37</sup> Pereira, R.; Gaudon, C.; Iglesias, B.; Germain, P.; Gronemeyer, H.; de Lera, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 49.

<sup>38</sup> Al-Taweel, S. A.; Al-Saraierh, H. F. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, *155*, 47.

génère le produit de réaction avec un rendement modéré (équation 3.2). Cependant, ces conditions ont été suffisantes pour effectuer la synthèse de différents oligothiophenes, qui possèdent de bonnes propriétés conductrices.

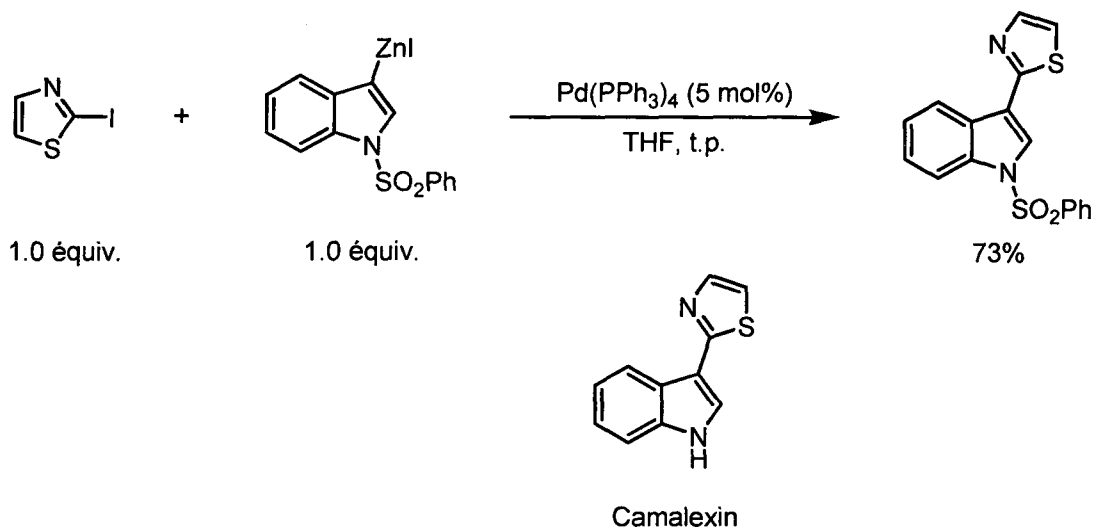


### 2.1.1.3 Couplage de Negishi

Le couplage de Negishi utilisant un halogénure de thiazole et un aryle organométallique n'est connu que pour la position C-2 du thiazole. Sakamoto et collaborateurs en ont développé un exemple utilisant un zincique d'indole et le 2-iodothiazole.<sup>39</sup> Cette transformation se fait dans des conditions douces et avec un bon rendement. Cependant, l'iodozincique de départ n'est pas disponible commercialement et doit être préparé en plusieurs étapes. Cette méthodologie a toutefois permis la synthèse du Camalexin, un produit naturel présent dans les feuilles de la plante *Camelina sativa* (schéma 2.2).

<sup>39</sup> Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yamanaka, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1927.

**Schéma 2.2:** Couplage de Negishi développé par Sakomoto pour la synthèse du Camalexin



### 2.1.2 Formation d'arylthiazoles par couplage catalytique intermoléculaire entre les thiazoles organométalliques et les halogénures d'aryle

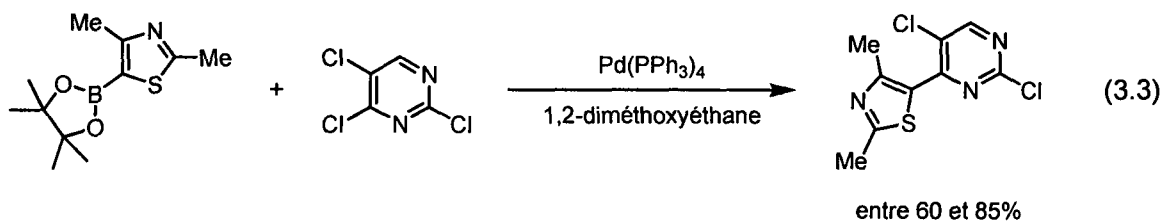
La génération d'arylthiazoles utilisant une quantité stoechiométrique d'organométallique sur le thiazole et un halogénure d'aryle a été largement documentée.<sup>12a</sup> Des réactions de Suzuki, Stille et Negishi ont été étudiées pour la formation de cet arylhétérocycle.

#### 2.1.2.1 Couplage de Suzuki

L'arylation catalysée par le palladium utilisant des acides boroniques de thiazole a été répertoriée par plusieurs groupes de recherche pour la synthèse de composés biologiquement actifs.<sup>12a</sup> Elle est connue pour toutes les positions du thiazole et ce fait généralement dans des rendements modérés à bons. En 2007, le groupe de recherche Johnson et Johnson a utilisé ce type de couplage pour la création d'analogues.<sup>40</sup> Ceci-ci a permis de réaliser la réaction avec le

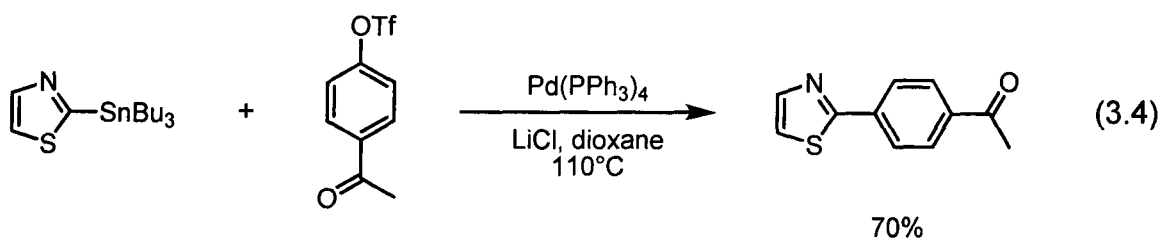
<sup>40</sup> Huang, S.; Li, R.; Connolly, P. J.; Emanuel, S.; Fuentes-Pesquera, A.; Adams, M.; Gruninger, R. H.; Seraj, J.; Middleton, S. A.; Davis, J. M.; Moffat, D. F. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2179.

2,4-diméthylthiazole-5-ester boronique dans des rendements élevés (équation 3.3.).



### 2.1.2.2 Couplage de Stille

Le couplage de Stille entre un stannythiazole et un halogénure d'aryle est celui qui est le plus répandu pour la formation d'arylthiazoles à partir d'organométalliques. Plusieurs compagnies pharmaceutiques ont utilisé ce type de transformation pour générer des composés biologiquement actifs contenant le motif arylthiazole.<sup>12a</sup> Pfizer, en 2006, ont utilisé le couplage de Stille pour la synthèse d'anti-inflammatoires canins inhibiteurs de COX-2.<sup>41</sup> La réaction s'effectue à 110°C dans le dioxane et conduit au produit de couplage avec un bon rendement (équation 3.4).

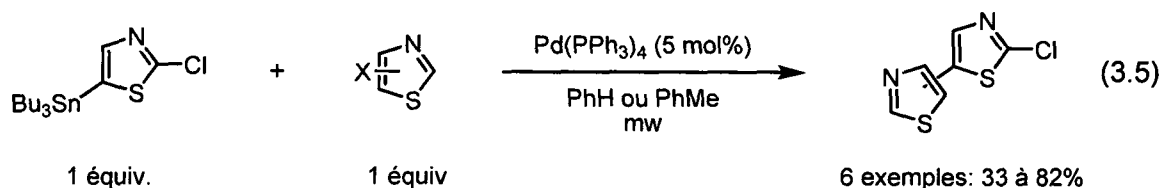


Un 2006, Stanetty et coll. ont proposé la formation de bithiazoles halogénés par couplage d'organométallique de thiazole.<sup>42</sup> Ces derniers ont testé les couplages de Suzuki, Negishi et Stille sur plusieurs substrats et ont

<sup>41</sup> Cheng, H.; De Mello, K. M. L.; Li, J.; Sakya, S. M.; Ando, K.; Kawamura, K.; Kato, T.; Rafka, R. J.; Jaynes, B. H.; Ziegler, C. B.; Stevens, R.; Lund, L. A.; Mann, D. W.; Kilroy, C.; Haven, M. L.; Nimz, E. L.; Dutra, J. K.; Li, C.; Minich, M. L.; Kolosko, N. L.; Petras, C.; Silvia, A. M.; Seibel, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2076

<sup>42</sup> Stanetty, P.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3754.

finalement remarqué que l'utilisation de stannylthiazole conduisait aux meilleurs rendements (équation 3.5).

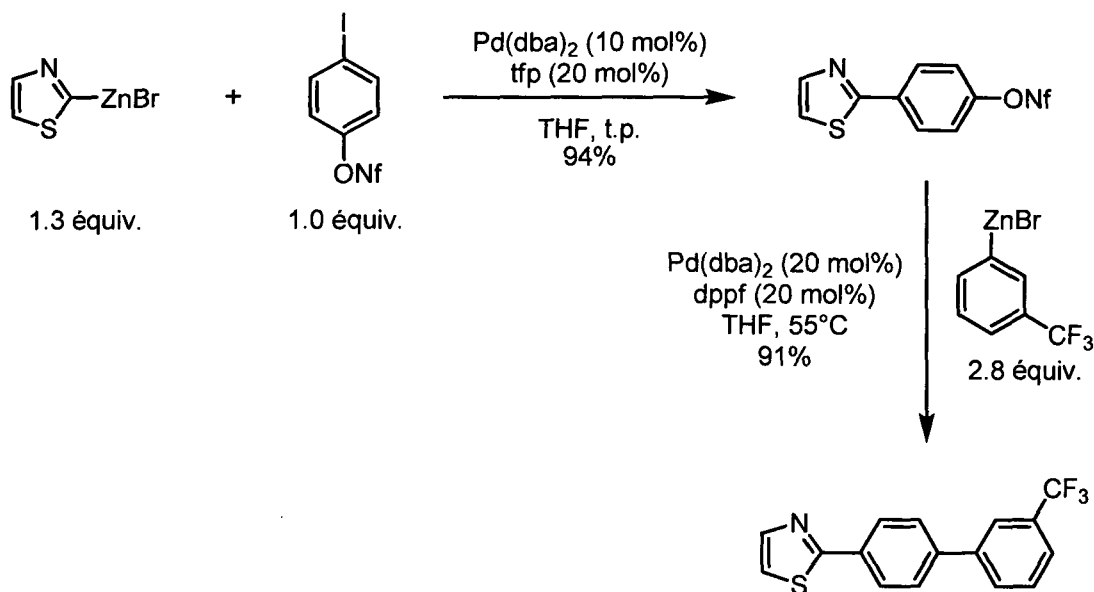


### 2.1.2.3 Couplage de Negishi

Seuls quelques rapports de ce type de transformation ont été notés dans la littérature. Ces exemples concernent exclusivement la formation de 2-arylthiazoles, le couplage de Negishi aux autres positions du thiazole n'est pas connu dans la littérature. Knochel, en 1998, a prouvé que les nonaflates ( $\text{OSO}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ ) étaient dans ce cas 1.4 fois plus réactifs que les triflates ( $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ), mais toujours moins que les iodures.<sup>43</sup> Cette découverte a permis de faire des couplage séquentiels et régiosélectifs de Negishi avec des iodoaryle nonaflates (schéma 2.3).

<sup>43</sup> Rottländer, M.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 203.

**Schéma 2.3:** Couplage de Negishi développé par Knochel



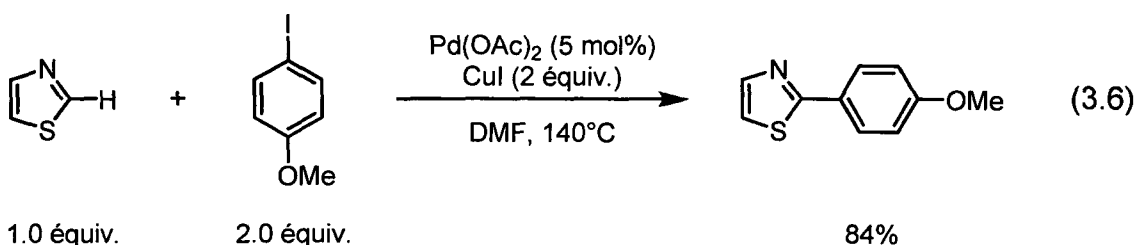
### 2.1.3 Formation d'arylthiazole par arylation directe

L'arylation directe est une méthode simple et efficace pour former des arylhétérocycles. Elle permet d'éviter l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de métal, la préparation ardue des produits de départ et les coûts élevés s'y rattachant. La première formation d'arylthiazole par arylation directe a été rapportée par Miura en 1998.<sup>27</sup> Par la suite, plusieurs autres groupes ont étudiés cette même transformation pour permettre des conditions plus douces avec de meilleures régiosélectivités. La prochaine section portera sur ces arylation directes aux positions C-2, C-5 et C-4 du thiazole.

#### 2.1.3.1 Arylation directe et régiosélective en position C-2 du thiazole

La formation de 2-arylthiazole par arylation directe a été le sujet de recherche de plusieurs groupes. Le développement de nouvelle stratégie pour sa formation est attrayant, puisque ce motif est très présent dans les composés biologiquement actifs ainsi que dans les matériaux. Cependant, le manque de régiosélectivité entre les positions C-2 et C-5 du thiazole rend cette

transformation souvent problématique.<sup>44</sup> L'utilisation de cuivre comme additif (souvent en quantité stoechiométrique) a permis d'améliorer ce problème et de faire cette réaction seulement en position C-2 du thiazole.<sup>45</sup> Un exemple de cette méthodologie a été rapporté en 2006 par Bellina et Rossi (équation 3.6).<sup>45b</sup>



Les auteurs expliquent leur régiosélectivité élevée par la formation initiale d'une espèce organocuprate suivi d'une transmétallation avec le palladium. Ce dérivé serait formé préférentiellement à la position la plus acide du thiazole, c'est-à-dire la position C-2.

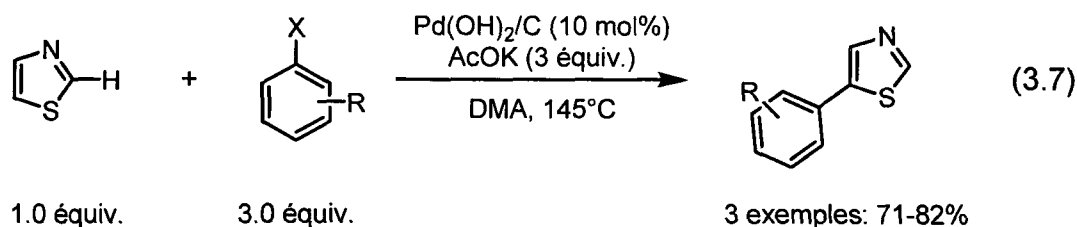
### 2.1.3.2 Arylation directe et régiosélective en position C-5 du thiazole

L'arylation directe en position C-5 des thiazoles est aussi problématique en raison de la compétition entre les positions C-2 et C-5. La réactivité en C-5 du thiazole est liée à la nucléophilie de l'hétérocycle riche en électron  $\pi$ . L'utilisation de cette propriété pourrait donc permettre de réaliser cette arylation directe avec une régiosélectivité acceptable. En 2005, Parisien, Valette et Fagnou ont développé un système utilisant un catalyseur hétérogène pour faire l'arylation directe d'hétérocycles.<sup>44c</sup> Cette méthode a permis de faire la réaction

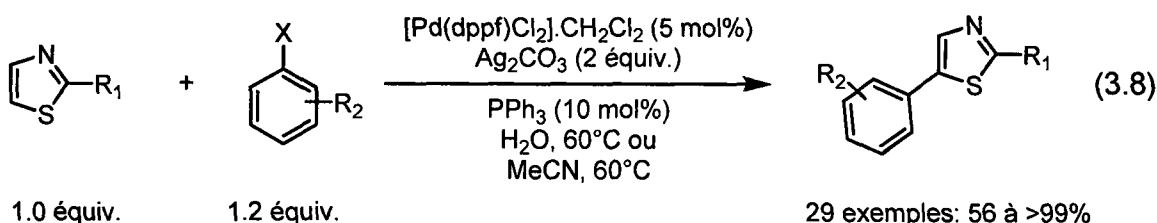
<sup>44</sup> a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannina, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3997. b) Yokooji, A.; Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5685. c) Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578. d) Aoyagi, Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honuma, R.; Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles* **1992**, *33*, 257.

<sup>45</sup> a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 693. b) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379. c) Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, H.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1700. d) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3111.

en position C-5 de thiazoles avec de bons rendements et avec une régiosélectivité complète (équation 3.7).



Plus récemment, Greaney et coll. ont développé une méthode d'arylation directe en position C-5 du thiazole.<sup>46</sup> Cette méthode se fait dans des conditions plus douces que celles précédemment rapportées, dans l'eau ou dans l'acétonitrile à 60°C (équation 3.8). Cependant, la position C-2 du thiazole nécessite d'être toujours bloquée pour l'obtention d'une bonne sélectivité.

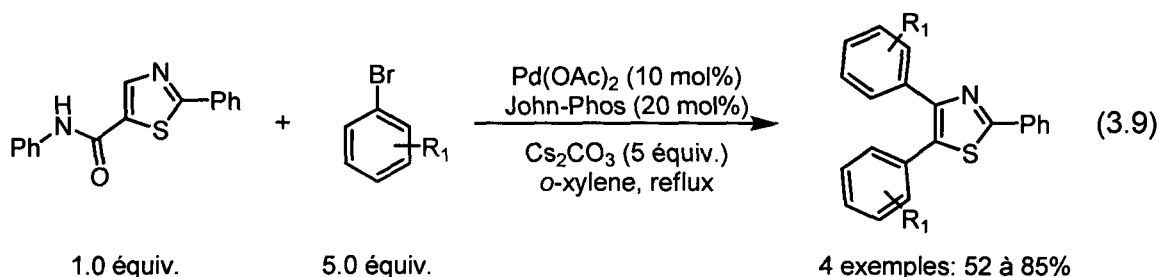


### 2.1.3.3 Arylation directe et régiosélective en position C-4 du thiazole

L'arylation régiosélective en position C-4 du thiazole n'est pas connu jusqu'à présent dans la littérature. Seul un exemple d'une arylation directe à cette position a été rapporté.<sup>47</sup> Cette réaction se fait à l'aide d'un groupement directeur carboxamide placé en position C-5 du thiazole. Une première arylation se fait donc en position C-4, suivi de la perte du groupement directeur et d'une seconde arylation en position C-5 (équation 3.9).

<sup>46</sup> Turner, G. L.; Morris, J. A.; Greaney, M. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 996.

<sup>47</sup> Yokooji, A.; Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5685.



### 2.1.4 Résumé

La synthèse de mono, di et triarylthiazoles est importante pour la communauté scientifique. Plusieurs stratégies ont été développées pour réaliser cette transformation durant les dernières années. L'utilisation de couplage d'organométalliques sur l'hétérocycle ou sur l'arène s'avère une façon générale pour former ces composés. Par contre, même si cette approche permet de faire l'arylation des thiazoles de façon simple, la préparation, le coût et les considérations environnementales font qu'elle est encore problématique. L'arylation directe des thiazoles est une bonne solution à ces problèmes. Elle permet l'utilisation de thiazoles simples et plusieurs conditions ont été développées pour permettre une arylation générale et facile de ces substrats. Cependant, la régiosélectivité de ces arylations est encore incontrôlable (compétition entre l'arylation directe en C-2 et en C-5), les conditions réactionnelles sont ardues (température élevée et temps de réaction long) et aucune arylation sélective à la position C-4 du thiazole n'a été développée jusqu'à présent. La création d'une méthode permettant d'éliminer tous ces problèmes est donc nécessaire.

### 2.2 Objectif du projet

Durant les dernières années, la fonction *N*-oxyde a été employée en tant qu'outil synthétique pour l'arylation directe d'hétérocycles. En 2005, Campeau, Rousseaux et Fagnou ont rapporté pour la première fois l'utilisation de cette fonction pour l'arylation en ortho des *N*-oxydes de pyridine.<sup>10</sup> De plus, cette

même méthodologie a été appliquée aux *N*-oxydes de diazine en 2006<sup>11</sup> et plus récemment aux *N*-oxydes d'imidazole.<sup>48</sup> L'utilisation de la fonction *N*-oxyde sur les imidazoles a permis de développer une arylation régiosélective employant des conditions douces en position C-2. Ensuite, il a été possible de réaliser pour la première fois l'arylation directe en position C-4 d'imidazoles avec des rendements élevés. Cependant, l'arylation séquentielle et complète des *N*-oxydes d'imidazole n'a pu être accomplie en raison de la nécessité de former l'hétérocycle avec un substituant déjà présent en position C-5. L'objectif du projet a donc été de développer une arylation directe et régiosélective à toutes les positions des *N*-oxydes de thiazole en utilisant des conditions douces. Aussi, il a été proposé d'employer ces méthodes pour faire la synthèse de thiazoles triarylés par arylations séquentielles et régiosélectives. Finalement, il a aussi été envisagé d'appliquer cette méthodologie à la synthèse du squelette d'un produit naturel, l'Amythiamicin D.

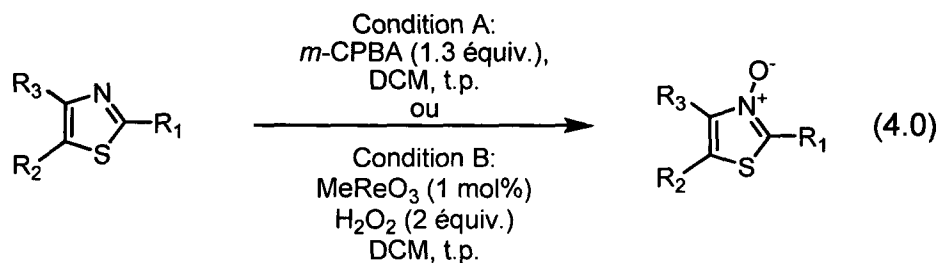
### 2.3 Formation des *N*-oxydes de thiazole

La première partie du projet a consisté à étudier l'oxydation des thiazoles. Ceux-ci sont déjà connus dans la littérature et leur oxydation directe est possible dans des conditions douces.<sup>49</sup> Le choix des conditions a été entrepris par Louis-Charles Campeau et celui-ci a trouvé que deux différentes réactions donnaient de meilleurs résultats pour l'oxydation des thiazoles (équation 4.0).

---

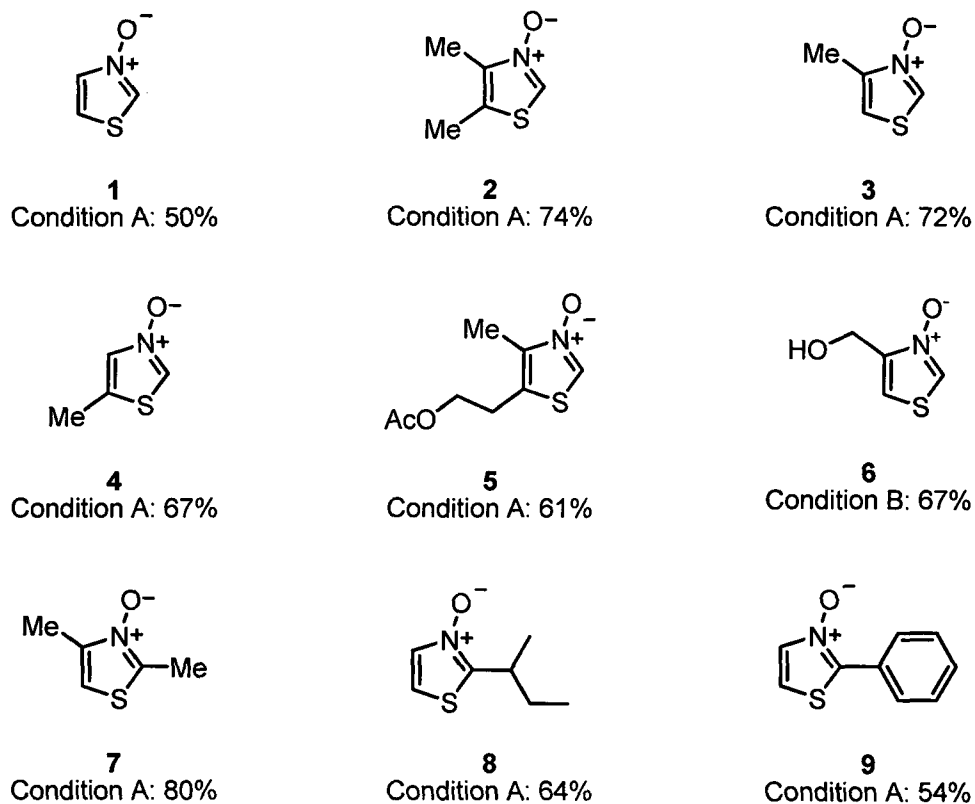
<sup>48</sup> Voir chapitre 1

<sup>49</sup> a) G. Hofle, N. Glaser, T. Leibold and M. Sefkow, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2019–2024. b) T. J. Miller, H. D. Farquar, A. Sheybani, C. E. Tallini, A. S. Saurage F. R. Fronczek and R. P. Hammer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 877–880. c) N. Honjo, T. Niiya and Y. Goto, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1722–1730. d) Copéret, C.; Adolfsson, H.; Khuong, T.-A. V.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740.



Ces deux méthodes ont permis d'oxyder une variété de thiazoles en leurs analogues *N*-oxydes (figure 2.2). La première façon utilise une quantité stoechiométrique de *m*-CPBA dans le dichlorométhane à température ambiante<sup>49</sup> et est préférée dans la majorité des cas (*N*-oxydes de thiazole 1 à 5 et 7 à 9). Même si les rendements sont plus élevés avec cette méthode l'isolation du produit final est souvent ardue puisqu'un équivalent d'acide méta-chlorobenzoïque est formé pendant la réaction et doit être séparé du *N*-oxyde de thiazole sans extraction. La deuxième technique emploie une quantité catalytique de trioxyde de méthylrhénium<sup>49d</sup> et a été utilisée que dans le cas du composé 6. Celle-ci a permis d'obtenir le *N*-oxyde de thiazole avec un alcool en position C-4 avec un rendement modéré de 67%.

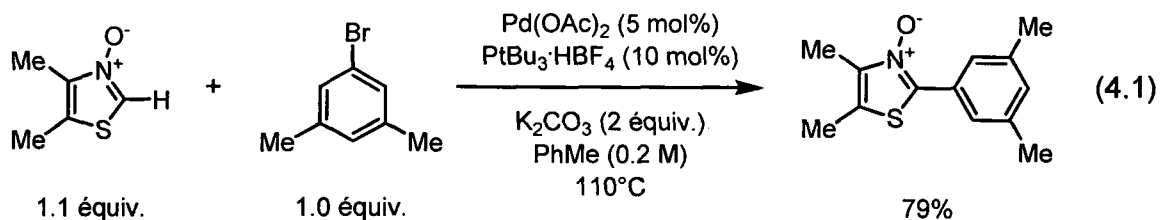
**Figure 2.2:** Oxydation directe des thiazoles.



## 2.4 Optimisation de l'arylation directe en position C2 des *N*-oxydes de thiazole à température ambiante

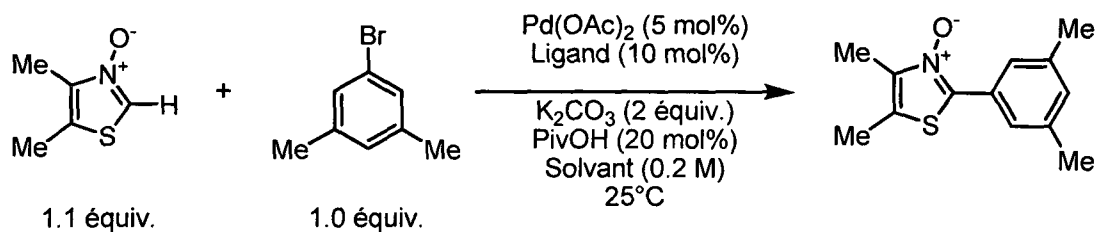
Par la suite, Louis-Charles Campeau a tenté l'arylation directe du *N*-oxyde de 4-5-diméthylthiazole avec les conditions développées pour l'arylation des *N*-oxydes de pyridine.<sup>50</sup> Ces conditions ont permis d'obtenir 79% en produit d'arylation à la position C-2 du *N*-oxyde de thiazole en utilisant seulement 1.1 équivalent de l'hétérocycle de départ (équation 4.1).

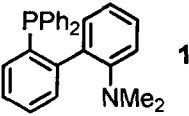
<sup>50</sup> Campeau, Louis-Charles. *Palladium Catalyzed C-C Bond Formation at C-H Bonds* (Thèse de doctorat - Université d'Ottawa), 2007.



Il a été ensuite proposé que les *N*-oxydes de thiazole soient plus réactifs que les *N*-oxydes de pyridine et que l'arylation en position ortho de la fonction *N*-oxyde pourrait se faire à plus basse température. Cette investigation a aussi été entreprise par Louis-Charles Campeau en 2007<sup>50</sup> et la température visée pour faire la réaction était de 25°C. Après optimisation du ligand et du solvant (tableau 2.1), il a été trouvé que l'utilisation du ligand 1 (entrée 8) ou de la DavePhos (entrée 9) dans le toluène donnait les meilleurs rendements à température ambiante (98% et 97% respectivement). De plus, le dioxane, le DMSO, et l'*i*-PrOAc ont également prouvé être de bons solvants pour cette transformation, générant le produits avec de bons rendements (89%, 88% et 91% respectivement) (entrée 5 à 8).

**Tableau 2.1:** Optimisation du ligand et du solvant pour l'arylation en position C-2 à 25°C



Entrée	Ligand	Solvant	Rendement RMN <sup>1</sup> H
1	P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> -HBF <sub>4</sub>	Toluène	5%
2	PPh <sub>3</sub>	MeCN	3%
3	dppf	MeCN	4% <sup>d</sup>
4		MeCN	40%
5	<b>1</b>	Dioxane	89%
6	<b>1</b>	DMSO	88%
7	<b>1</b>	<i>i</i> -PrOAc	91%
8	<b>1</b>	Toluène	98%
9	DavePhos	Toluène	97%

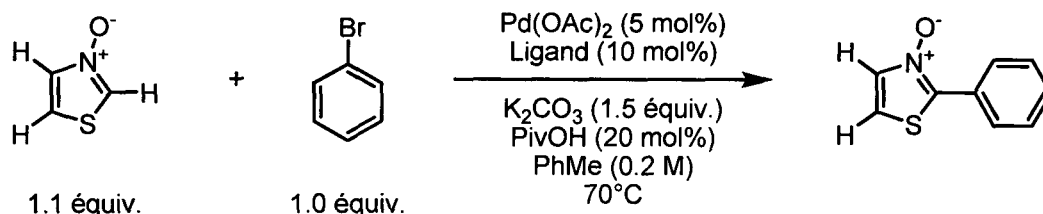
Par contre, si le développement d'une arylation séquentielle et régiosélective des *N*-oxydes de thiazole est souhaité, la première étape consiste à développer des conditions permettant une réaction régiosélective et efficace à la position C-2 du *N*-oxyde de thiazole, ce dernier ne possédant aucun substituant en positions C-4 et C-5.

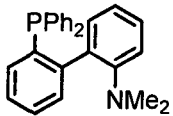
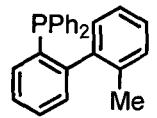
#### 2.4.1 Optimisation des ligands à 70°C

L'utilisation de la méthode précédemment employée mais cette fois à 70°C n'a conduit au produit qu'avec un rendement de 4% avec la DavePhos comme ligand (tableau 2.2, entrée 2) et 35% avec le ligand **1** (entrée 3) sous la

forme d'un seul régioisomère en position C-2. D'autres ligands ont été testés, mais sans aucune amélioration du rendement (entrée 1 et 4).

**Tableau 2.2:** Optimisation des ligands pour l'arylation en position C-2 à 70°C

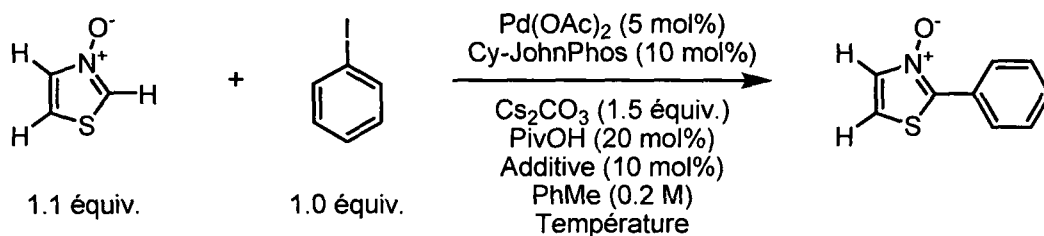


Entrée	Ligand	Rendement RMN <sup>1</sup> H
1	Cy-JohnPhos	30
2	DavePhos	4
3		35
4		20

#### 2.4.2 Optimisation de la température et des additifs

En utilisant un iodure d'aryle et avec la Cy-JohnPhos comme ligand, la température et l'effet d'additif ont été étudiés (tableau 2.3). En employant l'iodobenzène comme substrat de départ le rendement de l'arylation augmente à 80% avec une température de 70°C (entrée 1). Si la température est abaissée à 22°C, aucune conversion n'est obtenue (entrée 2). Cependant, l'ajout de 10 mol% de CuBr dans la réaction permet une arylation régiosélective en position C-2 du *N*-oxyde de thiazole avec un rendement de 72% à 22°C (entrée 3).

**Tableau 2.3:** Optimisation de la température et des additifs pour l'arylation en position C-2

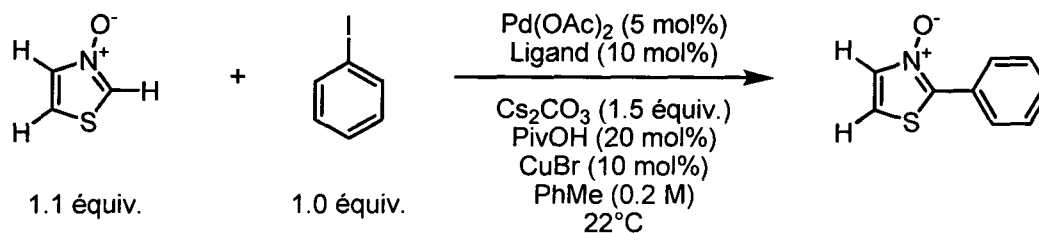


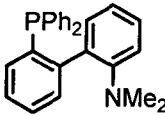
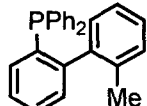
Entrée	Température	Additif	Rendement RMN <sup>1</sup> H
1	70	Aucun	80
2	22	Aucun	trace
3	22	CuBr	72

### 2.4.3 Optimisation des ligands à température ambiante

Avec ces nouvelles conditions, plusieurs ligands de Buchwald<sup>31</sup> ont été réévalués (tableau 2.4). L'utilisation de la DavePhos (entrée 2) ou du ligand **1** (entrée 3) a permis les meilleurs rendements pour l'arylation à température ambiante.

**Tableau 2.4:** Optimisation des ligands pour l'arylation en position C-2 à 22°C

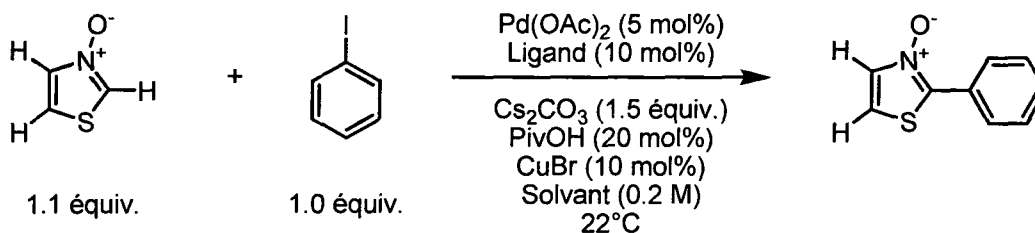


Entrée	Ligand	Rendement RMN <sup>1</sup> H
1	JohnPhos	72
2	DavePhos	87
3	 1	90
4	 2	80

### 2.4.3 Optimisation du solvant

Plusieurs solvants ont également été testés pour essayer d'augmenter le rendement de la première arylation (tableau 2.5). Avec le toluène (entrée 1) ou le dioxane (entrée 3), des rendements similaires sont obtenus. L'acétonitrile donne un rendement RMN<sup>1</sup>H plus bas, mais toujours utile synthétiquement (entrée 2).

**Tableau 2.5:** Optimisation des solvants pour l'arylation en position C-2 à 22°C



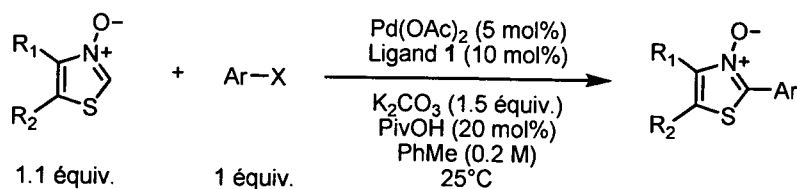
Entrée	Solvant	Rendement RMN <sup>1</sup> H
1	PhMe	90
2	MeCN	68
3	Dioxane	92

## 2.5 Génération d'analogues pour l'arylation en position C2

En employant les conditions développées précédemment par Louis-Charles Campeau pour le couplage de *N*-oxydes de thiazole substitués plusieurs analogues ont pu être générés (tableau 2.6).<sup>51</sup> Des bromures d'aryle riches en électrons ont été couplés avec des rendements élevés (entrées 1, 2 et 9) ainsi qu'un bromure d'aryle pauvre en électrons (entrée 4). De plus, il est possible de réaliser la réaction avec des iodures d'aryle lorsque du Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> est utilisé comme base (entrée 3). La réaction fonctionne aussi avec des chlorures d'aryle, cependant la DavePhos doit être utilisée comme ligand, la température doit être plus élevée (70°C) et le temps de réaction plus long (48 heures) (entrée 5). Aussi, l'arylation des *N*-oxydes de thiazole se fait avec de bons rendements lorsque des halogénures d'hétérocycle sont employés comme partenaire de couplage (entrée 6, 10 et 11).

<sup>51</sup> La génération d'analogue a été fait en collaboration avec Louis-Charles Campeau

**Tableau 2.6:** Génération analogues pour l'arylation en C-2 des *N*-oxydes de thiazole substitués



Entrée	Halogénure d'aryle	<i>N</i> -oxyde de thiazole	Produit	Rendement Isolé (%)
1				88
2 3	 X = Br X = I	1		88 79 <sup>a</sup>
4 5	 X = Br X = Cl	1		80 79 <sup>b</sup>
6		1		83
7				65
8				86
9		3		85 <sup>c</sup>
10 11		3		64 <sup>c</sup> 77 <sup>c</sup>

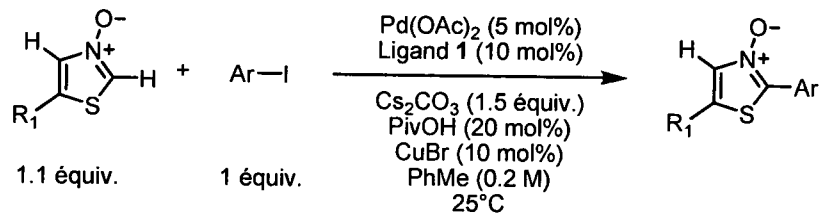
a) Du  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  a été utilisé comme base

b) DavePhos a été utilisé comme ligand et la réaction a été chauffée à 70°C pour 48 heures

c) DavePhos a été utilisé comme ligand

Ensuite, l'étendue de la réaction a été vérifiée pour les *N*-oxydes de thiazole non substitués (tableau 2.7). Il a aussi été démontré que cette méthode, c'est-à-dire l'utilisation d'un iodure d'aryle, de carbonate de césium comme base et de 10 mol% de CuBr, permet de meilleurs rendements pour l'arylation en position C-2 de tous les *N*-oxydes de thiazole qui n'ont pas de substituant en position C-4. Donc, il a été possible, grâce à ces conditions, de coupler efficacement le *N*-oxyde de 5-méthylthiazole avec plusieurs iodures d'aryle riches et pauvres en électrons (entrées 1 à 3). De plus, le couplage entre le *N*-oxyde de thiazole **2** et des iodures d'aryle neutres a donné de bons rendements (entrées 4 et 8). Des rendements modérés à élevés ont aussi été obtenus avec des iodures d'aryle riches en électrons (entrée 5) et pauvres en électrons (entrées 6 et 7).

**Tableau 2.7:** Génération analogues pour l'arylation en C-2 des *N*-oxydes de thiazole



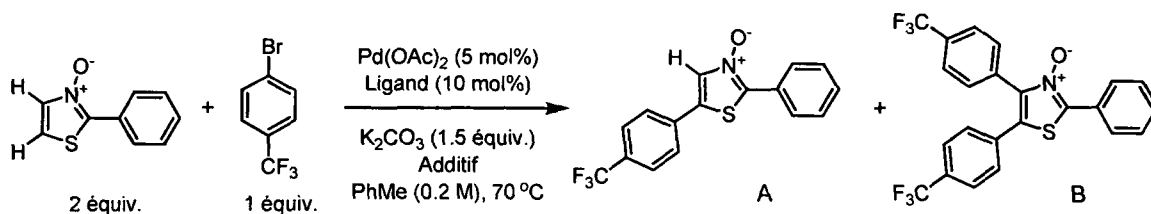
Entr\u00e9e	Halog\u00e9nure d'aryle	<i>N</i> -oxyde de thiazole	Produit	Rendement Isol\u00e9 (%)
1				92
2				88
3				84
4				69
5				84
6				67
7				76

## 2.6 Optimisation de l'arylation directe en position C-5 des *N*-oxydes de thiazole

Dans un second lieu, la deuxième arylation des *N*-oxydes de thiazole a été étudiée. En employant les conditions pour l'arylation en position C-2, mais avec 2 équivalents de *N*-oxyde de 2-phénylthiazole à 70°C, 40% de monoarylation à la position C-5 ont été obtenus, en mélange avec le produit de diarylation à la position C-5 et C-4 (35%) (tableau 2.8, entrée 1). Le but du projet étant de développer les arylations consécutives et régiosélectives des *N*-oxydes de thiazole, l'étude de la réaction à la position C-5 a été réalisée dans le but d'obtenir le meilleur rendement, en minimisant la formation du produit de diarylation.

### 2.6.1 Optimisation des ligands et des additifs

Tout d'abord, l'ajout d'additif a été exploré. L'utilisation de bromure de cuivre en conjonction avec l'acide pivalique a donné un rendement similaire à celui précédemment obtenu (entrée 2). En revanche, en absence d'acide pivalique et de bromure de cuivre, la diarylation est totalement inhibée et l'arylation en position C-5 se fait avec 50% de rendement (entrée 3). De plus, l'essai de différents ligands a permis de constater que l'utilisation d'un ligand riche et encombré stériquement, tel que *t*-Bu<sub>3</sub>P.HBF<sub>4</sub>, donne un rendement de 92% pour l'arylation en position C-5 sans aucune diarylation (entrée 7).

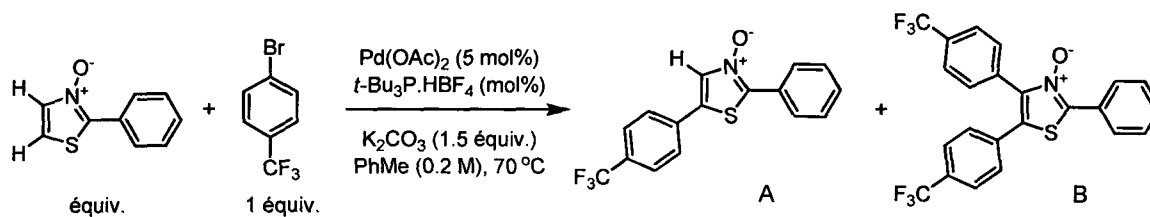
**Tableau 2.8:** Optimisation des ligands et additifs pour l'arylation en position C-5

Entrée	Ligand	Additif	Rendement RMN <sup>1</sup> H (A)	Rendement RMN <sup>1</sup> H (B)
1	1	PivOH	40	35
2	1	PivOH/CuBr	50	30
3	1	Aucun	50	0
4	DavePhos	Aucun	76	0
5	PPh <sub>3</sub>	Aucun	60	15
6	P( <i>p</i> -FPh) <sub>3</sub>	Aucun	61	10
7	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P.HBF <sub>4</sub>	Aucun	92	0

### 2.6.1 Optimisation du nombre d'équivalents de *N*-oxydes de thiazole et du ratio palladium / ligand

Dans le but d'utiliser le *N*-oxyde de thiazole en quantité moindre et d'améliorer le rendement de la réaction, le nombre d'équivalent d'hétérocycle et le ratio palladium / ligand ont été optimisés (tableau 2.9). En changeant le ratio palladium / ligand de 1 : 2 à 1 : 3, c'est-à-dire 5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> avec 15 mol% de *t*-Bu<sub>3</sub>P.HBF<sub>4</sub>, le rendement de l'arylation reste similaire (entrée 2). En revanche, si la même quantité de palladium et de ligand est utilisée, alors le rendement RMN<sup>1</sup>H montre une conversion complète en produit désiré (entrée 3). Ensuite, si le nombre d'équivalents de *N*-oxyde de thiazole est abaissé à 1.5 équivalent le rendement est de 80% (entrée 4), mais si 1.1 équivalent est utilisé la conversion baisse à 53% (entrée 5). L'utilisation de 1.5 équivalent de *N*-oxyde de 2-arylthiazole est donc optimale pour vérifier l'étendue de cette réaction.

**Tableau 2.9:** Optimisation du nombre d'équivalent de *N*-oxyde de thiazole et du ratio palladium / ligand pour l'arylation en position C-5

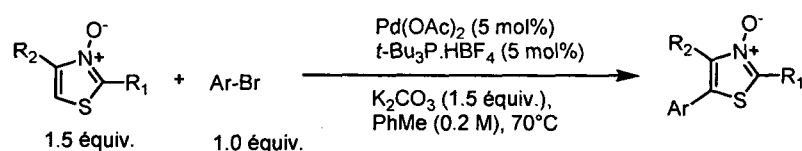


Entrée	Équivalent Thiazole	Ratio Pd: Ligand	Rendement RMN <sup>1</sup> H (A)	Rendement RMN <sup>1</sup> H (B)
1	2.0	1: 2	92	0
2	2.0	1: 3	90	0
3	2.0	1: 1	100	0
4	1.5	1: 1	80	0
5	1.1	1: 1	53	0

## 2.7 Génération d'analogues pour l'arylation en position C5

Tout d'abord, il est possible de générer un vaste nombre d'analogues de *N*-oxydes de 2-5-diarylthiazole en utilisant les conditions développées pour l'arylation régiosélective en C-5 des *N*-oxydes de 2-arylthiazole (tableau 2.10). Premièrement, le couplage de bromures d'aryle riches (entrée 2 et 3) et pauvres en électrons (entrées 1) avec le 2-phénylthiazole se fait avec des rendements élevés et avec une régiosélectivité complète. Aussi, il est possible de réaliser la réaction avec des *N*-oxydes de thiazole riches en électron (entrée 4 à 6) et pauvres en électrons (entrée 7). Des substituants alkyles sont aussi tolérés en position C-2 et en position C-4 des *N*-oxydes de thiazole et de bons rendements ont été obtenus dans ce cas (entrées 8 et 9).

**Tableau 2.10:** Génération analogues pour l'arylation en C-5 des *N*-oxydes de thiazole



Entrée	Produit	Rendement isolé (%)	Entrée	Produit	Rendement isolé (%)
1		79	6		85
2		82	7		62
3		86	8		80
4		67	9		99 <sup>a</sup>
5		80			

a) 2.0 équiv. de *N*-oxyde de thiazole a été utilisé

## 2.8 Optimisation de l'arylation directe en position C4 des *N*-oxydes de thiazole

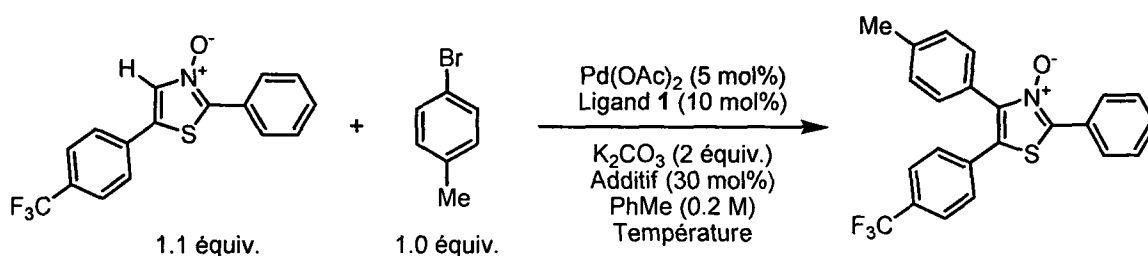
Par la suite, la troisième et dernière arylation directe pour former des *N*-oxydes de thiazole complètement substitués a été étudiée (tableau 2.11). En employant des conditions similaires à celles développées pour l'arylation en C-2 des *N*-oxydes de thiazole un rendement RMN<sup>1</sup>H de 29% a été observé lorsque la

réaction est chauffée à 70°C en présence de 1.1 équivalent de *N*-oxyde de diarylthiazole (entrée 1). Ce résultat étant trop bas pour être utile synthétiquement, l'optimisation de la réaction a été entreprise.

### 2.8.1 Optimisation de la température et des additifs

L'optimisation a débutée en étudiant l'effet des additifs. L'ajout d'acide pivalique et de bromure de cuivre dans le milieu réactionnel a donné un rendement similaire à celui précédemment obtenu (entrée 2). Chauffer la réaction à 110°C en utilisant 30 mol% d'acide pivalique a permis de doubler le rendement jusqu'à 48% (entrée 3).

**Tableau 2.11:** Optimisation de la température et de l'effet d'additif pour l'arylation en position C-4



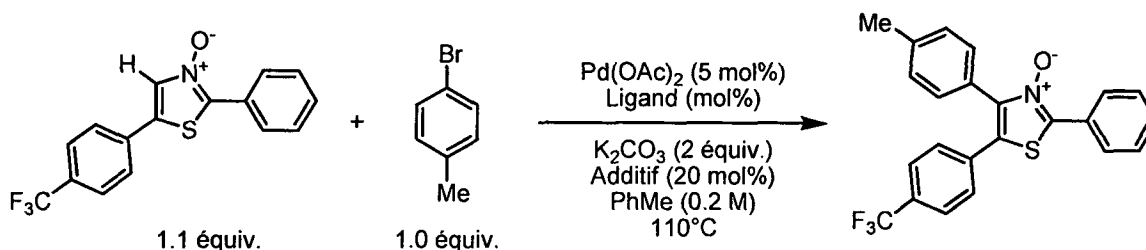
Entrée	Température (°C)	Additif	Rendement RMN <sup>1</sup> H
1	70	PivOH	29
2	70	PivOH/CuBr	22
3	110	PivOH	48

### 2.8.2 Optimisation des ligands, du ratio palladium / ligand et des additifs

Ensuite, l'optimisation s'est poursuivie en essayant un autre ligand pour la réaction. La triphénylphosphine est un ligand peu dispendieux et a donné de bons résultats pour l'arylation directe en position C-4 des *N*-oxydes d'imidazole. Celui-ci a donc été essayé pour la dernière arylation des *N*-oxydes de thiazole. Un rendement plus bas a été obtenu lorsque le ratio palladium : triphénylphosphine utilisé était de 1 pour 2 (tableau 2.12, entrée 2). Par contre, si

5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> sont employés avec 15 mol% de PPh<sub>3</sub>, le rendement augmente à 71% (entrée 3). De plus, en absence d'additif, un rendement de 76% peut être obtenu (entrée 4).

**Tableau 2.12:** Optimisation des ligands, du ratio palladium / ligand et des additifs pour l'arylation en position C-4

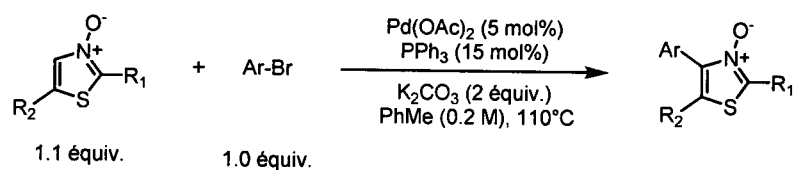


Entrée	Ligand	Ratio Pd: Ligand	Additif	Rendement RMN <sup>1</sup> H
1	<b>1</b>	1: 2	PivOH	48
2	PPh <sub>3</sub>	1: 2	PivOH	35
3	PPh <sub>3</sub>	1: 3	PivOH	71
4	PPh <sub>3</sub>	1: 3	None	76

## 2.9 Génération d'analogues pour l'arylation en position C-4

L'étude de la réaction en position C-4 des *N*-oxydes de thiazole a permis de développer les premières conditions pour réaliser l'arylation directe en C-4 d'un thiazole. La méthode développée est efficace avec un vaste éventaire de bromures d'aryle et n'utilise que 1.1 équivalents de *N*-oxyde de thiazole à 110°C (tableau 2.13). Tout d'abord, un groupement alkyle en position C-5 ou C-2 du *N*-oxyde de thiazole est toléré (entrée 1 et 9). L'arylation de *N*-oxydes de thiazole portant un substituant donneur ou accepteur sur l'aryle en position C-2 ou C-5 fonctionne aussi avec de bons résultats (entrée 2 à 5 et 8). De plus, l'utilisation de bromures d'aryle neutres (entrées 1, 2, 4, 5, 8, 9), riches en électrons (entrées 6 et 7) et pauvres en électrons (entrée 3) résulte en de bons rendements.

**Tableau 2.13:** Génération analogues pour l'arylation en C-4 des *N*-oxydes de thiazole



Entrée	Produit	Rendement isolé (%)	Entrée	Produit	Rendement isolé (%)
1		65	6		68
2		79	7		84
3		99	8		64
4		59	9		91
5		55			

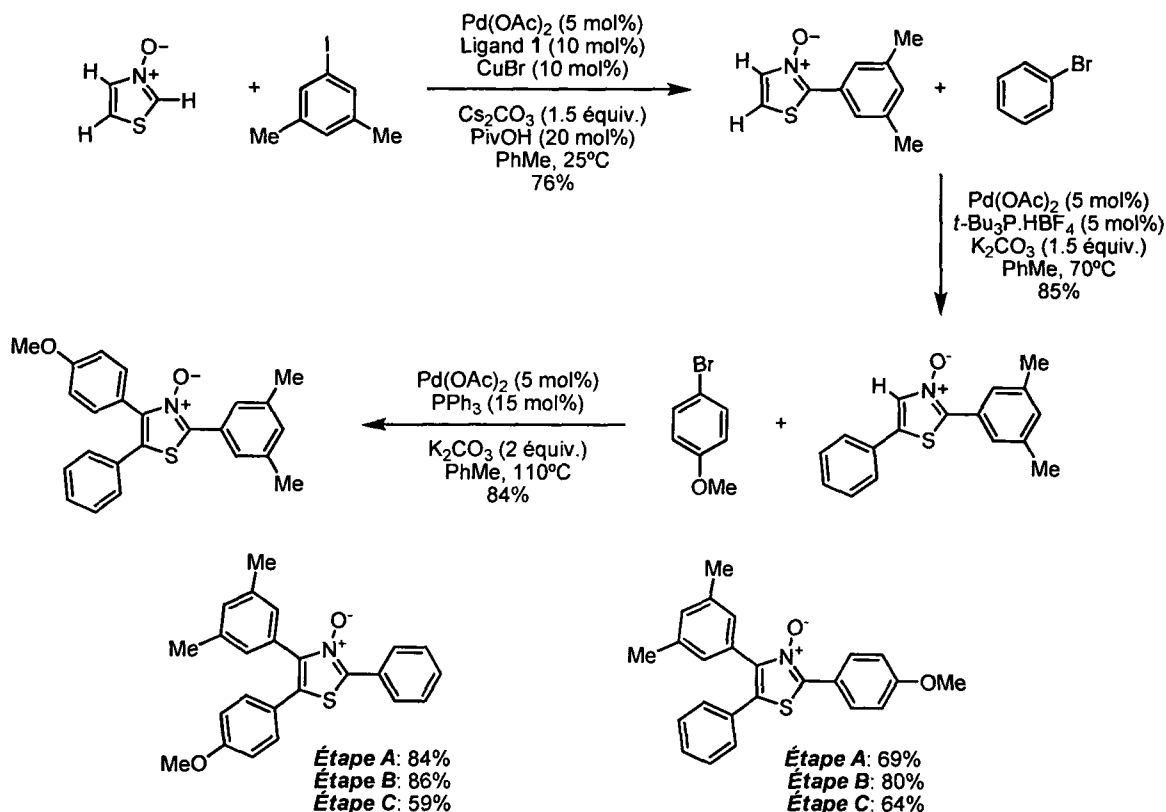
## 2.10 Arylation directe séquentielle et programmable des *N*-oxydes de thiazole

L'optimisation des trois arylations consécutives des *N*-oxydes de thiazole a permis d'étudier le but majeur du projet, c'est-à-dire le développement d'une arylation directe, régiosélective, exhaustive et séquentielle de cet hétérocycle. En utilisant les conditions développées pour les trois arylations directes des *N*-oxydes de thiazole il a été possible de former un *N*-oxyde de triarylthiazole par trois réaction séquentielles avec des rendements élevés (schéma 2.4). De plus, selon la séquence choisie, deux autres régioisomères de ce composé ont pu être synthétisés de façon efficace, avec de bons rendements et avec une excellente régiosélectivité.<sup>52</sup>

---

<sup>52</sup> Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3277.

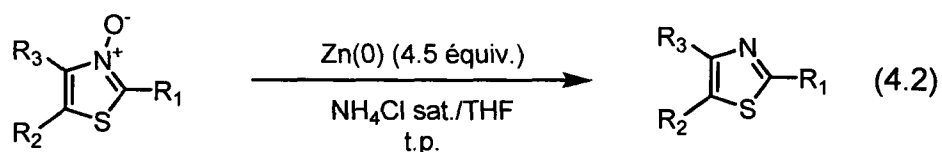
**Schéma 2.4:** Arylation directe séquentielle et régiosélective des *N*-oxydes de thiazole



## 2.11 Réduction de la fonction *N*-oxyde

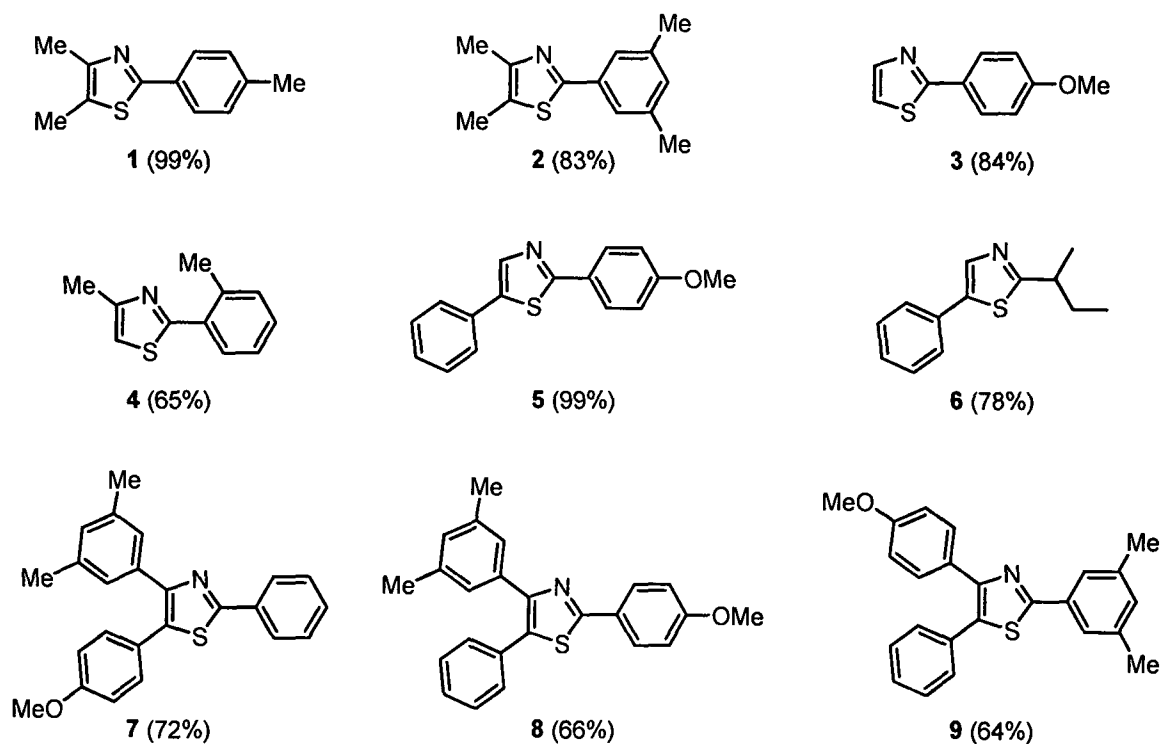
Maintenant que la formation de *N*-oxydes de thiazole trisubstitués par l'arylation directe, séquentielle et régiosélective a été accomplie, le dernier objectif du projet a été de réduire la fonction *N*-oxyde. La recherche de conditions optimales pour réaliser cette déoxygénation a été accomplie par Élisia Villemure.<sup>29b</sup> Il a ainsi été trouvé que la méthode employée par Ohta pour la réduction de *N*-oxydes de pyridine et d'azine est la mieux adaptée pour les *N*-oxydes de thiazole.<sup>53</sup> Cette méthode emploie un excès de poussière de zinc et se fait à température ambiante (équation 4.2).

<sup>53</sup> Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. *Synthesis* **1997**, 8, 891.



De plus, la réduction des *N*-oxydes de thiazole est souvent complète et aucun produit secondaire n'est formé; aucune purification n'est donc nécessaire après cette étape. La déoxygenation fonctionne bien avec des *N*-oxyde de thiazole monoarylés (figure 2.3, thiazole 1 à 4) ainsi qu'avec des composés riches en électrons (thiazole 3). La réduction après la deuxième arylation en position C-5 est aussi possible et encore de bons rendements sont obtenus (thiazoles 5 et 6). Finalement, la formation de thiazole triarylés a été accomplie en réduisant les composés **7**, **8** et **9** dans des rendements modérés.<sup>54</sup>

**Figure 2.3:** Réduction des *N*-oxydes de thiazole



<sup>54</sup> La génération d'analogues a été faite en collaboration avec Louis-Charles Campeau, Élisia Villemure et Nicolas Guimond.

## 2.12 Mécanisme de l'arylation directe des *N*-oxydes de thiazole

La différence de réactivité entre les thiazoles et les *N*-oxydes de thiazoles est significative. L'arylation directe des thiazoles simples est difficile, requière de hautes températures et des problèmes de régiosélectivité sont souvent observés entre les positions C-2 et C-5. Il a été constaté une réactivité opposée pour les *N*-oxydes de thiazole. L'arylation directe en position C-2 se réalise à température ambiante avec une régiosélectivité complète. La deuxième arylation requière un chauffage de 70°C mais encore une sélectivité excellente est obtenue. La dernière arylation, qui n'avait pas été rapportée jusqu'à présent sans groupement directeur, est maintenant possible à une température de 110°C.

### 2.12.1 Distribution de la HOMO

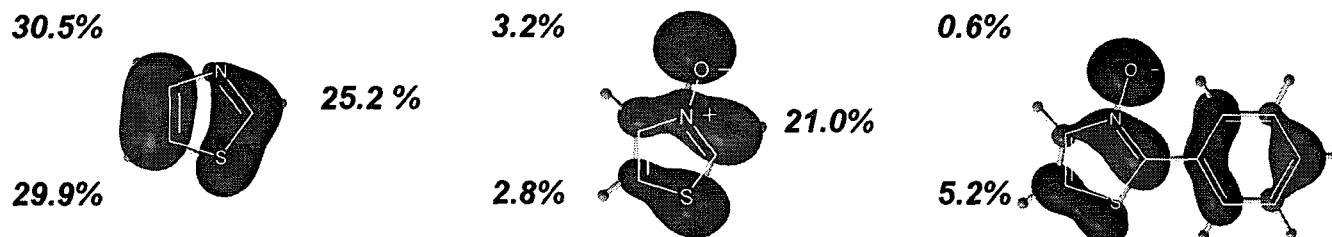
Tout d'abord, une explication pour la réactivité et la sélectivité de l'arylation des *N*-oxydes de thiazole peut être posée en regardant la distribution des HOMO du thiazole simple, du *N*-oxyde de thiazole et du *N*-oxyde de 2-phénylthiazole. En effet, il a été démontré par Dr. Serge Gorelsky, en utilisant des calculs computationnels,<sup>55</sup> que le pourcentage de la HOMO sur un thiazole simple est presque réparti également autour du cycle. Cependant, pour le *N*-oxyde de thiazole la grande majorité de la distribution de la HOMO se retrouve sur le carbone C-2, site de la première arylation directe. La distribution de la HOMO, sur le *N*-oxyde de thiazole substitué par un aryle en position C-2, se trouve en plus grande proportion en position C-5, encore où l'arylation se passe majoritairement. De plus, lors de cette deuxième arylation un problème de diarylation était observé avant l'optimisation des conditions. Ceci peut être expliqué par une petite différence entre la distribution de la HOMO en position C-5 et C-4 du *N*-oxyde de 2-phénylthiazole. Ces observations concordent toutes

---

<sup>55</sup> Calculé par DFT au niveau de théorie B3LYP/TZVP

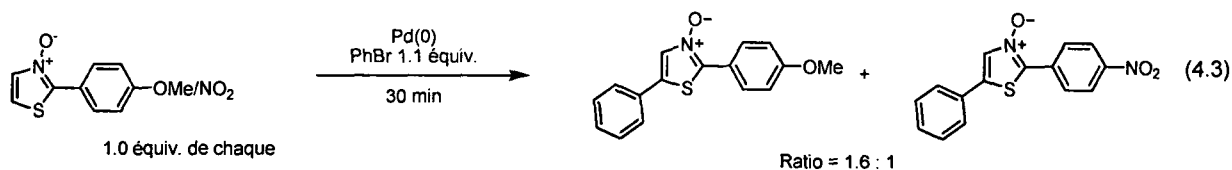
avec l'hypothèse que l'interaction nucléophile de l'hétérocycle avec le palladium est importante pour le mécanisme d'arylation.

**Figure 2.4:** Distribution de la HOMO sur le thiazole, le *N*-oxyde de thiazole et le *N*-oxyde de 2-phénylthiazole

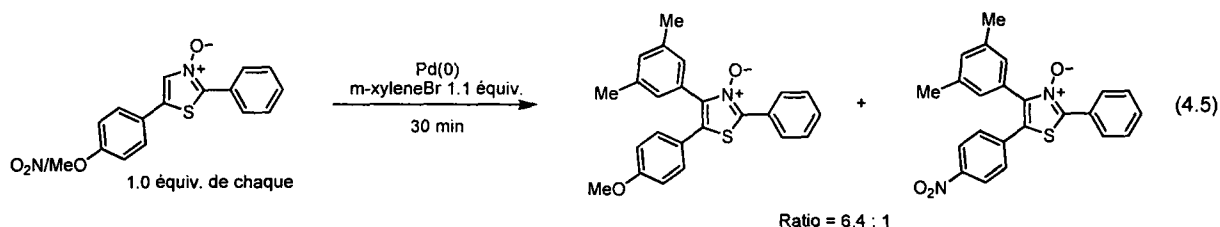
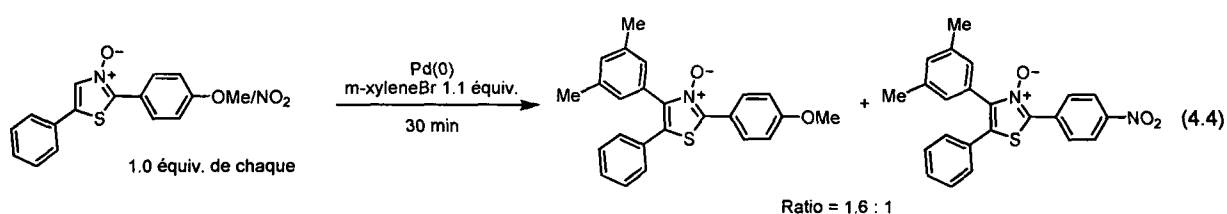


### 2.12.2 Études de compétition

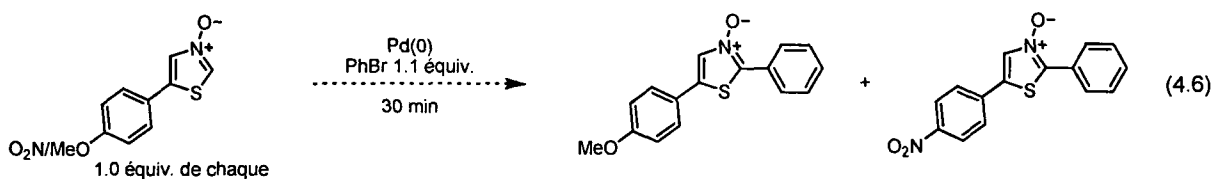
Pour vérifier l'importance de la nucléophilicité de l'hétérocycle lors de l'arylation directe des *N*-oxydes de thiazole, des expériences de compétition ont été conduites. Celles-ci ont été fait en utilisant les conditions réactionnelles développées pour chaque arylation et en diminuant le temps de réaction de sorte que la conversion des deux substrats reste inférieure à 30%. Ensuite, une quantité équimolaire d'un *N*-oxyde de thiazole portant un substituant donneur (la fonction méthoxy a été choisie) et d'un portant un substituant attracteur (la fonction nitro a été choisie) a été soumise à la réaction d'arylation. Le ratio des produits formés a été déterminé par analyse RMN<sup>1</sup>H. Le premier résultat obtenu montre un ratio de 1.6 : 1 en faveur du *N*-oxyde de thiazole riche pour une arylation en position C-5 (équation 4.3). Ce ratio relativement faible suggère que la réaction est favorisée par une nucléophilicité accrue de l'hétérocycle.



Par la suite, la même expérience a été fait pour l'arylation en C-4 du *N*-oxyde de thiazole. Si les substituants donneur/accepteur sont sur l'aryle en position C-2 du *N*-oxyde de thiazole, encore un ratio de 1.6 : 1 est obtenu (équation 4.4). En revanche, si un substrat avec un aryle riche et un substrat avec un aryle pauvre en position C-5 sont mis en compétition, un ratio de 6.4 : 1 est observé (équation 4.5). Ce ratio beaucoup plus élevé peut être expliqué par la proximité de l'aryle riche/pauvre en électron au site réactionnel, c'est-à-dire à la position C-4. De plus, ces deux résultats prouvent encore que la nucléophilité a un rôle à jouer dans l'arylation directe de ce type d'hétérocycle.



Finalement, cette même étude a été effectuée pour la position C-2 du *N*-oxyde de thiazole. Les substrats de départ n'ayant pas de substituant en position C-2, la méthode précédemment développée pour la formation d'aryle thiazole ne peut être appliquée. Plusieurs conditions ont été essayées pour réaliser l'arylation sélective en position C-5 du thiazole et ensuite oxyder celui-ci par méthode directe. Aucune des méthodes essayées n'ont permis d'obtenir le produit désiré en quantité suffisante et donc cette expérience de compétition n'a pu être conduite (équation 4.6).



### 2.12.3 Cycle catalytique proposé

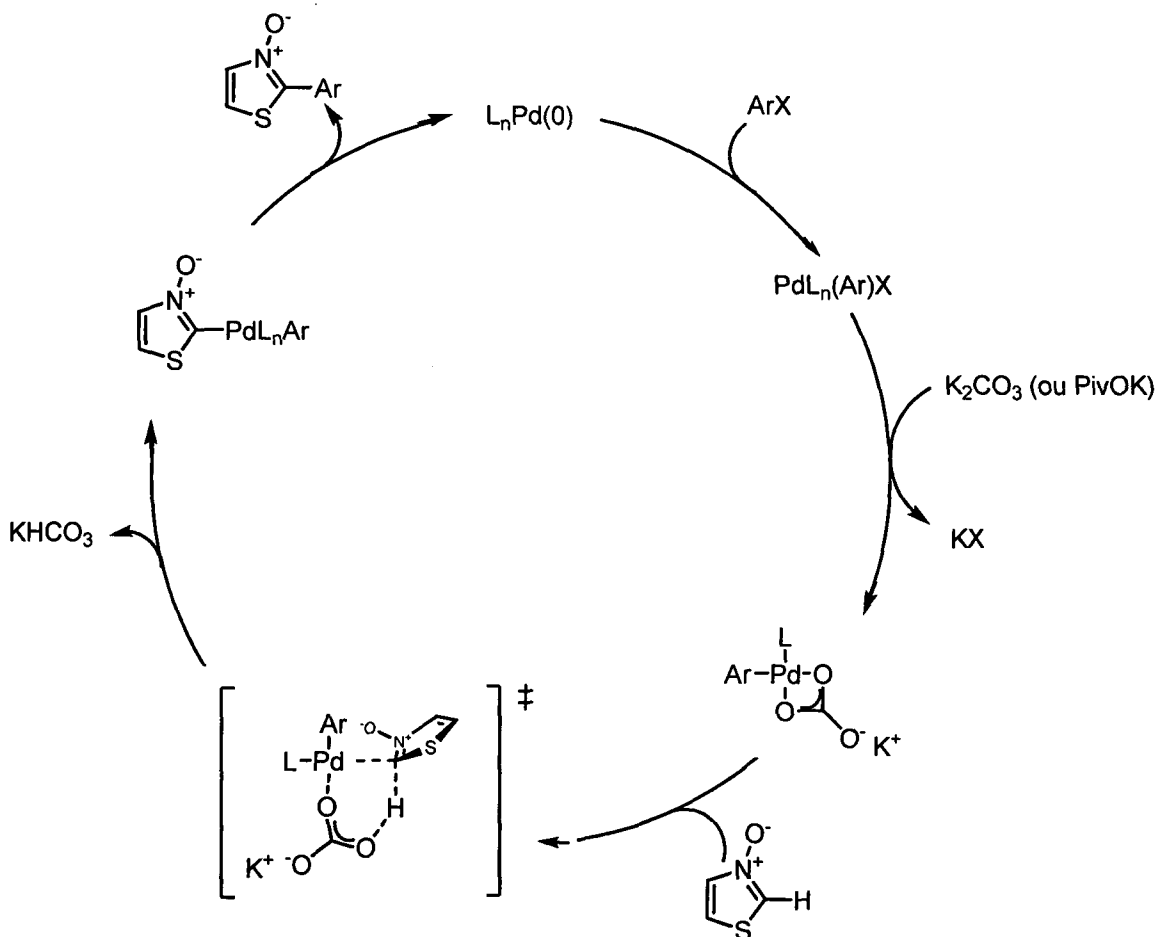
À la lumière des résultats obtenus expérimentalement et par calculs computationnels, il est possible de proposer un cycle catalytique pour l'arylation directe des *N*-oxydes de thiazole. Tout d'abord, il a été démontré par ces deux méthodes que la nucléophilie du cycle aromatique du *N*-oxyde de thiazole a un rôle à jouer sur le mécanisme de l'arylation directe. Ceci pourrait amener à la supposition que l'arylation des *N*-oxydes de thiazole se produit selon un mécanisme de substitution aromatique électrophile (SE<sub>Ar</sub>).<sup>56</sup> Cependant, des investigations faites par Gorelsky, Lapointe et Fagnou ont démontré que la charge formée lors de l'arylation à l'état de transition est très faible et ne concorde pas avec un intermédiaire de Wheland et donc avec un mécanisme de SE<sub>Ar</sub>.<sup>57</sup> De plus, un mécanisme impliquant un état de transition métallation/déprotonation concertée est plus probable et concorde avec les résultats expérimentaux et computationnels. Le cycle catalytique proposé commence par la formation de Pd(0) *in situ* et son insertion oxydante dans le lien halogène-aryle. Ensuite, un échange de ligand entre l'halogène et le carbonate ou le pivalate (venant du potassium pivalate formé *in situ*) se produit, suivi de l'entrée du *N*-oxyde d'azole dans le cycle catalytique. Celui-ci peut, par la suite, subir une métallation/déprotonation concertée pour former le *N*-oxyde de 2-arylthiazole après une élimination réductrice. Le Pd(0) est régénéré après cette étape et prêt pour un autre cycle catalytique (schéma 2.5). Le même cycle catalytique est également proposé pour l'arylation des *N*-oxydes de thiazole en positions C-5 et C-4 ainsi que pour les *N*-oxydes d'imidazole aux deux positions d'arylations.

---

<sup>56</sup> a) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467. b) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050. c) Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159.

<sup>57</sup> Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.

**Schéma 2.5:** Cycle catalytique proposé pour l'arylation directe des *N*-oxydes de thiazole

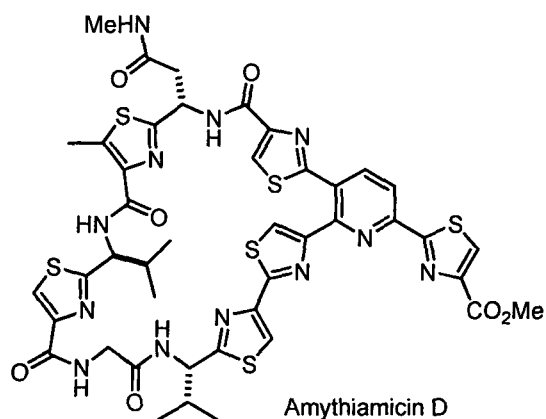


### 2.13 Progrès vers la synthèse du centre hétérocyclique d'Amythiamicin D

La famille des thiopeptides est une classe très importante de produits naturels antibiotiques.<sup>34</sup> Cette classe de produit comporte plus de 80 composés naturels qui pour la plupart sont très actifs biologiquement en inhibant la synthèse de protéines dans les bactéries. L'Amythiamicin D est aussi très intéressante d'un point de vue biologique. Celle-ci inhibe la *Staphylococcus Aureus*, une bactérie qui est résistante à la méthicilline et montre aussi une

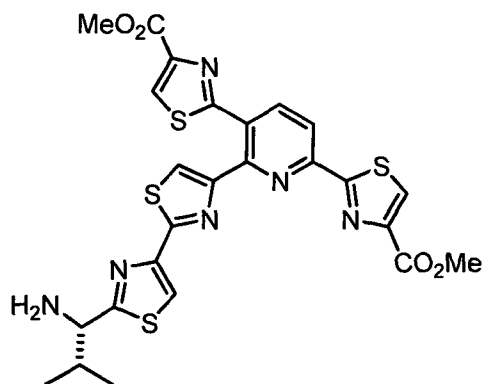
activité antimalariale contre le *Plasmodium Falciparum*. Ces molécules sont composées de peptides cycliques riches en soufre caractérisé par la présence d'hétérocycle tels que des thiazoles, des pyridines tri ou tétrasubstituées et dans certain cas d'oxazoles, formant un macrocycle. Plus particulièrement, le thiopeptide Amythiamicin D est composé de quatre thiazoles assemblés autour d'un noyau pyridine. De plus, trois des quatre thiazoles forment un macrocycle à 31 membres avec la pyridine (figure 2.5).

**Figure 2.5:** Le thiopeptide Amythiamicin D



De plus, le corps central de cette molécule est très intéressant synthétiquement. Celui-ci se compose de plusieurs hétérocycles joint ensemble et pourrait mener à un défi de taille pour sa synthèse par arylation directe.

**Figure 2.6:** La partie hétérocyclique d'Amythiamicin D



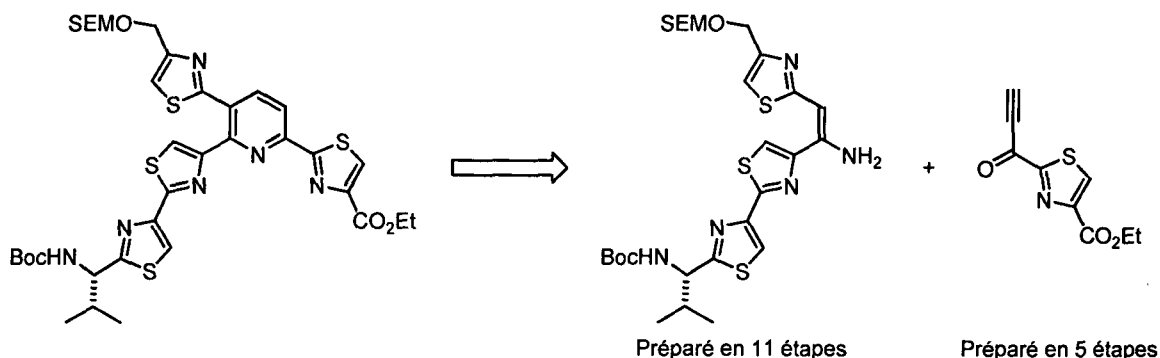
### 2.13.1 Synthèses précédentes

Peu de synthèses totales de thiopeptides ont été rapportées jusqu'à présent.<sup>34a</sup> Plusieurs groupes ont préféré se concentrer sur la formation des différents fragments composant la molécule que sur l'assemblage de ceux-ci. Plus spécifiquement, la synthèse totale d'Amythiamicin D n'a été rapportée que par un seul groupe utilisant deux approches différentes,<sup>58</sup> alors que la formation de son corps hétérocyclique central a été rapportée par plusieurs groupes.<sup>34a</sup> Par contre, la formation de cette partie centrale est souvent construite via la synthèse des hétérocycles, ce qui peut prendre beaucoup d'étapes et de temps. Par exemple, en 2004, Bagley et collaborateurs ont synthétisé la partie centrale des amythiamicins via une addition de Michael suivi d'une cyclodéshydratation d'une ynone et d'une enamine (schéma 2.6).<sup>59</sup> Cette approche a permis la synthèse du composé voulu en 9 étapes (plus courte séquence) et avec un rendement global acceptable. En revanche, les deux fragments ont dû être formés en 5 et 11 étapes.

<sup>58</sup> a) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946. b) R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15644.

<sup>59</sup> Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Jenkins, R. L.; Bower, J. *Chem. Commun.* **2004**, 102.

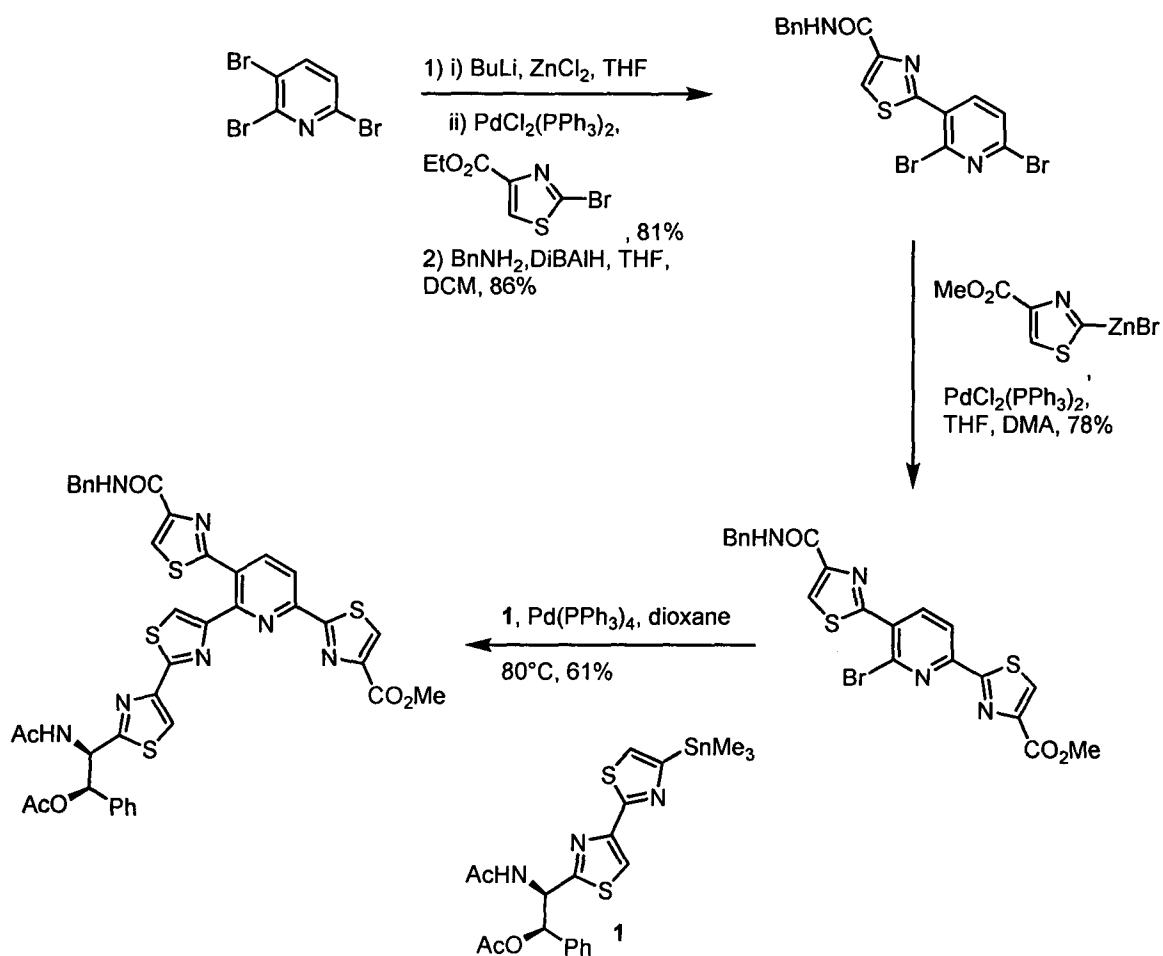
**Schéma 2.6:** Synthèse de la partie centrale des amythiamicins par Bagley



Une méthode plus efficace pour la synthèse du corps hétérocyclique a été développée par Heckmann et Bach en 2005.<sup>60</sup> Ceux-ci ont utilisé des couplages catalysés par des métaux de transition pour construire les trois liens pyridine-thiazole d'un thiopeptide très similaire à l'Amythiamicin D (schéma 2.7). La synthèse débute avec la 2,3,6-tribromopyridine sur laquelle est effectuée un couplage de Negishi régiosélectif à la position C-3 de la pyridine. Par la suite, un deuxième couplage de Negishi a été réalisé en position C-6 de la pyridine, cependant la sélectivité de ce deuxième couplage est plus faible et le produit désiré a été obtenu seulement de façon minoritaire. Finalement, un couplage de Stille a été choisi pour l'installation du troisième motif et a permis d'obtenir le corps hétérocyclique en seulement quatre étapes dont trois sont des formations de liens C-C catalysées par le palladium.

<sup>60</sup> Heckmann, G.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1199.

## Schéma 2.7: Synthèse d'un thiopeptide par couplages d'organométalliques



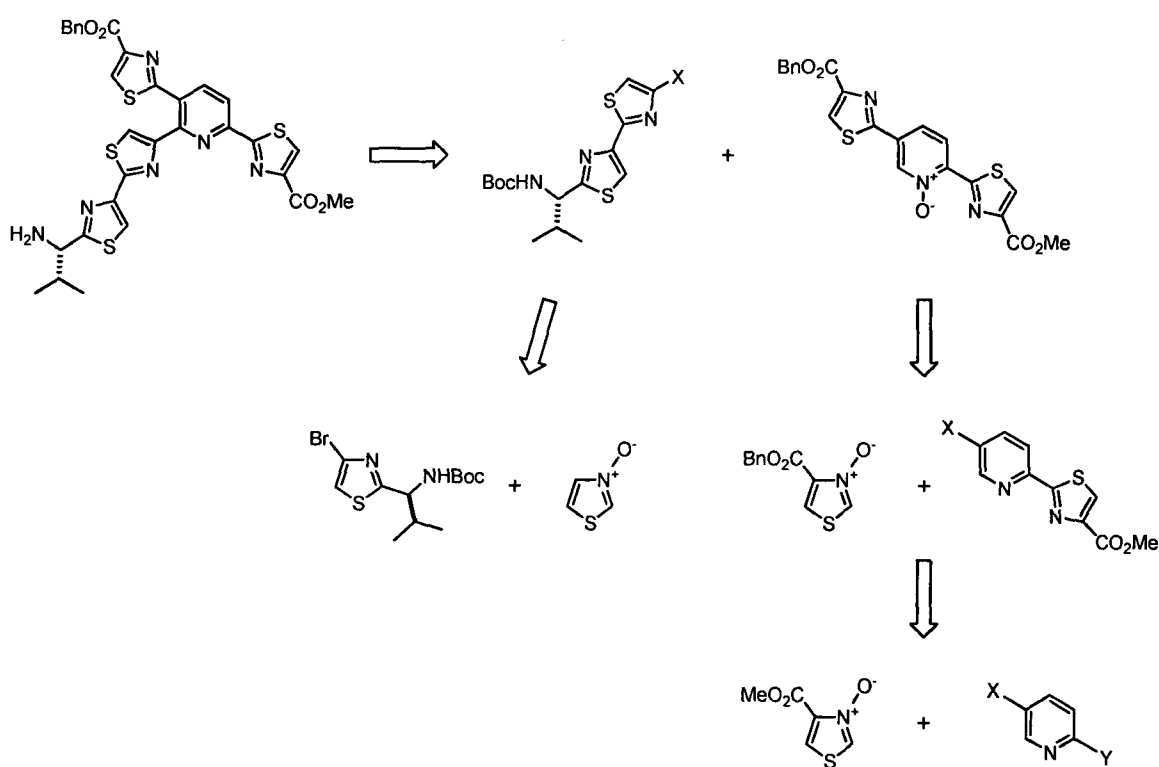
Même si cette méthode est très efficace et convergente pour la synthèse formelle de thiopeptides, elle utilise une quantité stoechiométrique de métaux de transition. Cela augmente le coût de la synthèse, les déchets toxiques ainsi que les étapes de préactivation. Une façon plus simple de faire le corps hétérocyclique d'Amythiamicin D serait l'utilisation de l'arylation directe.

### 2.13.2 Rétrosynthèse proposée

L'objectif de cette synthèse formelle d'Amythiamicin D était de former le corps hétérocyclique de ce composé en utilisant seulement des méthodes

d'arylation directe catalysée par le palladium. De cette façon, la synthèse serait courte, simple et ne générerait aucune quantité stoechiométrique de déchets nuisibles à l'environnement. Le produit désiré pourrait donc provenir d'une première arylation directe du *N*-oxyde de pyridine disubstitué avec un halogénure de dithiazole. Ce dernier pourrait être synthétisé à partir du *N*-oxyde de thiazole et du 4-bromothiazole substitué en position C-2 par une chaîne alkyle. Il est aussi envisagé que la pyridine disubstituée par des thiazoles serait synthétisée par deux arylations directes consécutives d'une dihalopyridine avec deux différents *N*-oxydes de thiazole (schéma 2.8).

**Schéma 2.8:** Rétrosynthèse proposée pour la formation du corps hétérocyclique d'Amtythiamicin D



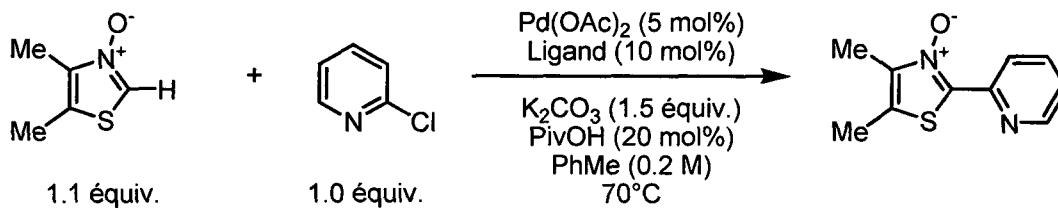
### 2.13.3 Optimisation de l'arylation directe de *N*-oxydes de thiazole modèles avec des halogénures de pyridine

Tout d'abord, l'arylation directe d'hétérocycles sur des halogénures d'hétérocycles est un défi considérable pour la réalisation de la synthèse formelle de l'Amythiamicin D. Dans le passé, quelques halogénures d'hétérocycles ont été couplés avec des *N*-oxydes d'hétérocycle, mais les conditions requises ont dû être modifiées pour chaque substrat.<sup>61</sup> De plus, l'utilisation d'halogénures de pyridine n'a jamais été tentée et pourrait être problématique en raison de la toxicité des pyridines pour les réactions catalysées au palladium.<sup>29a,50</sup> La première étape a donc été d'optimiser la réaction d'arylation directe entre le *N*-oxyde de 4,5-diméthylthiazole et la 2-chloropyridine (tableau 2.14). En employant le ligand usuel pour ces arylations, c'est-à-dire la DavePhos, un rendement RMN<sup>1</sup>H de seulement 30% a été obtenu (entrée 1). L'essai d'autres ligands de Buchwald<sup>31</sup> dans la réaction a donné des résultats similaires (entrées 2, 3 et 5). Cependant l'utilisation du Cyclohexyl-JohnPhos comme ligand a donné un rendement élevé de 98% à 70°C (entrée 4). D'autres ligands, tel que la triphénylphosphine et le bis-diphénylphosphinoéthane, ont été testés sans aucune amélioration (entrées 6 à 10).

---

<sup>61</sup> Campeau, L.-C. Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lacelle, S.; Guimond, N.; Lecavalier, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291.

**Tableau 2.14:** Optimisation des ligands pour l'arylation directe du *N*-oxyde de 4,5-diméthylthiazole



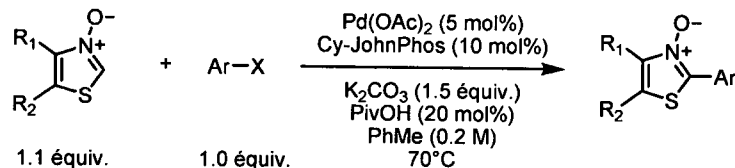
Entrée	Ligand	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1	DavePhos	30
2	X-Phos	2
3	S-Phos	1
4	Cy-JohnPhos	98
5	 $\text{P}(\text{Cy})_2$ <b>1</b>	30
6	$\text{PPh}_3$	trace
7	<i>t</i> - $\text{Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$	trace
8	$\text{P}(p\text{-OMePh})_3$	25
9	$\text{P}(p\text{-FPh})_3$	trace
10	dppe	56

### 2.13.4 Génération d'analogues modèles

Bien que l'arylation directe fonctionne bien entre le *N*-oxyde de 4,5-diméthylthiazole et la 2-chloropyridine, l'étude de l'étendue de la réaction est nécessaire avant de débiter la synthèse voulue (tableau 2.15). L'utilisation de la méthode optimisée, c'est-à-dire en utilisant Cy-JohnPhos comme ligand, permet de réaliser l'arylation du *N*-oxyde de 4,5-diméthylthiazole avec des chlorures et des bromures de pyridine (entrée 1 à 4). De plus, il est possible de faire la

réaction sélectivement sur le bromure si la 2-chloro-5-bromopyridine ou la 2-bromo-5-chloropyridine sont employées (entrée 5 et 6). Aussi, la deuxième arylation des produits formés est facile et se fait à 70°C avec de bons rendements (entrées 7 et 8). Il est aussi possible de former une pyridine disubstituée par des *N*-oxydes de thiazole en une seule réaction à partir de la 2,5-dichloropyridine et de 2.1 équivalents de *N*-oxydes de thiazole (entrée 9). L'utilisation de *N*-oxydes de thiazole monosubstitués est aussi permise et a donné des rendements modérés à élevés avec la 2-bromopyridine et la 3-bromopyridine (entrée 10 et 11). Finalement, il a aussi été possible de réaliser la réaction en un seul pot avec cet *N*-oxyde de thiazole pour synthétiser une pyridine disubstituée en une étape (entrée 12).

**Tableau 2.15: Génération d'analogues modèles**



Entrée	Halogénure d'aryle	N-oxyde de thiazole	Produit	Rendement Isolé (%)
1 2				68 60
3 4		1		92 95
5		1		82 <sup>a</sup>
6		1		82
7		1		62
8		1		81
9		1		90 <sup>b</sup>
10				54
11		2		93
12		2		70 <sup>b</sup>

a) MeCN (0.2 M) a été utilisé comme solvant

b) 2.1 équivalent de N-oxyde de thiazole ont été utilisés

### 2.13.5 Essais pour la synthèse formelle d'Amythiamicin D

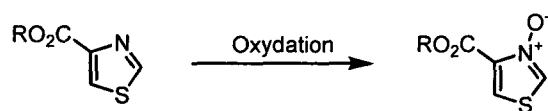
Maintenant que l'arylation directe des *N*-oxydes de thiazole fonctionne avec une variété d'halogénures de pyridine, la synthèse du corps hétérocyclique de l'Amythiamicin D peut être débutée. Pour ce faire, il faut tout d'abord avoir accès aux *N*-oxydes de 4-thiazolate. Il a donc été proposé de réaliser l'oxydation directe du 4-thiazolate de méthyle et de son analogue acide (tableau 2.16). Cette oxydation peut demander des conditions plus difficiles qu'habituellement en raison de la présence d'un groupement électroattracteur en alpha de l'azote. Le premier essai a été fait avec le *m*-CPBA dans le DCM<sup>49</sup> et seulement du produit de départ a été observé (entrée 1). L'utilisation de trioxyde de méthylrhénium (MTO)<sup>49d</sup> à température ambiante et à 40°C n'a également pas permis l'oxydation (entrées 2 et 3). Même en faisant la réaction avec un oxydant très électrophile tel que le DMDO, encore seulement du produit non oxydé a été récupéré (entrée 4). Par contre, en employant de l'anhydride trifluoroacétique en conjonction avec du peroxyde d'hydrogène, des traces du *N*-oxyde ont été obtenues (entrée 5). L'utilisation d'un complexe d'urée-peroxyde d'hydrogène comme oxydant avec l'anhydride trifluoroacétique<sup>49b,62</sup> a finalement permis d'obtenir une conversion de 64% par RMN<sup>1</sup>H (entrée 6). Cependant, le rendement n'a pas pu être augmenté en employant de l'anhydride triflique avec un complexe de carbonate de sodium-peroxyde d'hydrogène (entrée 7).<sup>63</sup> Finalement, en employant le 4-acide thiazole, aucun *N*-oxyde désiré n'a été formé, en faveur d'un produit ressemblant à un peroxyde de thiazole (entrées 8 et 9).

---

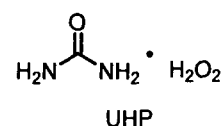
<sup>62</sup> Caron, S.; Do, N. M.; Sieser, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299.

<sup>63</sup> Zhu, X.; Kreutter, K. D.; Hu, H.; Player, M. R.; Gaul, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 832.

**Tableau 2.16:** Oxydation de thiazole pour la synthèse formelle d'Amythiamicin D



Entrée	R	Conditions	Résultat
1	Me	<i>m</i> -CPBA, DCM	Produit de départ
2	Me	3% MTO, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2 équiv.), DCM, t.p. and 40°C	Produit de départ
3	Me	10% MTO, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2 équiv.), DCM, t.p.	Produit de départ
4	Me	DMDO, Acétone, t.p. and 50°C	Produit de départ
5	Me	TFAA (2 équiv.), H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2 équiv.), DCM	trace
6	Me	UHP (2 équiv.), TFAA (2 équiv.), DCM	64% conversion
7	Me	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·1.5 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1 équiv.) Tf <sub>2</sub> O (2 équiv.), MeCN, t.p.	trace
8	H	TFAA (2 équiv.), H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2 équiv.), DCM	Peroxyde de thiazole
9	H	UHP (2 équiv.), TFAA (2 équiv.), DCM	Peroxyde de thiazole

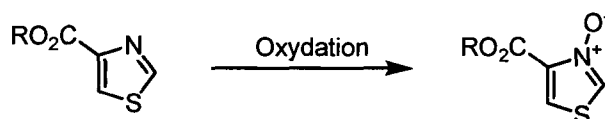


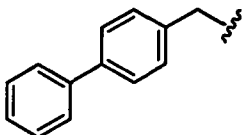
MeReO<sub>3</sub>  
MTO

Après cette optimisation, les conditions utilisant le complexe d'urée-peroxyde d'hydrogène en conjonction avec l'anhydride trifluoroacétique ont été choisies pour réaliser l'oxydation du 4-méthylesterthiazole (entrée 6). Cependant, lors de l'isolation du produit quelques problèmes ont été notés (tableau 2.17). Tout d'abord, les *N*-oxydes de thiazole sont très solubles dans l'eau. Même lorsque plusieurs extractions ont été faites en utilisant un solvant organique polaire, aucun produit final n'a été obtenu dans la phase organique. De plus, si le mélange réactionnel est directement déposé sur la silice ou si le solvant est évaporé et l'huile résultante déposée sur la silice, seul du produit de décomposition était obtenu après chromatographie (entrée 1). Pour pallier ce problème, il a été proposé de rendre le *N*-oxyde de thiazole plus soluble dans la

phase organique. L'utilisation d'ester avec des groupements non-polaire, tels que le benzyl et 4-phénylbenzyl, a donnée des bonnes conversions RMN<sup>1</sup>H mais encore une fois les *N*-oxydes étaient trop solubles dans la phase aqueuse et se décomposaient sur la silice (entrées 2 et 3).

**Tableau 2.17:** Oxydation et purification de thiazoles pour la synthèse formelle d'Amythiamicin D



Entrée	R	Conditions	Résultat
1	Me	UHP (2 équiv.), TFAA (2 équiv.), DCM	64% conversion Soluble dans phase aqueuse Décompose sur silice
2	Bn	UHP (2 équiv.), TFAA (2 équiv.), DCM	68% conversion Soluble dans phase aqueuse Décompose sur silice
3		UHP (2 équiv.), TFAA (2 équiv.), DCM	~70% conversion Partiellement soluble dans phase aqueuse Décompose sur silice

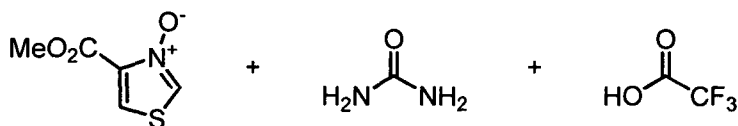
Pour contrer ce problème, il a été suggéré d'essayer plusieurs méthodes de purification sur le mélange réactionnel brut (tableau 2.18). Comme il a été mentionné précédemment, l'extraction et la chromatographie éclairée sur gel de silice ne permettent pas d'obtenir le *N*-oxyde de thiazole (entrées 1 et 2). Il a d'ailleurs été noté que le *N*-oxyde de thiazole ne se décomposait pas sur silice, mais uniquement lorsqu'il est concentré sous pression réduite (entrées 2 et 3). Après la réaction, le *N*-oxyde de thiazole se retrouve dans un mélange d'urée et d'acide trifluoroacétique, l'urée pouvant être séparée du *N*-oxyde par chromatographie sur silice. Cependant, sans extraction le produit final se retrouve à être concentré dans l'acide trifluoroacétique pur et celui-ci décompose. De plus, l'évaporation de l'acide trifluoroacétique a été tentée avant et après les purifications sans aucun succès. Pour vérifier cette hypothèse, un

RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>19</sup>F ont été effectuées sur le mélange après chromatographie. Pour cela, l'éluant doit être concentré jusqu'à un minimum, puis un solvant deutéré est ajouté au mélange et celui-ci est encore concentré jusqu'à un minimum. Le processus est répété jusqu'à ce que l'éluant soit complètement évaporé. Le résultat obtenu montre la présence du *N*-oxyde de thiazole et du thiazole non-oxydé par RMN<sup>1</sup>H, mais aussi la présence d'un composé fluoré par RMN<sup>19</sup>F. D'autres purifications ont alors été essayées pour remédier à la situation. L'emploi de silice basique (entrée 3) ou de l'alumine neutre ou basique (entrée 4) n'ont résulté qu'en produits de décomposition. L'utilisation d'une résine échangeuse d'ion telle que la Diaion HP 20<sup>64</sup> n'a donné que du produit de départ après chromatographie et la lyophilisation des solvants (entrée 5). Aussi, des trituration avec du chloroforme et de l'hexanes ont été déterminés comme une bonne méthode pour enlever l'urée du mélange (entrée 6). Cependant, le produit final décompose toujours lorsqu'il est concentré avant ou après chromatographie (entrée 7).

---

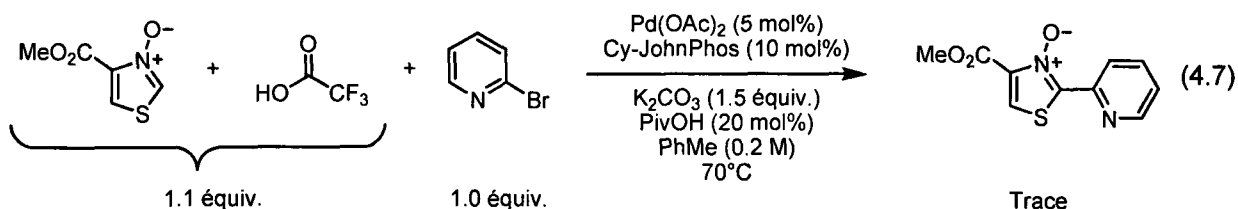
<sup>64</sup> Korda, A.; Wróbel, Z.; Gwardiak, K. *Amino acids* **2006**, *30*, 95.

**Tableau 2.18:** Purification du *N*-oxyde de 4-méthylesterthiazoles pour la synthèse formelle d'Amythiamicin D

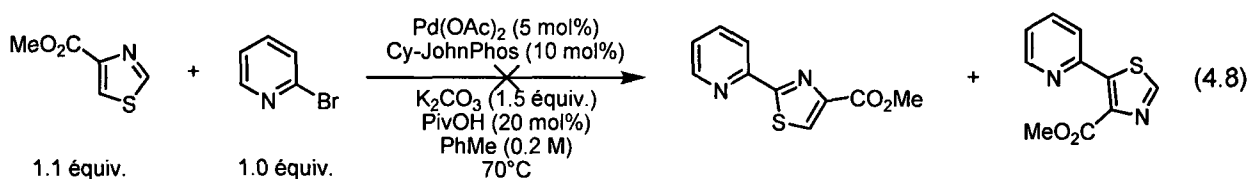


Entrée	Purification	Résultat
1	Extractions	Produit de départ
2	Flash chromatographie sur silice	Décomposition lorsque concentré
3	Flash chromatographie sur silice basique	Décomposition lorsque concentré
4	Flash chromatographie sur alumine (neutre et basique)	Décomposition
5	Flash chromatographie sur Diaion HP 20	Produit de départ
6	Trituration avec CHCl <sub>3</sub> et hexanes	Produit désiré sans urée Décompose si concentré
7	Trituration avec CHCl <sub>3</sub> et hexanes et ensuite Flash chromatographie sur silice	Produit désiré sans urée Décompose si concentré

Finalement, la réaction a été tentée sur ce mélange de *N*-oxydes de thiazole et d'acide trifluoroacétique en changeant l'éluant par le solvant de réaction, c'est-à-dire le toluène. Par contre, après avoir réalisé la réaction dans les conditions usuelles seul des traces du produit final ont été obtenus, le reste étant des produits de décomposition (équation 4.7).

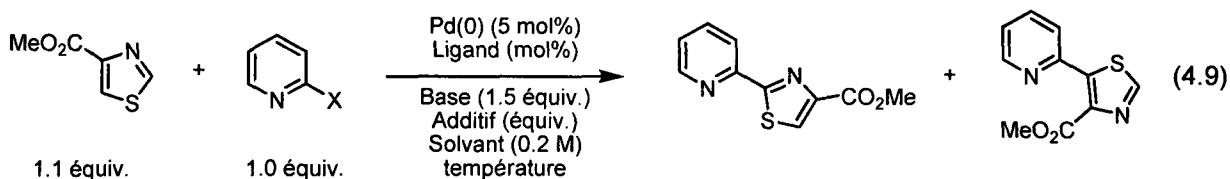


Étant donné l'isolation problématique des *N*-oxydes d'esterthiazole, il a été proposé de réaliser la synthèse du corps hétérocyclique d'Amythiamicin D par arylation directe mais sans la génération préalable de la fonction *N*-oxyde. Comme mentionné précédemment, l'arylation directe en position C-2 des thiazoles simples peut être problématique étant donné la compétition entre les positions C-2 et C-5 du thiazole. De plus, la présence de l'ester en position C-4 peut rendre l'arylation directe en position C-5 plus aisée, donnant le régioisomère non-désiré. Les premières conditions essayées sont celles utilisées pour la réaction en C-2 des *N*-oxydes de thiazoles. Cependant, aucun produit final n'a été observé par RMN<sup>1</sup>H, seuls les produits de départ ont été obtenus (équation 4.8).

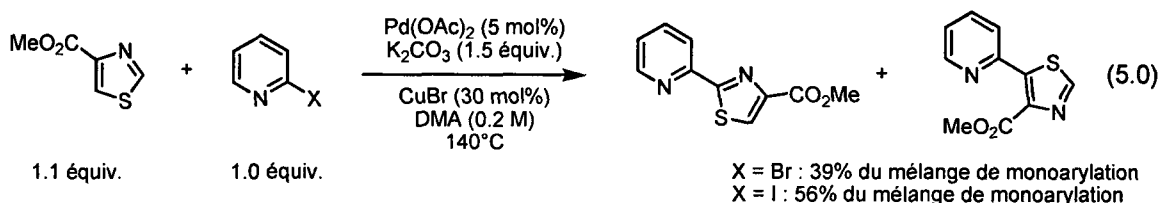


Par la suite, l'optimisation de cette arylation directe a été effectuée. Plusieurs paramètres ont été testés pour améliorer cette réaction et pour augmenter l'efficacité de l'optimisation le SYMYX a été utilisé. Cela a permis d'examiner plusieurs combinaisons de conditions en peu de temps et avec une grande efficacité. Tout d'abord, différentes sources de palladium(0) ont été testées dans la réaction et habituellement des résultats similaires ont été observés. Aussi, plusieurs ligands ont été essayés et il a été trouvé que ceux-ci possèdent une grande influence sur la réaction. De plus, la nature et le nombre d'équivalents de base a un impact sur la conversion de la réaction. L'ajout d'acide pivalique n'a pas d'effet sur le rendement mais, lorsque CuBr en quantité catalytique est utilisé comme additif la conversion est améliorée. Cependant, d'autres acides de lewis ont été testés pour cette arylation directe, sans succès. Plusieurs solvants ont été examinés pour la réaction et seuls les solvants polaires tels que le DMF et le DMA ont donné de bons rendements. De plus, la température du milieu réactionnel doit être assez élevée pour permettre des conversions acceptables (équation 4.9). Ensuite, d'autres conditions provenant

de la littérature ont été tentés.<sup>65,44c</sup> Cependant, aucun résultat positif n'a été obtenu, le rendement et la sélectivité de la réaction étant toujours faible.



Après avoir optimisé la source de palladium, la nature et la quantité de ligand, la nature et la quantité de base, l'effet des additifs, le solvant, la température et la nature de l'halogénure d'aryle, un assortiment de conditions a été retenu. Celui-ci implique l'utilisation de Pd(OAc)<sub>2</sub> sans ligand avec 1.5 équivalents de carbonate de potassium comme base. De plus, 30 mol% de CuBr sont ajoutés à la réaction, dans le DMA a 140°C pendant 14 heures. Ces conditions n'ont finalement permis qu'un rendement de 39% lorsque la 2-bromopyridine est utilisée et 56% avec c'est la 2-iodopyridine. De plus, la régiosélectivité de la réaction est faible et les deux produits de monoarylation ne sont pas séparables par méthodes usuelles de purification (équation 5.0).

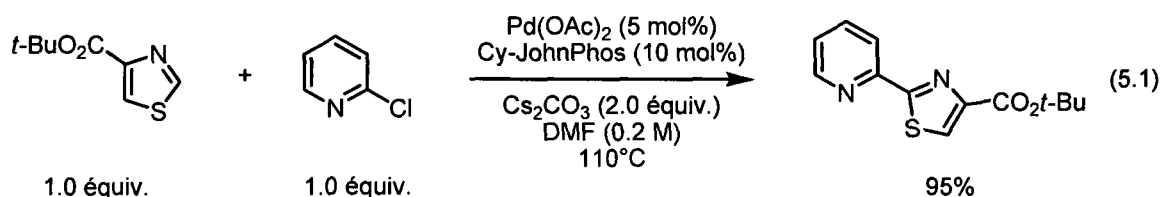


Durant l'étude de cette réaction, un rapport a été publié par le groupe de Hoarau sur l'arylation directe des 4-esterthiazoles avec des halogénures d'aryles et d'hétérocycles.<sup>66</sup> Ceux-ci ont remarqué un faible rendement et une faible régiosélectivité entre les positions C-2 et en C-5 du thiazole lorsque le 4-méthylesterthiazole était utilisé. Cependant, lorsque le 4-*tert*-butylesterthiazole

<sup>65</sup> a) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404 b) Bellina, F.; Calandri, C.; Caeteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970. c) Bellina, F.; Caeteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379.

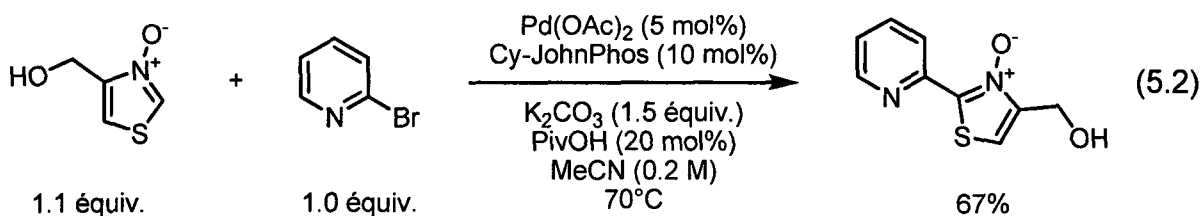
<sup>66</sup> Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909.

était employé, une régiosélectivité complète est obtenue pour l'arylation directe en position C-2 du thiazole. De plus, cette réaction fonctionne bien avec un vaste nombre d'halogénures d'aryles et d'hétérocycles, y compris les halogénures de pyridine (équation 5.1).



### 2.13.6 Résumé de la synthèse et projets futurs

Finalement, une méthode simple et efficace a été développée pour l'arylation directe des *N*-oxydes de thiazole avec des halogénures de pyridine. Cependant, il n'a pas été possible d'appliquer cette technique aux substrats pour la synthèse du corps hétérocyclique d'Amythiamicin D. Pour pallier ce problème, l'arylation directe du 4-méthanolthiazolyl a été faite dans les conditions développées précédemment. En utilisant l'acétonitrile comme solvant et en chauffant qu'à 70°C, l'arylation directe avec la 2-bromopyridine a été réalisée dans un rendement de 67% et avec une régiosélectivité complète (équation 5.2).



La synthèse formelle de l'Amythiamicin D par arylation directe pourra donc être continuée en employant soit la méthodologie *N*-oxyde ou en utilisant la méthode développée par le groupe de Hoarau.

## 2.14 Résumé

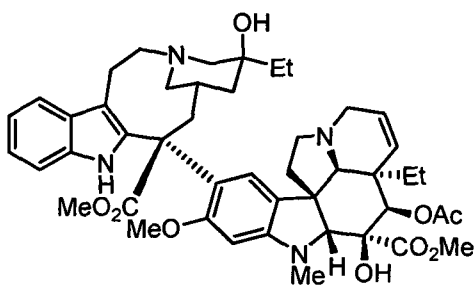
Le développement d'une nouvelle méthodologie d'arylation directe utilisant les *N*-oxydes de thiazole a été réalisé avec succès. Cette approche a permis la création d'une méthode efficace et se déroulant à température ambiante pour la réaction en position C-2 des *N*-oxydes de thiazole. Une deuxième arylation directe en position C-5 a pu être développée et plusieurs *N*-oxydes de thiazole diarylés ont pu être synthétisés. De plus, il a été possible de réaliser, pour la première fois dans la littérature sans groupement directeur, l'arylation directe en C-4 d'un thiazole. L'optimisation de ces méthodes a aussi permis de réaliser l'arylation directe séquentielle et régiosélective du *N*-oxyde de thiazole donnant ainsi accès à des thiazoles triarylés en peu d'étapes. Aussi, l'oxydation et la réduction de cet hétérocycle ont été développés et se fait facilement à température ambiante avec de bons rendements. Finalement, l'application de cette approche à la synthèse du corps hétérocyclique d'Amythiamicin D a été tentée. Plusieurs conditions ont été essayées et cela a permis le développement de conditions pour réaliser l'arylation directe des *N*-oxydes de thiazole avec des halogénures de pyridine avec des rendements élevés.

# Chapitre 3

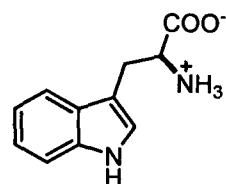
## 3. Synthèse d'indoles catalysée par le rhodium(III) à partir d'acétanilide et d'alcyne

L'importance du motif indole peut être constatée lors d'une recherche sur le moteur Beilstein où plus de 45 000 produits contenant ce motif et possédant une activité biologique ont été trouvés. De plus, l'indole est probablement l'hétérocycle le plus rencontré dans la nature et dans l'industrie pharmaceutique (figure 3.1). L'acide aminé tryptophane en est un bon exemple. Celui-ci est un composé important des protéines et sert de précurseur biosynthétique pour plusieurs produits naturels. La vinblastine, un produit naturel isolé d'une plante, contient un indole disubstitué et une indoline. Ce produit est un agent anti-myotique et est utilisé pour traiter le cancer des poumons, des seins et des testicules. Du côté pharmaceutique, Boehringer Ingelheim Laval a développé un produit qui comprend deux indoles actif contre l'hépatite C. Le vaste nombre de composés pharmaceutiquement intéressants contenant un indole a occasionné le développement de plusieurs méthodes pour la formation de cet hétérocycle. La prochaine section discutera des méthodes classiques utilisées pour générer le motif indole.

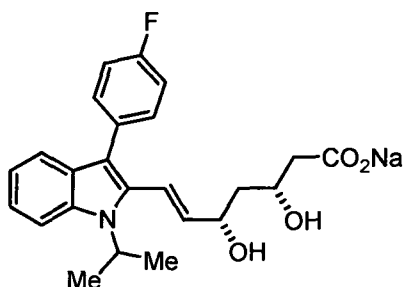
**Figure 3.1:** Composés naturels et pharmaceutiques contenant le motif indole



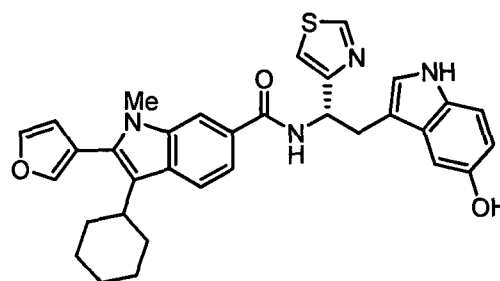
Vinblastine



Tryptophane



Lescol  
Sandoz



HCV NS5B Inhibitor  
Boehringer Ingelheim

### 3.1 Synthèses d'indoles

Plusieurs méthodes pour la formation du motif indole ont été développées depuis les années 1980.<sup>67</sup> Fréquemment, cet hétérocycle est synthétisé via la cyclisation de substrats préactivés. Cette méthode est très utilisée en industrie pharmaceutique malgré le besoin de synthétiser les deux partenaires de cyclisation, ce qui peut être long et fastidieux. De nouvelles synthèses catalysées par des métaux de transition ont été développées récemment.<sup>68</sup> Ces techniques

<sup>67</sup> Sundberg, R. J. *Indoles*. Academic Press Ltd. San Diego, **1996**.

<sup>68</sup> a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873 c) Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G.C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10066.

utilisent souvent des produits disponibles commercialement ou qui nécessitent peu de préparation.

### **3.1.1 Synthèses classiques d'indoles**

La majorité des méthodes classiques utilisées pour préparer cet hétérocycle s'effectuent par cyclisation. Ceci peut être fait à partir de benzènes substitués, de pyrroles ou même à partir de la benzoquinone.<sup>67</sup> Ces méthodes classiques ont été développées durant les années 1980 et sont encore énormément utilisées en recherche et en industrie. Étant donné le nombre considérable de synthèses d'indole développées cette section portera seulement sur quelques méthodes classiques et populaires pour la formation de cet hétérocycle.

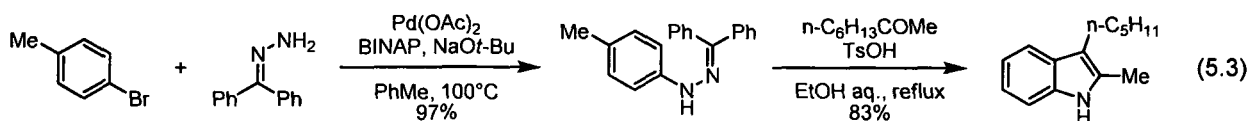
#### **3.1.1.1 Synthèse d'indole de Fischer**

Encore de nos jours, la méthode la plus employée pour la synthèse d'indole est la synthèse de Fischer. L'hétérocycle est préparé par réarrangement sigmatropique d'un arylhydrazone qui nécessite de la chaleur et quelques fois d'autres agents activants.<sup>69</sup> La première formation d'indole par cette route a été rapportée en 1983 par Fischer et Jourdan.<sup>70</sup> Depuis, plusieurs améliorations ont été apportées à cette technique. D'ailleurs, en 1998 Buchwald et collaborateurs ont élaboré un couplage au palladium donnant accès aux arylhydrazones en une étape à partir d'halogénures d'aryles disponible commercialement.<sup>69</sup> À l'aide d'acide, l'arylhydrazine est générée pour ensuite réagir avec un excès de la cétone énolisable désirée. L'arylhydrazone ainsi formé peut réagir sous les conditions réactionnelles, menant à la formation de l'indole voulu en seulement deux étapes à partir de composés disponibles commercialement (équation 5.3).

---

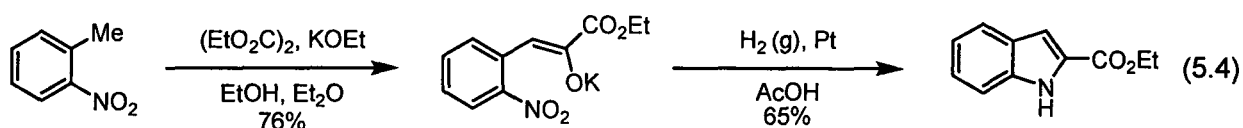
<sup>69</sup> Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621.

<sup>70</sup> Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber.* **1883**, *16*, 2241.



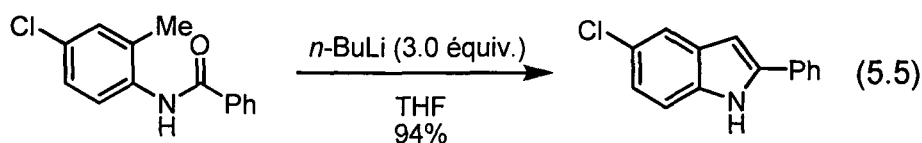
### 3.1.1.2 Synthèse d'indole de Reissert

La méthode de Reissert est utilisée depuis 1897 pour la préparation d'indole. Cette synthèse met à profit l'acidité du groupement méthyle en *ortho* d'une fonctionnalité nitro sur un noyau aromatique. Cette transformation est initiée lors de la déprotonation du groupe méthyle en *ortho* du nitro. Par la suite, celui-ci est condensé avec le carbonyle désiré. Finalement, le groupement nitro est réduit en amine pour mener à l'indole voulu en deux étapes (équation 5.4).<sup>71</sup>



### 3.1.1.3 Synthèse d'indole de Mandelung

Originellement la synthèse d'indole de Mandelung nécessitait des conditions réactionnelles très difficiles. Des températures de réaction entre 250 et 300°C avec une quantité stoechiométrique de base étaient originellement utilisées. Depuis les années 1980, le développement de conditions plus douces a été réalisé avec des bases fortes tel que le *n*-BuLi. Ceci a permis la cyclisation suivie de la condensation d'*ortho* méthyle arylamide avec de bons rendements à température ambiante (équation 5.5).<sup>72</sup>

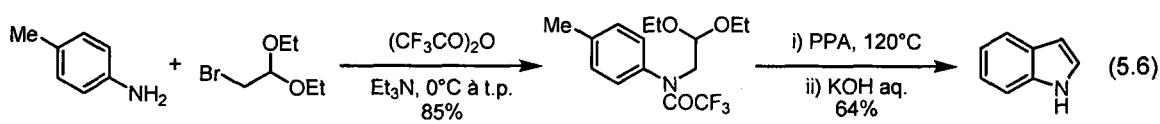


<sup>71</sup> Noland, W. E.; Baude, F. J. *Org. Synth., Coll. Vol. V* **1973**, 567.

<sup>72</sup> Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4511.

### 3.1.1.4 Synthèse d'indole de Bischler

Dans la synthèse d'indole de Bischler, une  $\alpha$ -arylamino-cétone est utilisée pour former l'indole désiré par cyclisation électrophilique sur le cycle aromatique. Cette cyclisation s'effectue à haute température et est catalysée par un acide, ce qui permet aussi la formation de l'hétérocycle par déshydratation (équation 5.6). Par ailleurs,  $\alpha$ -arylamino-cétone de départ doit être préparée à partir de l'arylamine correspondante et du 2-halocétone.<sup>73</sup>



### 3.1.2 Synthèse d'indoles catalysée par les métaux de transition

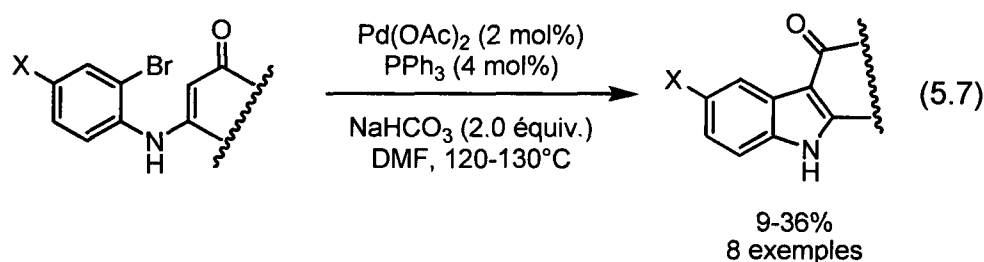
Plusieurs approches pour la synthèse d'indole ont été inventées depuis les années 1980, mais ces méthodes classiques nécessitent habituellement la création des substrats de départ et souvent plusieurs étapes sont exigées pour former l'hétérocycle. De plus, les conditions réactionnelles sont fréquemment difficiles : températures élevées et longs temps de réaction. La découverte de nouvelles voies d'accès est utile pour la communauté scientifique. L'utilisation de la catalyse par les métaux de transition pour synthétiser les indoles est une bonne alternative pour ces problèmes.<sup>74</sup> Cette prochaine section montrera quelques exemples de ces synthèses d'indole.

<sup>73</sup> Nordlander, J. E., Catalane, D. B., Kotian, K. D., Stevens, R. M.; Haky, J. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 778.

<sup>74</sup> a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.

### 3.1.2.1 Synthèse d'indole par Kibayashi

En 1980 Kibayashi a développé une synthèse d'indole catalysée par le palladium(0).<sup>75</sup> Cette transformation utilise de hautes températures de réaction et les rendements obtenus pour la formation de l'hétérocycle sont faibles. De plus, la préparation des substrats de départ, les énamines d'ortho haloaniline nécessite plusieurs étapes.



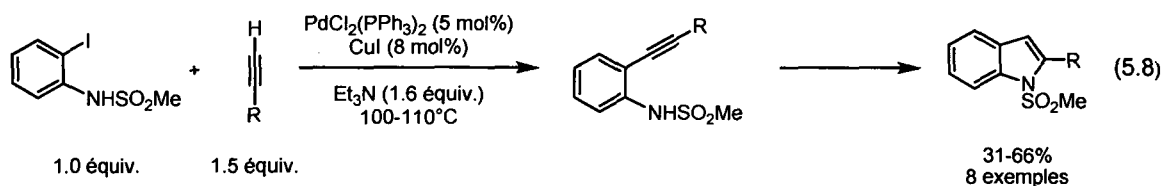
### 3.1.2.2 Synthèse d'indole par Castro et Yamanaka

En 1966, Castro et collaborateurs ont développé une synthèse d'indole à partir d'*o*-iodoaniline et de cuprate d'acétylène.<sup>76</sup> Les conditions utilisées pour faire la transformation sont très difficiles et les rendements obtenus sont bas. Pour remédier à ces problèmes, Yamanaka et collaborateurs ont étudié la même réaction mais à partir d'alcynes terminaux dans des conditions de couplage Sonogashira.<sup>77</sup> Cette façon a permis une amélioration considérable des conditions réactionnelles. Tout d'abord, la réaction se fait en une seule étape par cascade couplage-cyclisation, ensuite seulement 1.5 équivalent de l'alcyne terminale est nécessaire pour faire la transformation et un chauffage entre 100 et 110°C est requis pour obtenir des rendements utiles synthétiquement. De plus, cette réaction fonctionne avec une variété d'alcynes et peut être utile pour faire la synthèse d'indoles biologiquement actifs substitués en position C-2 (équation 5.8).

<sup>75</sup> Tida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2938.

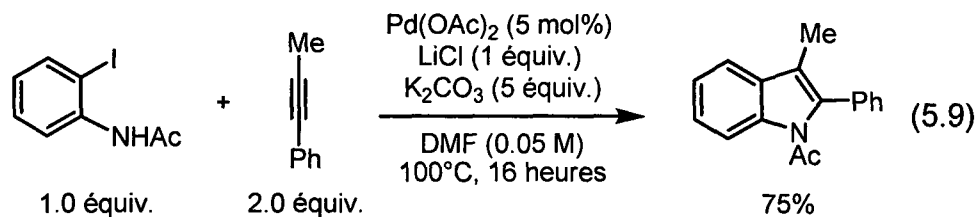
<sup>76</sup> Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071.

<sup>77</sup> Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1305.



### 3.1.2.3 Synthèse d'indole par Larock

En 1991, Larock a rapporté une synthèse d'indoles simple et catalysée par le palladium (II).<sup>78</sup> Cette méthode permet de préparer des indoles à partir de substrats simples tel que l'*ortho*-iodoacétanilide et le 2-phényl-1-propyne (équation 5.9). Aussi, la réaction fonctionne avec l'*o*-iodoaniline protégée par un acétyle, un méthyle ou un tosyle et des rendements plus élevés sont obtenus lorsqu'un excès d'alcyne est utilisé. Les conditions permettent non seulement de faire la synthèse d'indoles 2,3-disubstitués, mais la réaction fonctionne aussi avec des alcynes silylés permettant d'obtenir des indoles substitués seulement en position C-3. Avec des alcynes non-symétriques, la transformation est très régiosélective donnant le groupement le plus stériquement encombré en position C-2 de l'indole.

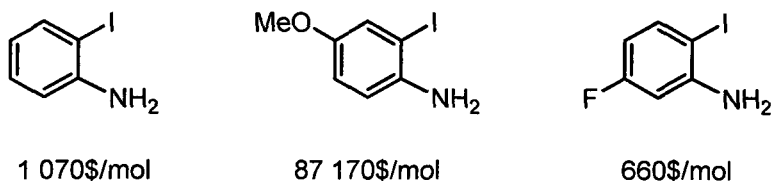


En revanche, cette méthode requiert l'utilisation d'*o*-iodoacétanilide comme produit de départ élevant le coût de la réaction et la disponibilité des substrats de départ. Par exemple, l'*o*-iodoaniline coûte environ 1 070\$/mol et si un groupement méthoxy est ajouté le prix s'élève à 87 170\$/mol (schéma 3.1).

<sup>78</sup> a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689. b) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652.

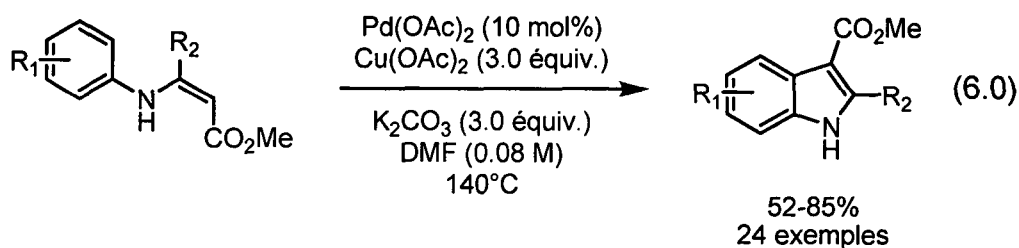
De plus, plusieurs *ortho*-iodoanilines ne sont pas disponibles commercialement et doivent être préparés en laboratoire.

**Schéma 3.1:** Prix de certaines *o*-iodoanilines chez Sigma-Aldrich



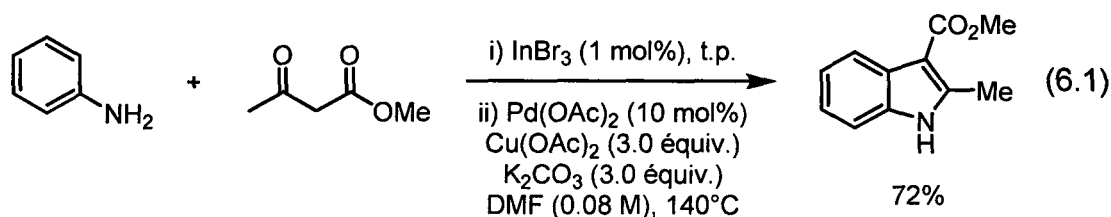
### 3.1.2.4 Synthèse d'indole par Glorius

Cette année, Glorius et collaborateurs ont découvert une nouvelle synthèse d'indoles permettant un minimum de préactivation des substrats de départ.<sup>79</sup> Cette réaction se fait à partir d'une énamine d'aniline en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium, avec trois équivalents de Cu(OAc)<sub>2</sub> et d'une base, dans le DMF à une température de 140°C. Cette méthode a montré une grande application puisque 24 exemples ont pu être générés avec de bons rendements (équation 6.0).



De plus, la même transformation peut être effectuée « en un seul pot » à partir de produits disponibles commercialement. La première étape consiste en une cyclisation d'aniline simple avec un composé 1,3-dicarbonylés, suivie d'une cyclisation oxydative au palladium(II) (équation 6.1).

<sup>79</sup> Wurtz, S.; Rakshit, S.; Neumann, J.J.; Droge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7230.



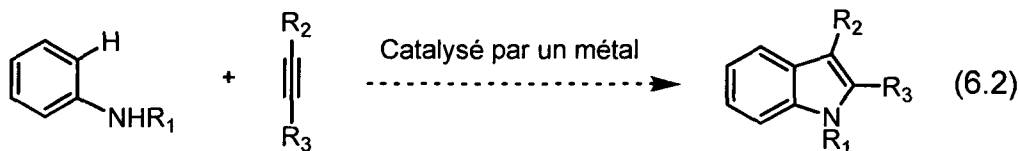
### 3.1.3 Résumé

Le vaste nombre de composés pharmaceutiquement intéressants fait que le développement de méthodes pour la synthèse simple et efficace de cet hétérocycle est en grande demande. Plusieurs méthodes classiques ont été explorées dans le passé, cependant impliquant presque toutes la préparation de substrats de départ et des conditions de réaction difficiles. La synthèse d'indole catalysée par des métaux de transition est une bonne alternative à ces problèmes, mais encore la préactivation des produits de départ et les températures de réaction élevées sont problématiques. Le développement d'une nouvelle synthèse d'indole efficace permettant l'utilisation d'anilines comme substrats de départ serait intéressant d'un point de vue synthétique et économique.

### 3.2 Objectif du projet

Depuis quelques années, plusieurs groupes de recherche se consacrent au développement de réaction visant à la minimisation des préactivations dans les substrats de départ. Ces préactivations nécessitent souvent plusieurs étapes pour arriver à l'intermédiaire désiré, en plus de ne pas être économique en atome et en argent. De nombreuses synthèses d'indoles ont été développées jusqu'à présent, celles-ci reposent sur des méthodes classiques ou sur la formation d'indoles catalysée par un métal de transition. Cependant une méthode simple, efficace et sans préactivation pour construire cet hétérocycle reste toujours à découvrir. L'utilisation d'anilines pour faire cette transformation serait intéressante puisque les anilines substituées sont disponibles commercialement

et à faible coût. De plus, il serait intéressant de construire des indoles par cyclisation entre des anilines et des alcynes puisque ceux-ci sont aussi non dispendieux et disponibles commercialement. Il a donc été proposé le développement d'une nouvelle méthode permettant la synthèse d'indoles à partir d'une aniline simple ou protégée et d'alcyne catalysée par un métal de transition (équation 6.2).



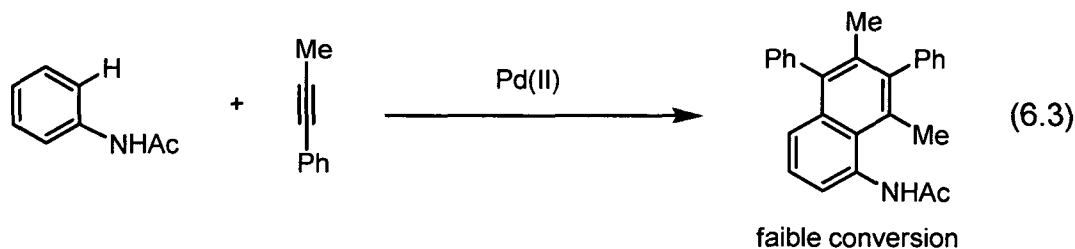
### 3.3 Optimisation de la synthèse d'indoles à partir d'acétanilides et d'alcynes

#### 3.3.1 Essais préliminaires

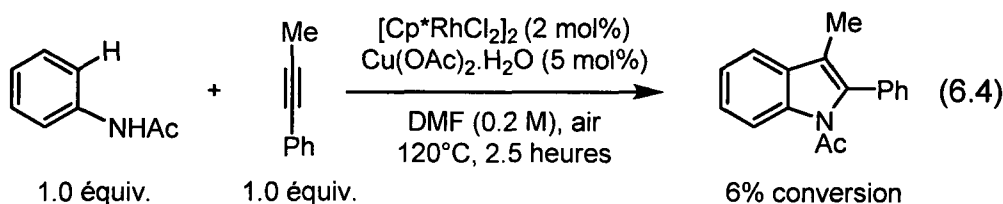
Pour réaliser le développement d'une synthèse d'indole à partir de produits de départ simples, la première étape a été d'essayer plusieurs métaux de transition avec plusieurs conditions de réaction différentes. Pour faire ce développement initial, l'acétanilide a été choisie comme substrat de départ. Ce choix a été pris considérant la facilité à laquelle l'acétanilide réagit face à l'*orthoméallation*<sup>80</sup> et l'indole *N*-acétylé peut également être facilement déprotégé après cyclisation. Aussi, le 1-phényl-2-propyne a été sélectionné en tant qu'alcyne puisque celui-ci permettait d'étudier la régiosélectivité de la réaction. Cette optimisation initiale a été effectuée par David Stuart. L'utilisation d'acétanilide en présence d'un catalyseur de palladium(II) a révélé la présence d'un produit de multi-insertion de l'alcyne en position *ortho* de l'acétanilide

<sup>80</sup> a) Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330. b) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046. c) Boele, M. D. K.; Strijdonck, G. P. F.; de Vries, A. H. M.; Kamer, P. C. J.; de Vries, J. G.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586. d) Zaitsev, V. G.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4156. e) Li, B.-L.; Tian, S.-L.; Fang, Z.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115. f) Brasche, G.; Garcia-Fortanet, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207.

(équation 6.3). D'ailleurs, ce produit a déjà été observé par Heck en 1986 et vient de multiples additions de type Heck sur l'acétanilide.<sup>81</sup>



Finalement, David Stuart a trouvé qu'en utilisant une quantité catalytique de  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  en conjonction avec 5 mol% de cuivre(II) une conversion faible mais significative de l'indole désiré était observée. De plus, la réaction est complètement régiosélective pour l'indole portant le groupement le plus encombré stériquement en position 2.<sup>82</sup> Ce même système catalytique a déjà été rapporté dans la littérature par d'autres groupes pour différentes cyclométallations (équation 6.4).<sup>83</sup>



### 3.3.2 Optimisation préliminaire

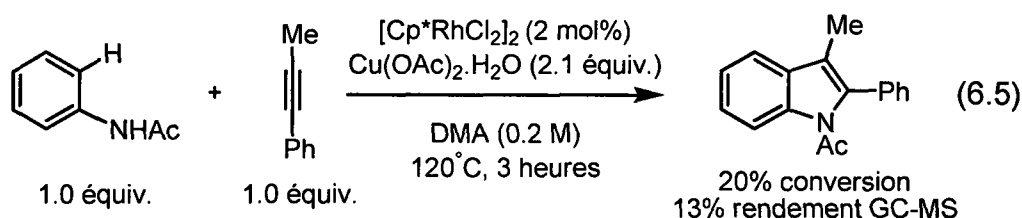
Par la suite, une optimisation préliminaire a été entreprise en collaboration avec David Stuart. Tout d'abord, plusieurs solvants ont été testés et l'utilisation de DMA ou de *t*-AmOH s'est avérée bénéfique pour la réaction. De plus, l'emploi d'une quantité stoechiométrique d'acétate de cuivre(II)

<sup>81</sup> Wu, G.; Rheingold, A. L.; Heck, R. F. *Organometallics* **1986**, *5*, 1922.

<sup>82</sup> Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474.

<sup>83</sup> a) Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407. b) Umeda, N.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4019. c) Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12414. d) Taw, F. L.; Mueller, A. H.; Bergman, R. G.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9808

monohydrate a permis une conversion plus élevée. Plusieurs concentrations différentes des deux solvants de choix (DMA et *t*-AmOH) ont été étudiées, mais aucun effet marqué n'a été observé sur la conversion. Il a aussi été noté que l'utilisation d'une base inhibe complètement la réaction et que celle-ci atteint un plateau après 3 heures à 120°C. Aussi, d'autres catalyseurs tel que le  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ,  $\text{RhCl}_3$  et le  $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$  ont été testés mais aucune formation d'indole n'a été obtenue. Finalement après cette optimisation préliminaire, un rendement GC-MS<sup>84</sup> de 13% a été obtenu en utilisant 2 mol% de  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ , 2.1 équivalents d'acétate de cuivre(II) monohydrate dans le DMA à 120°C pendant 3 heures (équation 6.5).



### 3.3.3 Optimisation de l'oxydant, des additifs et du temps de réaction

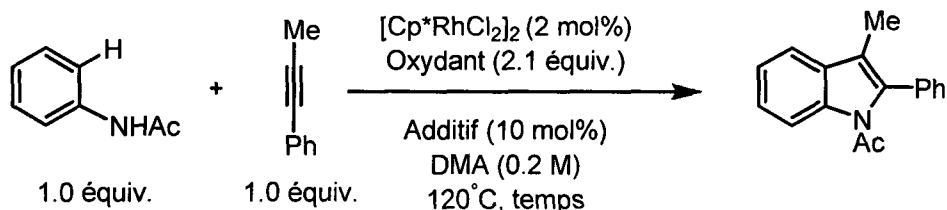
Cette optimisation a été poursuivie en vérifiant le type d'oxydant, l'effet des additifs sur la transformation et le temps de réaction.<sup>85</sup> Premièrement, en utilisant d'autres sources d'oxydant de cuivre(II) tel le  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  et le  $\text{CuCl}_2$ , des rendements GC-MS de 18% et de 1% ont été obtenus (tableau 3.1, entrées 1 et 2). De plus, si l'oxydant employé est de l'argent(I) comme le  $\text{AgOAc}$  ou le  $\text{AgTFA}$  aucune formation d'indole n'est notée par GC-MS (entrées 3 et 4). Par contre, le triflate d'argent utilisé en quantité stoechiométrique a permis d'obtenir une amélioration du rendement, de 13% avec le  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  à 42% avec le  $\text{AgOTf}$ . Ce résultat obtenu avec l'utilisation du triflate d'argent peut être expliqué par l'abstraction des ions chlorures facilitée par l'argent. Pour la formation d'indole proposée, l'argent pourrait donc séquestrer un chlorure sur le  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  le

<sup>84</sup> En utilisant le standard interne 1,3,5-triméthoxybenzène.

<sup>85</sup> Conjointement avec David R. Stuart.

rendant ainsi cationique avec le triflate comme contre anion ( $[\text{Cp}^*\text{Rh}]^{2+}(\text{OTf})_2$ ). Le catalyseur devient ainsi plus réactif et une conversion plus élevée est observée. Cependant, le triflate d'argent est dispendieux lorsqu'il est utilisé en quantité stoechiométrique<sup>86</sup> et si la proposition de l'abstraction des chlorures est vérifiée seulement 8 mol% de AgOTf serait nécessaire. Il a donc été tenté d'employer une quantité stoechiométrique d'acétate de cuivre(II) monohydrate<sup>87</sup> en conjonction avec 10 mol% de AgOTf. Après 3 heures de réaction un rendement GC-MS similaire à l'utilisation seule de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  a été obtenu (entrée 7). Cependant, un temps de réaction de 16 heures a pu permettre un rendement intéressant de 41% (entrée 8). Aussi, la réaction a été essayée en présence de AgOTf et en absence d'aucun autre oxydant et un rendement GC-MS de 6% a été obtenu (entrée 9), ce qui est près de la valeur attendue de 10%.

**Tableau 3.1:** Optimisation de l'oxydant, des additifs et du temps de réaction



Entrée	Oxydant	Additif	Temps (h)	Rendement GC-MS (%)
1	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Aucun	3	13
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Aucun	3	18
3	$\text{CuCl}_2$	Aucun	3	1
4	AgOAc	Aucun	3	0
5	AgTFA	Aucun	3	0
6	AgOTf	Aucun	3	42
7	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	AgOTf	3	18
8	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	AgOTf	16	41
9	Aucun	AgOTf	16	6

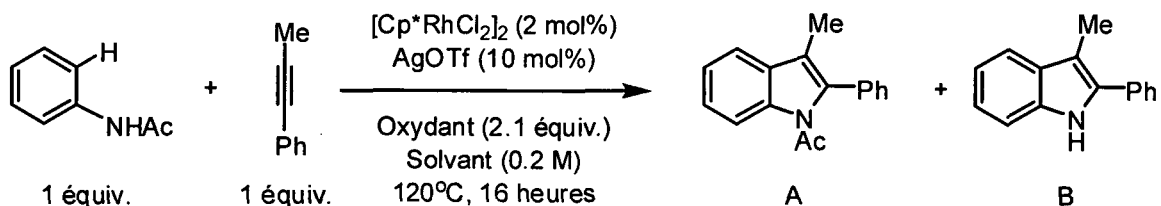
<sup>86</sup> 2 345\$/mol chez Sigma-Aldrich

<sup>87</sup> 55\$/mol chez Sigma-Aldrich

### 3.3.4 Optimisation du solvant

Pour continuer l'optimisation, plusieurs solvants de réaction ont été étudiés.<sup>85</sup> Tout d'abord, le DMF a donné un pourcentage moins élevé qu'avec le DMA (15%, entrée 2). L'utilisation de la NMP n'a donné aucun produit désiré mais un faible rendement de 5% en indole déacétylé a été observé par GC-MS (entrée 3). Un solvant beaucoup moins polaire tel que le mésitylène donne un rendement de 40% en indole, mais également accompagné de produit de déprotection est obtenu (entrée 4). Finalement, une amélioration dans la conversion a été notée avec l'utilisation de *t*-AmOH, cependant 55% de produit désiré est obtenu avec 27% de l'indole déacétylé (entrée 5). La déprotection du produit final durant la réaction n'est pas problématique, mais l'obtention d'un mélange inséparable d'indole déacétylé et acétylé peut causer problème. L'optimisation de deux différentes conditions a été poursuivie, une employant le DMA comme solvant et l'autre en utilisant le *t*-AmOH.

**Tableau 3.2:** Optimisation du solvant

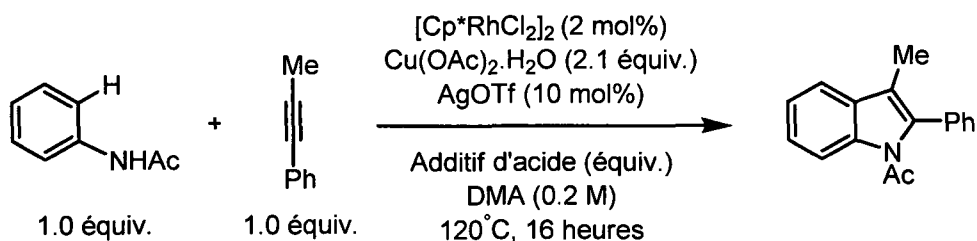


Entr\u00e9e	Solvant	Rendement GC-MS de A (%)	Rendement GC-MS de B (%)
1	DMA	41	0
2	DMF	15	0
3	NMP	0	5
4	m\u00e9sityl\u00e8ne	40	8
5	<i>t</i> -AmOH	55	27

### 3.3.5 Optimisation des additifs dans le DMA

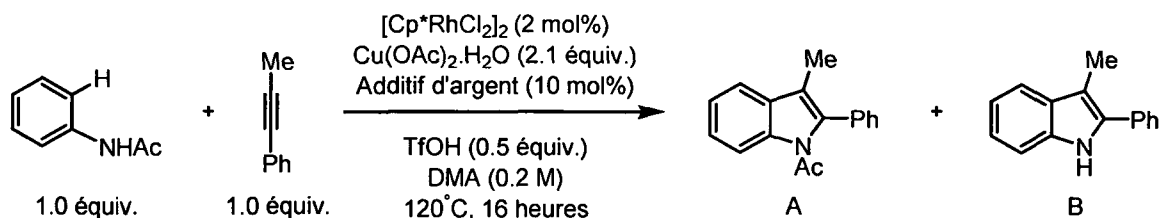
Vu le pourcentage élevé de déprotection du produit final lorsque le *t*-AmOH est utilisé comme solvant, l'optimisation en employant du DMA comme solvant a été poursuivie en premier. Précédemment, il avait été noté que l'utilisation d'une base dans le milieu réactionnel inhibait complètement la formation d'indole catalysée par le rhodium(III). La question s'est donc posée, à savoir à quel pH la réaction fonctionnerait le mieux. En ajoutant 0.5 équivalent de plusieurs acides des rendements similaires au résultat précédent sans acide ont été obtenus (entrées 1 à 5). En revanche, en employant 0.5 équivalent d'acide triflique un rendement GC-MS de 67% a été observé (entrée 7). Ensuite, la quantité d'acide nécessaire pour faire la transformation a été vérifiée, un résultat plus faible a été obtenu en utilisant moins d'acide et des rendements semblables ont été observés lorsqu'une quantité plus élevée d'acide a été employée (de 0.1 à 1.25 équiv., entrées 6 et 8 à 10). Jusqu'à présent aucune explication n'a été proposée pour l'utilité de l'acide triflique dans la formation d'indole.

**Tableau 3.3:** Optimisation des additifs dans le DMA



Entrée	Additif d'acide	Équivalent	Rendement GC-MS (%)
1	AcOH	0.5	39
2	PivOH	0.5	36
3	HCl	0.5	37
4	p-TsOH.H <sub>2</sub> O	0.5	23
5	TFA	0.5	30
6	TfOH	0.1	51
7	TfOH	0.5	67
8	TfOH	0.75	70
9	TfOH	1.0	69
10	TfOH	1.25	69

Par la suite, une réoptimisation des additifs d'argent a été entreprise. Le triflate d'argent étant un produit sensible à l'air et dispendieux son remplacement serait intéressant d'un point de vue synthétique et économique. En employant le AgSbF<sub>6</sub>, un rendement GC-MS de 68% en indole a été obtenu, accompagné de 30% de produit déacétylé (entrée 2). La conversion demeure toujours élevée lorsque le AgBF<sub>4</sub> est utilisé, mais aucune amélioration n'est observée. Finalement, avec AgOAc, 66% d'indole a été formé avec 11% d'indole déprotégé. La conversion totale étant plus élevée qu'avec le triflate d'argent, et l'acétate d'argent étant beaucoup moins dispendieux et sensible chimiquement, ces conditions réactionnelles ont été choisies pour continuer l'optimisation.

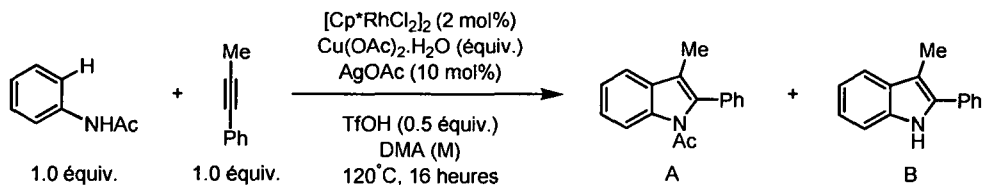
**Tableau 3.4:** Optimisation des additifs d'argent dans le DMA

Entrée	Additif d'argent	Rendement GC-MS de A(%)	Rendement GC-MS de B(%)
1	AgOTf	67	0
2	AgSbF <sub>6</sub>	68	30
3	AgBF <sub>4</sub>	69	24
4	AgOAc	66	11

### 3.3.6 Optimisation de la concentration dans le DMA et de la quantité d'oxydant

Pour obtenir un rendement utile synthétiquement, d'autres paramètres ont été vérifiés, en commençant par la concentration. Une solution moins diluée, de 0.5 M, a donné un meilleur rendement qu'à 0.2 M (76% d'indole et 11% d'indole déprotégé) (tableau 3.5, entrée 2). D'autres concentrations plus basses et plus élevées ont été essayées mais sans aucune amélioration. Par la suite, le nombre d'équivalent d'oxydant, le  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , a été étudié. En utilisant 0.5 M de concentration, une augmentation de 9% de rendement en indole acétylé (85% d'indole et 14% d'indole déprotégé) a été observée avec 2.5 équivalents d'acétate de cuivre(II) monohydrate (entrée 3). Finalement, une conversion complète en indole acétylé a pu être obtenue après 16 heures dans 0.5 M de DMA en employant 3 équivalents d'oxydant, où seulement des traces de déprotection ont été notées par GC-MS (entrée 4).

**Tableau 3.5:** Optimisation des concentrations et de la quantité d'oxydant dans le DMA

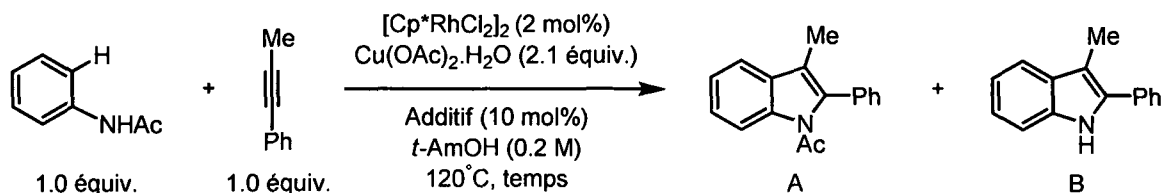


Entrée	Concentration (M)	Équivalent de Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	Rendement GC-MS de A (%)	Rendement GC-MS de B (%)
1	0.2	2.1	66	11
2	0.5	2.1	76	11
3	0.5	2.5	85	14
4	0.5	3.0	100	trace

### 3.3.7 Optimisation des additifs et du temps de réaction dans le *t*-AmOH

En parallèle à l'optimisation dans le DMA, l'optimisation des additifs et du temps de réaction ont été faites dans le *t*-AmOH par David Stuart.<sup>82</sup> Ces optimisations ont été entreprises puisque la conversion totale dans le *t*-AmOH était plus élevée que dans le DMA (82% vs. 41%). Cependant, un mélange non-séparable d'indole acétylé et déacétylé était obtenu. En vérifiant, tout d'abord, différents additifs d'argent pour la réaction, il a été trouvé que le AgOAc et le AgBF<sub>4</sub> donnent des conversions plus basses que le triflate d'argent (tableau 3.6, entrée 2 et 3) mais que le hexafluoroantimonate d'argent produit moins de déprotection et le rendement GC-MS est toujours élevé (74% d'indole et 3% d'indole déacétylé) (entrée 4). Par la suite, David Stuart a suivi la réaction durant le temps et a constaté une conversion complète après seulement 5 min à 120°C. Un rendement isolé de 65% a été obtenu après 5 mins (entrée 7) et plus utile synthétiquement un rendement de 79% a pu être obtenu pour un temps de réaction d'une heure (entrée 5).

**Tableau 3.6:** Optimisation des additifs et du temps de réaction dans le *t*-AmOH



Entr\u00e9e	Additif	Temps	Rendement GC-MS de A (%) <sup>a</sup>	Rendement GC-MS de B (%)
1	AgOTf	16 heures	55	27
2	AgOAc	16 heures	10	0
3	AgBF <sub>4</sub>	16 heures	53	3
4	AgSbF <sub>6</sub>	16 heures	74	3
5	AgSbF <sub>6</sub>	60 mins	86 (79)	0
6	AgSbF <sub>6</sub>	20 mins	86 (79)	0
7	AgSbF <sub>6</sub>	5 mins	84 (65)	0

a) Rendement isol\u00e9 entre parenth\u00e8se

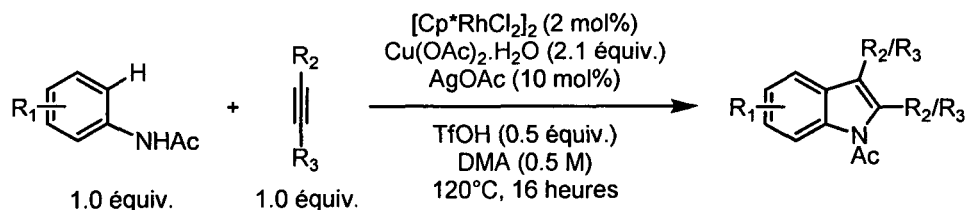
### 3.4 G\u00e9n\u00e9ration d'analogues

L'\u00e9tude de la synth\u00e8se d'indole a permis de d\u00e9velopper deux diff\u00e9rentes conditions catalys\u00e9es par un complexe de rhodium(III) utilisant l'aniline et un alcyne comme produits de d\u00e9part. La premi\u00e8re employant du DMA comme solvant donne un meilleur rendement GC-MS mais requiert un temps de r\u00e9action beaucoup plus long (environ 16 heures). Pour les conditions dans le *t*-AmOH, la r\u00e9action est compl\u00e8te apr\u00e8s seulement 5 min, mais le rendement GC-MS est un peu moins \u00e9lev\u00e9. La g\u00e9n\u00e9ration d'analogues en utilisant les deux conditions est donc importante pour v\u00e9rifier l'\u00e9tendue de la r\u00e9action et choisir celle qui donnera la plus grande quantit\u00e9 et les meilleurs r\u00e9sultats possibles.

### 3.4.1 Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de différents acétanilides et différents alcynes dans le DMA

Tout d'abord, en employant les conditions dans le DMA, six indoles 2,3-disubstitués ont pu être formés en modifiant soit la substitution sur l'acétanilide ou l'alcyne de départ. En utilisant le 4-octyne avec l'acétanilide, 62% de rendement isolé ont été obtenu (tableau 3.7, entrée 1) et lorsqu'un alcyne non symétrique est employé, 70% de l'indole est isolé sous la forme d'un seul régioisomère (entrée 2). De plus, la réaction fonctionne bien avec des acétanilides riches en électrons (entrée 3) mais donne des rendements plus faibles lorsque des acétanilides pauvres en électrons sont utilisés (entrée 4 et 5). Finalement, seulement 14% de produit désiré ont été obtenus lorsqu'un méthyle en position *ortho* de l'aniline était présent (entrée 6).

**Tableau 3.7:** Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de différents acétanilides et différents alcynes dans le DMA

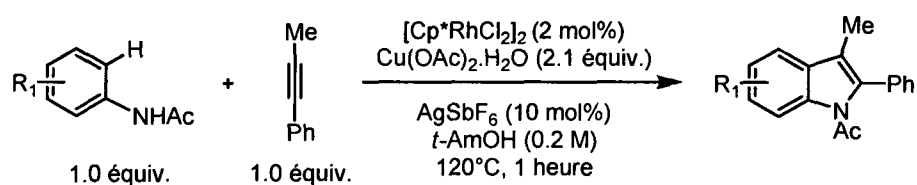


Entrée	Acétanilide	Alcyne	Produit	Rendement Isolé (%)
1		$\text{n-Pr}\text{-}\equiv\text{-n-Pr}$		62
2	<b>1</b>	$\text{Me}\text{-}\equiv\text{-Ph}$		70
3		<b>2</b>		72
4		<b>2</b>		14
5		<b>2</b>		43
6		<b>2</b>		14

### 3.4.2 Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de différents acétanilides et du 2-phényl-1-propyne dans le *t*-AmOH

Par la suite, plusieurs acétanilides ont été testés avec le 2-phényl-1-propyne comme alcyne dans les conditions utilisant le *t*-AmOH.<sup>82</sup> L'étendue de la réaction avec ces conditions s'est avérée beaucoup plus vaste qu'avec le DMA et les rendements obtenus plus élevés. En employant l'acétanilide et après 1 heure de réaction, 79% de l'indole désiré ont été obtenus (tableau 3.8, entrée 1). De plus, la synthèse d'indole fonctionne bien avec des substrats riches (entrées 2 et 6) et pauvres en électrons (entrées 3 à 5). Par contre, lorsque le 4-fluoroacétanilide est employé un rendement de 47% est observé après 3 heures de réaction (entrée 4). La réaction donne de bons résultats avec le 3,5-diméthoxyacétanilide (entrée 6). Finalement, la formation d'indole dans le *t*-AmOH permet d'obtenir des rendements élevés avec des substrats stériquement encombrés tels que le 2-méthylacétanilide et le *N*-(1-naphtyl)acétamide (entrée 7 et 8).

**Tableau 3.8:** Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de différents acétanilides et du 2-phényl-1-propyne dans le *t*-AmOH

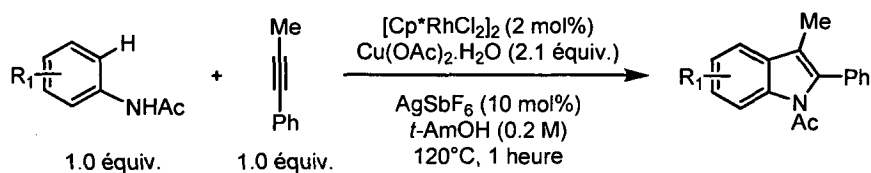


Entrée	Acétanilide	Alcyne	Produit	Rendement Isolé (%)
1		$\text{Me}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 1		79
2		1		82
3		1		47 <sup>a</sup>
4		1		62
5		1		69
6		1		70
7		1		66
8		1		72

a) Temps de réaction de 3 heures

Ensuite, plusieurs acétanilides substitués en position C-3 ont été testés dans les conditions réactionnelles. Ces substrats peuvent être problématiques puisque deux régioisomères peuvent possiblement être formés durant la réaction. Cependant, un seul isomère a pu être obtenu lorsque le méthyl 3-acétamidebenzoate ou le *N*-(2-naphtyl)acétamide sont employés (tableau 3.9, entrées 1 et 2). Cependant, après 3 heures de réaction, un mélange de 3 pour 1 des deux régioisomères est observé avec un rendement de 72% quand le 3-fluoroacétanilide est utilisé comme substrat de départ (entrée 3). Si le 3-méthoxyacétanilide est employé 73% de l'indole substitué en position C-6 par un méthoxy est généré et 9% de l'autre régioisomère est obtenu (entrée 4). Dans tous ces cas, le régioisomère le moins stériquement encombré est formé majoritairement.

**Tableau 3.9:** Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de différents acétanilides substitués en position C-3 et du 2-phényl-1-propyne dans le *t*-AmOH



Entrée	Acétanilide	Alcyne	Produit	Rendement Isolé (%)
1				79
2				62
3				72 <sup>a</sup> (mélange 3 : 1)
4				73 : 9

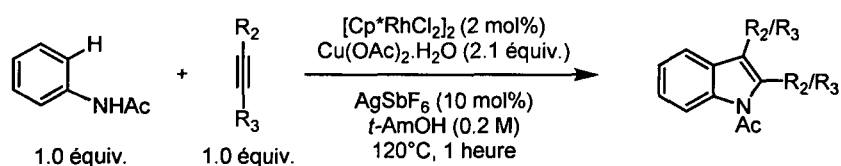
a) Temps de réaction de 3 heures

### 3.4.3 Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de de l'acétanilide et de différents alcyne dans le *t*-AmOH

Pour finaliser la vérification de l'étendue de la réaction, différents alcyne ont été essayés dans les conditions utilisant le *t*-AmOH comme solvant. Tout d'abord, la réaction donne un rendement de 83% et une régiosélectivité complète lorsque le 1-phényl-2-pentyne est employé (tableau 3.10, entrée 1). De plus, la synthèse d'indoles fonctionne bien avec des alcyne symétriques (entrées 2 et 3) et donne une régiosélectivité intéressante lorsqu'un alcyne substitué par deux groupements alkyle est utilisé (entrée 4). Cette sélectivité

donne majoritairement le groupement le plus stériquement encombré en position C-2 de l'indole. Pour le 2-nonyne, les deux groupements sont très similaires, un CH<sub>3</sub> contre un CH<sub>2</sub>, mais un ratio de 2 pour 1 est quand même obtenu en faveur du méthyle en position C-3. Finalement, il a été possible de former des indoles avec des hétérocycles en position C-2 en utilisant les conditions dans le *t*-AmOH (entrée 5 et 6).

**Tableau 3.10:** Génération d'indoles catalysés par le rhodium(III) à partir de de l'acétanilide et de différents alcynes dans le *t*-AmOH

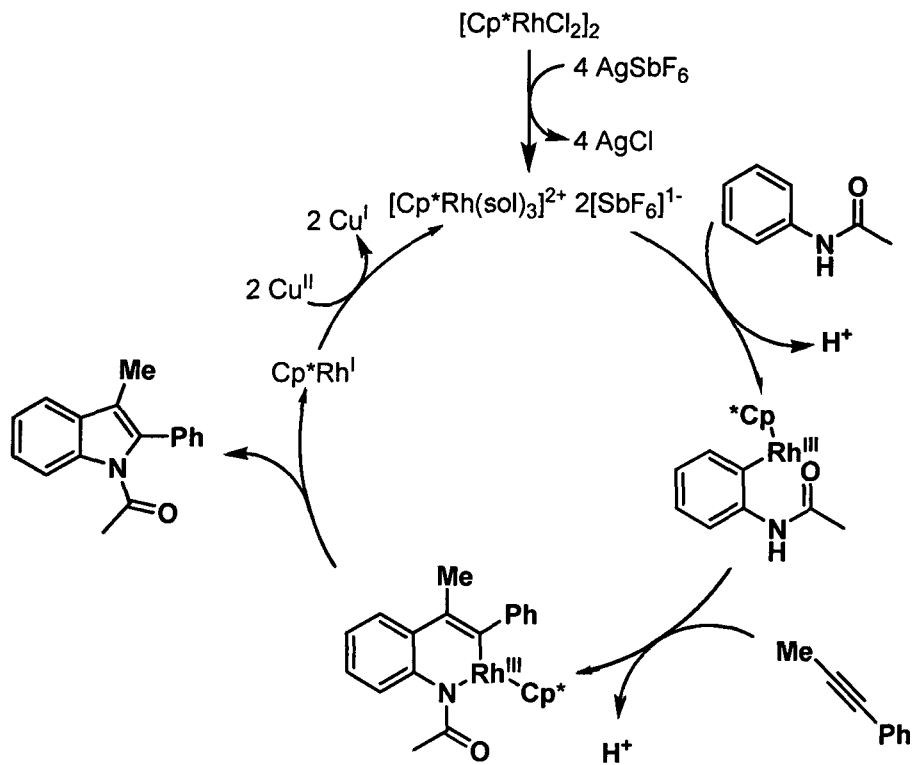


Entrée	Acétanilide	Alcyne	Produit	Rendement Isolé (%)
1		n-Pr≡Ph		83
2	1	Ph≡Ph		81
3	1	n-Pr≡n-Pr		68
4	1	Me≡n-hex		50 : 28
5	1	n-hex≡thiophene		71
6	1	n-hex≡indole-NTs		71

### 3.5 Cycle catalytique proposé

En considérant les résultats expérimentaux obtenus, il a été possible de proposer un mécanisme pour la synthèse d'indoles catalysée par le rhodium(III) (schéma 3.2). Le cycle catalytique débute par l'abstraction de deux ions chlorures sur le  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  par le  $\text{AgSbF}_6$ . L'espèce de rhodium dicationique s'insère dans le lien C-H en *ortho* de l'amide avec assistance du groupement carbonyle. L'alcyne rentre ensuite dans le cycle catalytique et s'insère régiosélectivement sur l'aryle. Cette insertion se fait de façon hautement régiosélective en plaçant le rhodium le plus loin possible du groupement le plus encombré. Ensuite, une élimination réductrice formant un lien C-N se produit donnant l'indole désiré et un complexe de rhodium(I). Finalement, ce rhodium(I) est oxydé en rhodium(III) par l'utilisation du cuivre(II) en quantité stoechiométrique.

Schéma 3.2: Cycle catalytique proposé

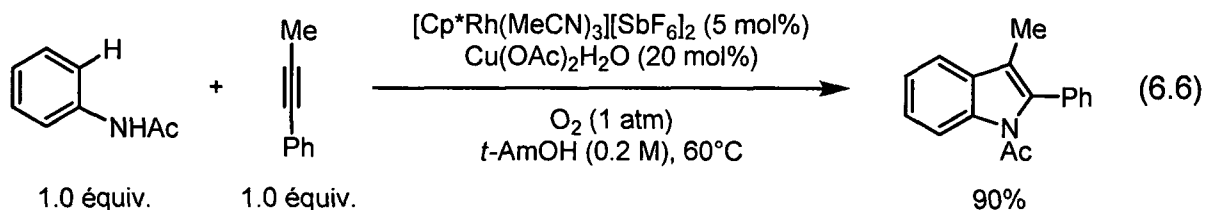


### 3.6 Résumé

Le développement d'une synthèse d'indoles simple, efficace et économique catalysé par un métal de transition a été réalisé avec succès. Plusieurs paramètres ont été optimisés pour arriver à deux différentes conditions de réaction donnant des résultats intéressants et similaires. Elles sont toutes deux catalysées par un complexe de rhodium(III) et utilisent une quantité stoechiométrique d'acétate de cuivre(II) monohydrate avec un additif d'argent(I) à une température de 120°C. Les premières conditions utilisant le DMA comme solvant ont donné des rendements faibles lorsque des acétanilides pauvres en électrons ou encombrés stériquement sont utilisés. De plus, le temps de réaction est beaucoup plus long lorsque ces conditions sont utilisées. Les conditions employant le *t*-AmOH comme solvant sont beaucoup plus générales. Elles ont permis de synthétiser un nombre élevé d'indoles en changeant l'acétanilide de départ ou l'alcyne. De plus, une régiosélectivité élevée est obtenue lorsqu'un acétanilide substitué en C-3 ou un alcyne non-symétrique sont utilisés.

### 3.7 Projets en cours et futurs

L'investigation de la synthèse d'indole catalysée par le rhodium(III) continue dans le laboratoire de Fagnou. Des conditions plus douces ont été récemment développées par David Stuart. Celles-ci utilisent une quantité catalytique d'acétate de cuivre(II) monohydrate, un complexe de rhodium dicationique et s'effectue à 60°C (équation 6.6).



Par ailleurs, Daniel Shore étudie l'application de cette réaction aux alcynes terminaux ou protégés par un groupement silyle et Pamela Alsabeth

travaille sur l'amélioration de l'étendue de la réaction. Aussi, il a été vu selon le mécanisme de formation d'indole que le cycle catalytique comporte une rhodation de l'aryle et une élimination réductrice C-N catalysée par le rhodium(III). Ceci ouvre la porte au développement d'une nouvelle classe de réaction qui n'a pas encore été exploitée. Ce nouveau projet a d'abord été initié par Dave Stuart et Nicolas Guimond qui étudie actuellement le développement de réactions d'annulation catalysées par le rhodium(III). D'autres projets connexes sont aussi en cours de développement préliminaire par David Stuart, Nicolas Guimond et Daniel Shore.

## CONCLUSION

Les hétérocycles sont d'une importance capitale pour l'industrie pharmaceutique et des matériaux. Il est donc primordial que des synthèses faciles et des méthodes efficaces permettant leurs fonctionnalisations soient développées.

Les hétérocycles azotés à cinq atomes tels que les imidazoles et les thiazoles font souvent partie des composés biologiquement actifs. Il est donc très important de développer des procédés pour la formation d'aryle-imidazoles et d'aryle-thiazoles. Durant les deux dernières années, dans le laboratoire Fagnou, il a été possible de développer une méthode nouvelle et douce permettant la synthèse de 2-arylimidazole en utilisant les *N*-oxyde d'imidazoles. Il a aussi été possible en utilisant la même stratégie de former des triaryle-thiazoles de façon directe, séquentielle et programmable. De plus, l'oxydation et la réduction de ces hétérocycles ont été développées et se réalisent de façon douce et efficace. Des progrès vers l'application de cette méthode à la synthèse d'un produit naturel, l'amythiamicin D, ont aussi été réalisés.

Le motif indole est inclus dans plusieurs produits naturels et dans plusieurs composés médicinaux. De nombreuses méthodes pour faire la synthèse de cet hétérocycle ont déjà été rapportées dans la littérature. Cependant, dans la majorité de ces procédés les substrats de départ doivent être préparés ce qui augmente le coût et l'efficacité de la synthèse. Une nouvelle synthèse a été développée dans le groupe Fagnou employant des produits commercialement disponible catalysés par le rhodium (III). En utilisant des anilines et différents alcynes, il a été possible de former une variété d'indoles de façon efficace et à faible coût.

## INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

All experiments were carried out under an atmosphere of argon.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR were recorded in  $\text{CDCl}_3$  (with  $\text{Me}_4\text{Si}$  as an internal standard) or  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  or  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  solutions using a Bruker AVANCE 300 or a Bruker AVANCE 400. High-resolution mass spectra were obtained on a Kratos Concept IIH. Infra-Red analysis was performed with a Bruker EQUINOX 55. Melting points were recorded using a Gallenkamp Melting Point Apparatus and are reported uncorrected. Reagent grade dichloromethane and HPLC grade toluene were used without further purification. Dry HPLC Grade THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ , benzene, toluene and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  are dried and purified via MBraun SP Series solvent purification system. Triethylamine was freshly distilled from NaOH before every use. Acetonitrile was freshly distilled over  $\text{CaH}_2$  before every use. Dioxane was freshly distilled over  $\text{LiAlH}_4$  before every use. Dimethylacetamide was degassed with argon before every use. Palladium sources, rhodium sources, ligands and copper complexes were stored in a dessicator and were weighed out to air unless otherwise specified. Silver hexafluoroantimonate was purchased from Aldrich and stored and weighed in a glove-box. All other reagents and solvents were used without further purification from commercial sources. Unless noted below, all other compounds have been reported in the literature or are commercially available.

### Imidazole *N*-oxides

#### General Comment:

*All Imidazole N-oxides for this study were stored in a freezer under  $\text{N}_2$  or Ar.*

## **General procedure for the preparation of imidazole *N*-oxides:**

### **General Procedure 1: 5-Substituted imidazoles *N*-oxides synthesis**

The appropriate oxime (1 equiv.), was dissolved in EtOH (0.2 M), followed by the addition of 1,3,5-trimethyl-1,3,5-triazine (1 equiv.). The reaction was allowed to stir overnight at 80°C. The volatiles were evaporated under reduce pressure using DCM as a co-solvent. The residue was purified via silica gel column chromatography, using a mixture of 20 % MeOH/DCM then 30 % MeOH/DCM to give the corresponding imidazole *N*-oxide. The reactions were usually done on a 5 g scale of the starting oxime.

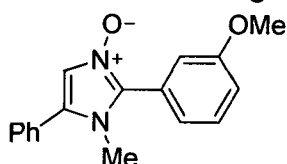
### **General Procedure 2: Imidazoles *N*-oxides synthesis**

The appropriate oxime (1 equiv.), was dissolved in AcOH (0.3 M), followed by the addition of 1,3,5-trimethyl-1,3,5-triazinane (1 equiv.). The reaction was allowed to stir overnight at room temperature. When the reaction was deemed complete by TLC analysis, the mixture was concentrated via Kugelrohr or under vacuum to afford an oily residue. A saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> in water was added slowly until the mixture became basic (a minimum amount). The water phase was extracted with 10 % MeOH/DCM several times (20 times). The combined organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by 2 triturations using a mixture of DCM / Hexane. The reactions were usually done on a 5 g scale of the starting oxime.

### **C2 Arylation General Procedure at 25 °C:**

All reactions were performed on 0.2 to 0.4 mmol scale: To a flame-dried vial was added the imidazole *N*-oxide (1.1 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), ligand **1** (15 mol%), PivOH (30 mol%) and CuBr (10 mol%). If the arylbromide is a solid, it was added at this point (1.0 equiv.). The flask and its content were put under reduced pressure then backfilled with argon 3 times. If the aryl halide

is a liquid, it was added via syringe after purging, followed by the addition of freshly distilled acetonitrile (to produce a reaction concentration of 0.3 M relative to the halide). The reaction mixture was stirred at 25 °C until the reaction was completed, after which it was filtered on a pad of celite. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography.



Synthesized according to general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 100 % CHCl<sub>3</sub> then respectively 5 % and 10 % EtOH/CHCl<sub>3</sub> gave a beige solid (94 %).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 7.58-7.43 (7H, m), 7.33 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 8.3 Hz and 2.1 Hz), 3.88 (3H, s), 3.58 (3H, s);

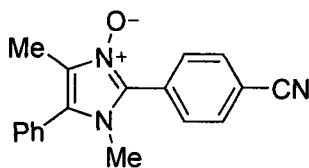
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 159.8, 130.4, 129.9, 129.4, 129.2, 129.1, 127.5, 125.1, 122.0, 120.3, 116.4, 115.2, 55.5, 34.2. There is one overlapping carbon signal as 1 peak is missing even with prolonged scans;

**IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>):** 2919, 2843, 1653, 1558, 1318, 1088, 764;

**HRMS** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 280.1212; Found: 280.1218;

**Melting point °C:** 171.2 - 172.3 °C

**R<sub>f</sub>** (10 % EtOH/CHCl<sub>3</sub>): 0.27



Synthesized according to general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 5 % EtOH/CHCl<sub>3</sub> then 10 % EtOH/CHCl<sub>3</sub> gave a beige solid (93 %).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** □ 8.09 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.82 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.57 – 7.48 (3H, m), 7.41 – 7.38 (2H, m), 3.56 (3H, s), 2.31 (3H, s);

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 133.1, 132.4, 130.1, 129.7, 129.5, 129.2, 128.8, 128.5, 128.2, 127.5, 118.4, 112.6, 34.4, 8.2;

**IR ( $\nu_{max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 2955, 2928, 2226, 1609, 1533, 1336, 1086, 750;

**HRMS** calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$  (M+) 289.1215; Found: 289.1209;

**Melting point °C:** 188.0 - 189.2 °C

**R<sub>f</sub>** (10 % EtOH/ $\text{CHCl}_3$ ): 0.33

## Thiazole *N*-oxides

### General Comment:

*2-Unsubstituted Thiazole N-oxides are sensitive to heat. All N-oxides for this study were stored in a freezer under  $\text{N}_2$  or Ar. Evaporation under reduced pressure was always carried out with mild heating to 28-30 °C.*

### Oxidation of Thiazoles:

**Oxidation Procedure A:** Method for preparation using an adapted methyltrioxorhenium oxidation protocol first reported by Sharpless and co-workers.<sup>1</sup>

The azole is dissolved in reagent grade  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 M). This mixture is added  $\text{MeReO}_3$  (1-5 mol%) which usually results in a significant color change to deep yellow. This solution is then capped with a rubber septa which is pierced with a small needle as a vent and placed in an ice bath. To the cold solution is added dropwise a 50 w% aqueous solution of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (2 equiv.). Once all peroxide has been added, the reaction is allowed to warm to room temperature where it is stirred for 12-24h. After consumption of starting material, a small amount of  $\text{MnO}_2$  (5-10 mg) is added to destroy unreacted peroxyde. After stirring this solution of 1-2 hours (until bubbling stops) the mixture is poured into an extraction funnel where the phases are separated. The aqueous phase is washed with two volumes of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the organic are combined, dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The *N*-oxides were

then purified via silica gel column chromatography using the individually specified solvent system as the eluent to afford the corresponding *N*-oxide.

**Oxidation Procedure B:** Produces large amounts of waste *m*-chlorobenzoic acid, not recommended for large scale.

Azole (1 equiv.) and *m*-chloroperoxybenzoic acid (1.2 equiv.) are dissolved in reagent grade dichloroethane (0.5 M). The reaction is allowed to stir at room temperature overnight from which precipitates a white solid (*m*-chlorobenzoic acid). The solvent is then evaporated under reduced pressure and the crude reaction mixture is purified by column chromatography on silica gel using the individually specified solvent system as the eluent to afford the corresponding *N*-oxide.

**General procedure for the C2 direct arylation of thiazole *N*-oxides:**

All reactions were performed on 0.2 to 0.4 mmol scale: To a flame-dried vial was added the thiazole *N*-oxide (1.1 equiv.), base (1.5 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 equiv.), ligand **1** (0.1 equiv.) and PivOH (0.2 equiv). If the aryl halide is a solid, it was added at this point (1.0 equiv.). The flask and its content were put under reduced pressure then backfilled with argon three times. If the aryl halide is a liquid, it was added via syringe after purging, followed by the addition of distilled toluene (to produce a reaction concentration of 0.2 M relative to the aryl halide). The mixture was then stirred at 25 °C for 13 to 16 hours. The reaction was then diluted with 75 mL of DCM/MeOH (8:2) and filtered through celite and then evaporated under reduced pressure (30 °C). The residue was then purified by a silica gel column chromatography with 100% CHCl<sub>3</sub> to 10% EtOH in CHCl<sub>3</sub> as eluent.

### **General procedure for the C5 direct arylation of thiazole *N*-oxides:**

All reactions were performed on 0.2 mmol scale: To a flame-dried test tube was added the thiazole *N*-oxide (1.5 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 equiv.) and <sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>PHBF<sub>4</sub> (0.05 equiv.). If the aryl halide is a solid, it was added at this point (1.0 equiv.). The flask and its content were put under reduced pressure then backfilled with argon three times. If the aryl halide is a liquid, it was added via syringe after purging, followed by the addition of distilled toluene (to produce a reaction concentration of 0.2 M relative to the aryl halide). The mixture was then stirred at 70 °C for 13 to 16 hours. The reaction was then diluted with 75 mL of DCM/MeOH (8:2) and filtered through celite and then evaporated under reduced pressure (30 °C). The residue was then dissolved in the appropriate eluent and loaded onto a silica gel column chromatography using 15% Acetone in DCM to 30% Acetone in DCM as eluent.

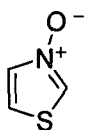
### **General procedure for the C4 direct arylation of thiazole *N*-oxides:**

All reactions were performed on 0.2 mmol scale: To a flame-dried test tube was added the thiazole *N*-oxide (1.1 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 equiv.) and PPh<sub>3</sub> (0.15 equiv.). If the aryl halide is a solid, it was added at this point (1.0 equiv.). The flask and its content were put under reduce pressure then backfilled with argon three times. If the aryl halide is a liquid, it was added via syringe after purging, followed by the addition of distilled toluene (to produce a reaction concentration of 0.2 M relative to the aryl halide). The mixture was then stirred at 110 °C for 13 to 16 hours. The reaction was then diluted with 75 mL of DCM/MeOH (8:2) and filtered through celite and then evaporated under reduced pressure (30 °C). The residue was then loaded neat onto a silica gel column chromatography using 20% EtOAc in hexanes to 30% EtOAc in hexanes as eluent.

### General procedures for reduction of thiazole *N*-oxide:

**Reduction Procedure A:** The *N*-oxide (1 equiv.) and iron dust (10 equiv.) were diluted in acetic acid (0.1 M). The reaction was allowed to stir at 50°C for 20 hours. Acetic acid was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and filtered on celite. A saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the mixture was extracted with 3 portions of EtOAc. The organic layer was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified via silica gel flash column chromatography.

**Reduction Procedure B:** The *N*-oxide (1 equiv.) was dissolved in THF:NH<sub>4</sub>Cl (sat) (1:1 v/v) (0.03 M in isoquinoline *N*-oxide). Zinc dust (5 equiv.) was added to this solution and it was stirred at room temp. for 1 hour. The reaction was filtered over celite, extracted with ether and the organic layer dried over MgSO<sub>4</sub>. The residue was subjected to column chromatography on silica gel.<sup>ii</sup>



Synthesized according to the general procedure B. Purification via silica gel column chromatography using 15% MeOH in EtOAc then respectively 15% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gave a white solid (50%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 7.41 (1H, t, J=3.2Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.3Hz, J=3.8Hz), 8.22 (1H, dd, J=1.3Hz, J=3.0Hz);

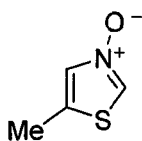
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 118.9, 130.3, 137.8;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3473, 2148, 1648, 1172;

**HRMS** calculated for C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NOS (M<sup>+</sup>) 101.9935; Found: 100.9941;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 103.7-104.9 °C

**Rf:** 0.19 on silica gel (15% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Synthesized according to the oxidation general procedure B. Purification via silica gel column chromatography using 10% MeOH in EtOAc to 10% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gave a light yellow solid (67%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.45 (3H, d, J=1.1Hz), 7.45-7.46 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=1.3Hz);

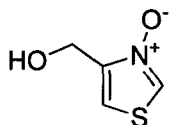
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 13.3, 128.9, 133.2, 134.9;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3541, 2186, 1665, 1327;

**HRMS** calculated for C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NOS (M<sup>+</sup>) 115.0092; Found: 115.0089;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 75.5-76.7 °C

**Rf:** 0.39 on silica gel (15% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following oxidation procedure A. Purification via silica gel column chromatography using 15% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> afforded the desired compound (67%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 293K):** 4.46 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.51 (1H, br s), 7.62 – 7.63 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 3.0 Hz);

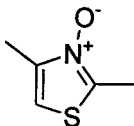
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 293K):** 56.1, 115.7, 130.5, 148.4;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2933, 2848, 1642, 1307, 1166, 1065 ;

**HRMS** calculated for C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 131.0041; Found: 131.0030;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 132 - 134 °C

**Rf:** 0.26 on silica gel (15% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following oxidation procedure B. Purification via silica gel column chromatography using 15% MeOH in EtOAc afforded the desired compound (80%).

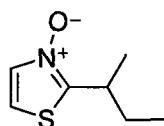
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.39 (3H, d, J = 1.1Hz), 2.59 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 1.0 Hz);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 13.2, 13.3, 108.4, 142.3, 145.2;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3106, 2929, 1656, 1458, 1434, 1323, 1169, 1137, 855;

**HRMS** calculated for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS (M<sup>+</sup>) 129.0248; Found: 129.0250;

**Rf:** 0.17 on silica gel (15% MeOH in EtOAc)



Synthesized according to the oxidation general procedure B. Purification via silica gel column chromatography using 15% MeOH in EtOAc gave a light yellow liquid (64%).

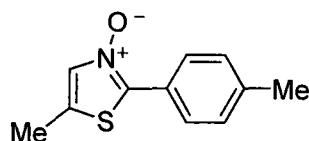
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 0.98 (3H, t, J=7.2Hz), 1.33 (3H, d, J=7.0Hz), 1.75 (2H, m), 3.55 (1H, sext, J=6.8Hz), 7.28 (1H, d, J=4.0Hz), 7.65 (1H, d, J=4.0Hz);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 11.4, 18.2, 28.1, 33.7, 114.6, 137.6, 153.4;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3295, 2967, 1680, 1617, 1460, 751;

**HRMS** calculated for C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NOS (M<sup>+</sup>) 157.0561; Found: 157.0557;

**Rf:** 0.24 on silica gel (15% MeOH in EtOAc)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 4-iodotoluene (1.0 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.) and CuBr (0.1 equiv.). Purification via silica gel column chromatography using 100% CHCl<sub>3</sub> then respectively 5% EtOH, 5% Acetone in CHCl<sub>3</sub> to afford a beige solid (84%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, d, J=1.2Hz), 7.27 (2H, d, J=8.0Hz), 7.41 (1H, d, J=1.2Hz), 8.17 (2H, d, J=8.3Hz);

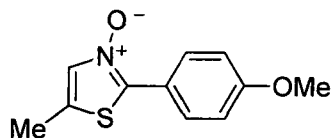
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 13.1, 21.6, 125.3, 126.7, 128.3, 129.5, 136.6, 140.6, 142.5;

**IR** ( $\nu_{max}$  / $cm^{-1}$ ): 3440, 2097, 1647, 1200;

**HRMS** calculated for  $C_{11}H_{11}NOS$  (M+) 205.0561; Found: 205.0539;

**Melting Point** ( $CHCl_3$ ): decompose at 137.2 °C

**Rf**: 0.31 on silica gel (5% EtOH, 5% Acetone in  $CHCl_3$ )



Prepared following the C2 arylation general procedure using 4-iodoanisole (1.0 equiv.),  $Cs_2CO_3$  (1.5 equiv.) and CuBr (0.1 equiv.). Purification via silica gel column chromatography using 100%  $CHCl_3$  then respectively 5% EtOH, 5% Acetone in  $CHCl_3$  to afford a beige solid (88%).

**$^1H$  NMR** (400MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS): 2.41 (3H, d,  $J=1.0$ Hz), 3.86 (3H, s), 6.97 (2H, d,  $J=9.2$ Hz), 7.39 (1H, d,  $J=1.1$ Hz), 8.26 (2H, d,  $J=8.8$ Hz);

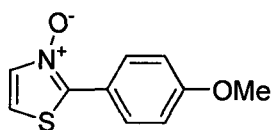
**$^{13}C$  NMR** (100MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS): 13.0, 55.4, 114.2, 120.9, 127.7, 128.5, 136.4, 142.4, 161.0;

**IR** ( $\nu_{max}$  / $cm^{-1}$ ): 3441, 2840, 2051, 1605, 1255, 836;

**HRMS** calculated for  $C_{11}H_{11}NO_2S$  (M+) 221.0510; Found: 221.0500;

**Melting Point** ( $CHCl_3$ ): 136.8-137.4 °C

**Rf**: 0.35 on silica gel (5% EtOH, 5% Acetone in  $CHCl_3$ )



Prepared following the C2 arylation general procedure using 4-iodoanisole (1.0 equiv.),  $Cs_2CO_3$  (1.5 equiv.) and CuBr (0.1 equiv.). Purification via silica gel column chromatography using 100%  $CHCl_3$  then respectively 10% EtOH in  $CHCl_3$  gave a yellow solid (69%).

**$^1H$  NMR** (400MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS): 3.87 (3H, s), 6.99 (2H, d,  $J=6.9$ Hz), 7.19 (1H, d,  $J=4.0$ Hz), 7.68 (1H, d,  $J=4.1$ Hz), 8.31 (2H, d,  $J=6.9$ Hz);

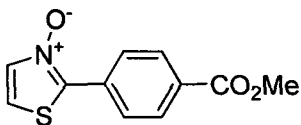
**$^{13}C$  NMR** (100MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS): 55.5, 113.7, 114.2, 120.5, 128.7, 128.7, 139.3, 161.3;

**IR** ( $\nu_{max}$  / $cm^{-1}$ ): 3435, 1644, 1608, 1420, 1267, 840;

**HRMS** calculated for  $C_{10}H_9NO_2S$  (M+) 207.0354; Found: 207.0330;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 131.6-132.5 °C

**Rf:** 0.43 on silica gel (10% EtOH in CHCl<sub>3</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using methyl 4-bromobenzoate (1.0 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.) and CuBr (0.1 equiv.). Purification via silica gel column chromatography using 100% CHCl<sub>3</sub> then respectively 10% EtOH in CHCl<sub>3</sub> to afford a beige solid (88%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 3.95 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=3.9Hz), 7.76 (1H, d, J=4.0Hz), 8.14 (2H, d, J=8.5Hz), 8.44 (2H, d, J=8.6Hz);

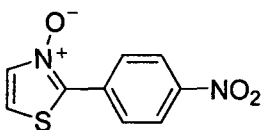
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 52.4, 116.0, 116.0, 126.5, 126.5, 130.1, 130.1, 131.5, 131.9, 139.9, 166.2;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3414, 1722, 1639, 1283, 767;

**HRMS** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 235.0303; Found: 235.0277;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** decomposed at 176°C

**Rf:** 0.46 on silica gel (10% EtOH in CHCl<sub>3</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 1-iodo-4-nitrobenzene (1.0 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.) and CuBr (0.1 equiv.). Purification via silica gel column chromatography using 30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> then respectively 5% EtOH, 5% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> afford a yellow solid (84%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 7.44 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.34 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.59 (2H, d, J = 9.2 Hz);

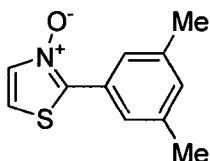
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 116.9 (CH), 124.2 (CH), 127.2 (CH), 133.5 (C), 140.2 (C), 148.1(C). There is one overlapping carbon signal as 1 peak is missing;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 2963, 2096, 1643, 1510, 1344, 1012;

**HRMS** calculated for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 222.0099; Found: 222.0098;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** decompose at 180°C

Rf: 0.29 on silica gel (5% EtOH, 5% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using *m*-iodoxylylene (1.0 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.) and CuBr (0.1 equiv.). Purification via silica gel column chromatography using 100% CHCl<sub>3</sub> then respectively 10% EtOH in CHCl<sub>3</sub> to afford a beige solid (76%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.38 (6H, s), 7.10 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=3.9Hz), 7.71 (1H, d, J=4.0Hz), 7.93 (2H, s);

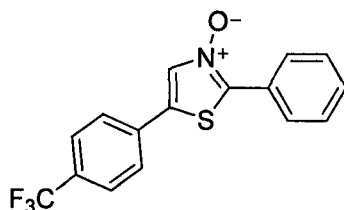
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.4, 114.7, 124.7, 127.5, 132.5, 138.6, 139.5, 144.3;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3415, 1643, 1339, 1233, 1011, 852;

**HRMS** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NOS (M<sup>+</sup>) 205.0562; Found: 205.0557;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 103.7-104.9 °C

Rf: 0.50 on silica gel (10% EtOH in CHCl<sub>3</sub>)



Synthesized according the C5 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography with 20% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent to give a solid (79%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 7.47-7.54 (3H, m), 7.66 (2H, d, J=8.2Hz), 7.74 (2H, d, J=8.2Hz), 8.02 (1H, s), 8.35-8.39 (2H, m);

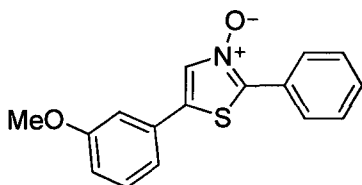
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 123.6 (q, J=272.5Hz), 126.2, 126.5 (q, J=3.7Hz), 126.9, 127.7, 129.0, 130.9, 131.2, 131.7 (q, J=33.0Hz), 132.4 (q, J=1.1Hz), 135.8, 143.8;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3135, 1653, 1538, 1351, 1197, 1012;

**HRMS** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NOS (M<sup>+</sup>) 321.0435; Found: 321.0443;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 213.8-215.0 °C

**Rf:** 0.22 on silica gel (20% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Synthesized according to the C5 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography with 15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to give a solid (82%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 3.87 (3H,s), 6.98 (1H, ddd, 0.7Hz, 2.5Hz, 8.3Hz), 7.05 (1H, t, J= 2.0Hz), 7.13 (1H, ddd, J=0.8Hz, 1.6Hz, 7.7Hz), 7.38 (1H, t, J=8.0Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.36 (2H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz);

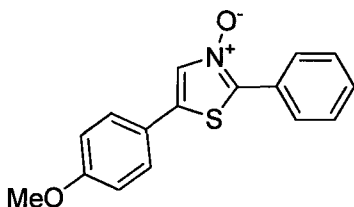
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 55.5, 111.6, 115.4, 118.3, 126.9, 127.9, 128.9, 130.2, 130.5, 130.6, 133.0, 134.7, 143.0, 160.3;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3378, 2837, 1600, 1270, 761, 686;

**HRMS** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 283.0667; Found: 283.0675;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 147.5-148.7 °C

**Rf:** 0.42 on silica gel (30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following the C5 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography with 15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent (86%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 3.87 (3H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.52 (5H, m), 7.83 (1H, s), 8.35 (2H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz);

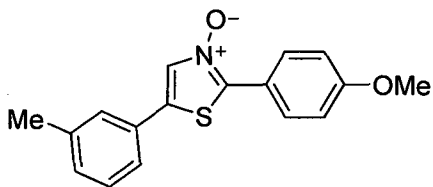
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 55.5, 114.9, 121.5, 126.9, 127.3, 128.0, 128.9, 130.4, 133.1, 133.5, 142.1, 161.1;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3348, 2846, 1609, 1509, 1258, 762;

**HRMS** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 283.0667; Found: 283.0797;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 140.2-141.0 °C

**Rf:** 0.33 on silica gel (30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following the C5 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography with 15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent (67%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.42 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.01 (2H, d, J=9.1Hz), 7.24 (1H, m), 7.33-7.35 (3H, m), 7.88 (1H,s), 8.35 (2H, d, J= 9.2Hz);

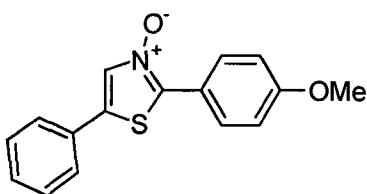
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.4, 55.5, 114.3, 120.8, 122.9, 126.4, 128.7, 129.1, 129.3, 130.6, 132.0, 134.2, 139.4, 161.2;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3394, 3030, 2938, 2838, 1603, 1511, 1253, 1179, 1033, 837;

**HRMS** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 297.0823; Found: 297.0832;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 171.3-172.8 °C

**Rf:** 0.51 on silica gel (30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following the C5 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography with 15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent (80%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 3.87 (3H, s), 7.0 (2H, d, J=9.2Hz), 7.42-7.53 (5H, m), 7.88 (1H, s), 8.34 (2H, d, J=9.2Hz);

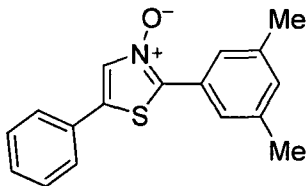
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 55.4, 114.3, 120.7, 125.8, 128.7, 129.1, 129.4, 129.8, 131.8, 134.2, 143.2, 161.2;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3372, 3082, 2935, 1604, 1257, 757;

**HRMS** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 283.0667; Found: 283.0661;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 132.7-133.6 °C

**Rf:** 0.45 on silica gel (30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following the C5 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography with 15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent (85%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.39 (6H, s), 7.10 (1H, s), 7.44-7.55 (5H, m), 7.92 (1H, s), 7.97 (2H, s);

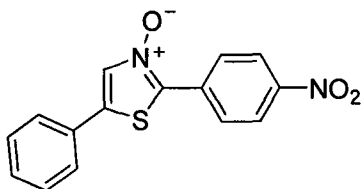
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.4, 124.7, 125.8, 127.6, 129.1, 129.5, 129.9, 132.5, 132.9, 134.4, 138.6;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3423, 2922, 1667, 1345, 1057, 757;

**HRMS** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NOS (M<sup>+</sup>) 281.0874; Found: 281.0898;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 136.1-132.5 °C

**Rf:** 0.54 on silica gel (15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following the C5 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography with 2.5% EtOH, 2.5% Acetone in CHCl<sub>3</sub> to 5% EtOH, 5% Acetone in CHCl<sub>3</sub> as eluent (62%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 7.59 – 7.50 (5H, m), 7.99 (1H, s), 8.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.61 (2H, d, J = 9.2Hz);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 124.2 (CH), 126.0 (CH), 127.2 (CH), 128.4 (C), 129.7 (CH), 130.7 (CH), 133.6 (C), 134.9 (C), 135.4 (C), 148.0 (C).

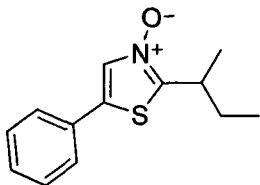
There is one overlapping carbon signal as 1 peak is missing;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 2924, 2853, 1647, 1518, 1341;

**HRMS** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 298.0412; Found: 298.0411;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** decompose at 160°C

**Rf:** 0.65 on silica gel (30% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following the C5 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography with 4% MeOH, 6% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent to afford a yellow oil (80%).

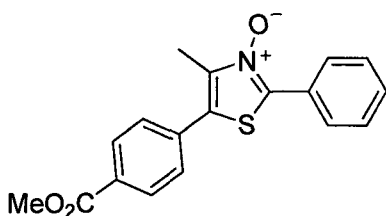
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 1.02 (3H, t, J=7.4Hz), 1.36 (3H, d, J=7.0Hz), 1.66-1.91 (2H, m), 3.60 (1H, sext, J=6.8Hz), 7.41-7.51 (5H, m), 7.84 (1H, s);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 11.5, 18.3, 28.2, 33.9, 125.8, 129.3, 129.4, 129.7, 132.7, 133.0, 152.9;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3398, 2967, 2875, 1672, 1493, 1151, 761;

**HRMS** calculated for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NOS (M<sup>+</sup>) 233.0874; Found: 233.0900;

**Rf:** 0.19 on silica gel (4% MeOH, 6% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following the C5 arylation general procedure using 2.0 equiv. of the starting thiazole *N*-oxide. Purification via silica gel column chromatography with 100% CHCl<sub>3</sub> to 5% MeOH in CHCl<sub>3</sub> as eluent to afford a yellow film (99%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.55 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.46-5.52 (3H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (2H, dd, J = 8.4 Hz & 1.6 Hz);

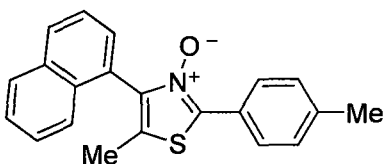
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 12.7 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 125.9 (C), 127.1 (CH), 128.2 (C), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 130.4 (CH), 130.6 (C), 130.7(C),

135.1 (C), 143.9 (C), 166.2 (C). There is one overlapping carbon signal as 1 peak is missing even with prolonged scans;

**IR** ( $\nu_{max}$  / $cm^{-1}$ ): 2954, 1723, 1653, 1436, 1279, 1131;

**HRMS** calculated for  $C_{18}H_{15}NO_3S$  ( $M^+$ ) 325.0773; Found: 325.1008;

**Rf**: 0.44 on silica gel (5% MeOH in  $CHCl_3$ )



Synthesized according to the C4 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 15% EtOAc in hexanes then 30% EtOAc in hexanes gave a solid (65%).

**$^1H$  NMR** (400MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS): 2.41 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.29 (2H, d,  $J=8.1Hz$ ), 7.50-7.57 (2H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=8.5Hz$ , 1.7Hz), 7.89-7.92 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=8.4Hz$ ), 8.03 (1H, br s), 8.30 (2H, d,  $J=8.3Hz$ );

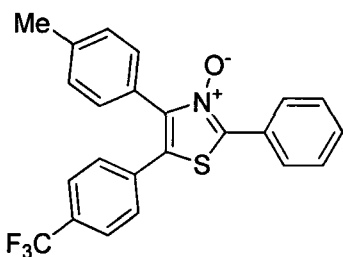
**$^{13}C$  NMR** (100MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS): 14.0, 21.6, 124.9, 125.8, 126.3, 126.3, 126.9, 127.0, 127.4, 127.8, 128.0, 128.4, 129.5, 130.5, 133.0, 133.5, 140.5, 145.3;

**IR** ( $\nu_{max}$  / $cm^{-1}$ ): 3056, 2921, 1706, 1271, 753;

**HRMS** calculated for  $C_{21}H_{17}NOS$  ( $M^+$ ) 331.1031; Found: 331.1035;

**Melting Point** ( $CHCl_3$ ): decompose at 145.2 °C

**Rf**: 0.21 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)



Synthesized according to the C4 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 15% EtOAc in hexanes then respectively 30% EtOAc in hexanes to afford a light yellow oil (79%).

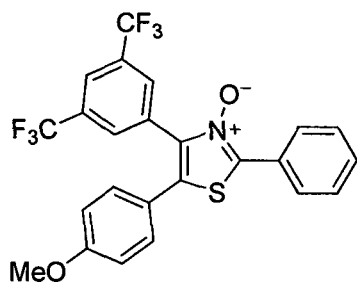
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.41 (3H, s), 7.26 (2H, d, J=8.0Hz), 7.38-7.42 (4H, m), 7.47-7.53 (3H, m), 7.58 (2H, d, J=8.0Hz), 8.43-8.46 (2H, m);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.6, 125.5, 126.0 (q, J=4.0Hz), 127.2, 128.2, 128.8, 128.9, 129.5, 130.7, 130.7, 138.9, 134.2, 134.2, 140.1, 140.1, 145.8;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2925, 1706, 1615, 1325, 1128, 758;

**HRMS** calculated for C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NOS (M+) 411.0905; Found: 411.0917;

**Rf:** 0.19 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)



Synthesized according to the C4 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 15% EtOAc in hexanes then 30% EtOAc in hexanes gave a yellow solid (99%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 3.83 (3H, s), 6.89 (2H, d, J=8.9Hz), 7.19 (2H, d, J=8.9Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.06 (2H, s), 8.37-8.40 (2H, m);

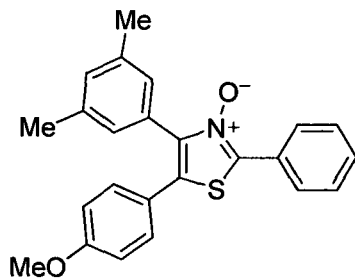
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 55.5, 114.9, 121.3, 122.9-123.0 (m), 124.4, 127.2, 127.9, 129.0, 130.0, 130.8, 131.0, 131.4-131.5 (m), 131.6, 131.9, 131.9, 140.1, 142.5, 161.1;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3429, 2858, 1610, 1280, 1135, 759, 684;

**HRMS** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>S (M+) 495.0728; Found: 495.0749;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** decomposed at 138.7 °C

**Rf:** 0.48 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)



Synthesized according to the C4 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 15% EtOAc in hexanes then respectively 30% EtOAc in hexanes to afford a yellow oil (59%).

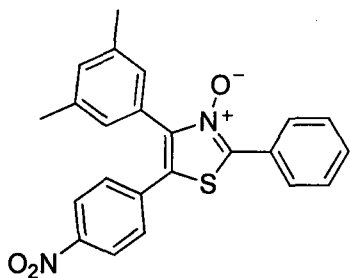
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.31 (6H, s), 3.80 (3H, s), 6.84 (2H, d, J=8.0Hz), 7.07 (1H, s), 7.11 (2H, s), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.50 (3H, m), 8.45 (2H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.3, 55.3, 114.4, 122.8, 127.1, 128.5, 128.8, 129.1, 129.2, 129.6, 130.2, 131.3, 138.2, 144.0, 160.3;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 2920, 1604, 1253, 759;

**HRMS** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 387.1293; Found: 387.1303;

**Rf:** 0.28 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)



Synthesized according to the C4 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 5% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> then respectively 15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluent (55%).

**<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.33 (6H, s), 7.10 (2H, br s), 7.13 (1H, br s), 7.45-7.53 (5H, m), 8.17 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.45-8.48 (2H, m);

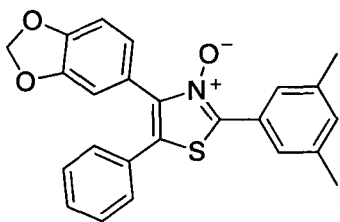
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.3 (CH<sub>3</sub>), 124.2 (CH), 126.1 (C), 127.2 (CH), 128.1(C), 128.2 (C), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 130.9 (C), 132.1 (C), 136.9 (C), 138.7 (CH), 147.0 (C), 147.7 (C). There is one overlapping carbon signal as 1 peak is missing even with prolonged scans;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 2921, 1644, 1518, 1345, 853;

**HRMS** calculated for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 402.1038; Found: 402.1059;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 206 – 208°C

**Rf:** 0.81 on silica gel (15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Synthesized according to the C4 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 30% EtOAc in hexanes then respectively 40% EtOAc in hexanes as eluent (68%).

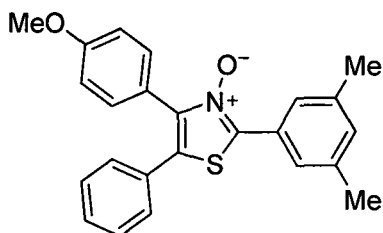
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.38 (6H, s), 6.00 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.0 Hz & 1.7 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.10 (1H, s), 7.31-7.35 (5H, m), 8.07 (2H, s);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.4 (CH<sub>3</sub>), 101.4 (CH<sub>2</sub>), 108.6 (CH), 111.3 (CH), 122.4 (C), 124.2 (C), 124.9 (CH), 125.5 (CH), 126.5 (C), 128.1 (C), 128.5 (CH), 128.7 (C), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 130.5 (C), 132.3 (C), 138.5 (CH), 143.9 (C), 147.8 (C), 148.7 (C). There is one overlapping carbon signal as 1 peak is missing even with prolonged scans;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 2914, 1642, 1506, 1439, 1237, 1037;

**HRMS** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 401.1086; Found: 401.1079;

**Rf:** 0.19 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)



Synthesized according to the C4 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 15% EtOAc in hexanes then respectively 30% EtOAc in hexanes to afford a yellow oil (84%).

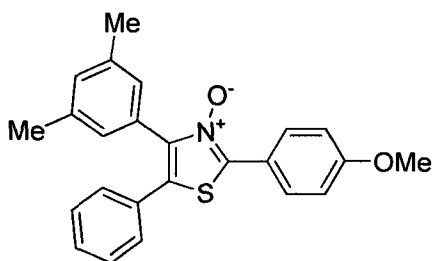
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.38 (6H, s), 3.84 (3H, s), 6.94 (2H, d, J=9.2Hz), 7.10 (1H, s), 7.29-7.34 (5H, m), 7.46 (2H, d, J=9.2Hz) 8.09 (2H, br s) ;

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.4, 55.3, 114.0, 121.3, 124.8, 128.5, 128.5, 129.0, 129.1, 130.7, 132.2, 132.4, 138.4, 144.2, 160.2;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2923, 1603, 1252, 757;

**HRMS** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 387.1293; Found: 387.1276;

**Rf:** 0.14 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)



Synthesized according to the C4 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 15% EtOAc in hexanes then respectively 30% EtOAc in hexanes to afford a yellow oil (64%).

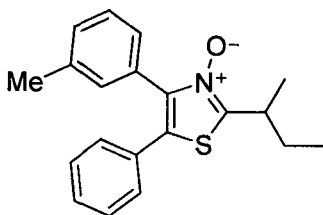
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.30 (6H, s), 3.87 (3H, s), 7.00 (2H, d, J=9.2Hz), 7.07 (1H, s), 7.11 (2H, s), 7.28-7.32 (5H, m), 8.44 (2H, d, J=9.2Hz);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.3, 55.4, 114.2, 121.1, 126.0, 126.3, 127.9, 128.3, 128.9, 129.0, 129.1, 130.6, 131.3, 138.1, 144.6, 161.1;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3014, 2921, 2839, 1697, 1604, 1254, 1177, 755;

**HRMS** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 387.1293; Found: 387.1297;

**Rf:** 0.15 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)



Prepared following the C4 arylation general procedure using 3-iodotoluene (1.0 equiv.) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 equiv.) as a base. Purification via silica gel column chromatography using 15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gave a yellow oil (91%).

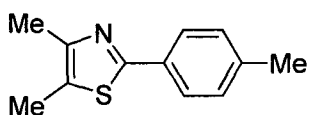
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 1.05 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40 (3H, d, J=7.0Hz), 1.67-1.99 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.64 (1H, sext, J=6.4Hz), 7.18-7.69 (9H, m);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 11.7, 17.9, 21.4, 27.9, 34.4, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 130.1, 130.9, 131.4, 138.0, 143.1, 151.7;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3395, 2965, 2874, 1677, 1441, 1152, 755, 696;

**HRMS** calculated for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NOS (M<sup>+</sup>) 323.1344; Found: 323.1336;

**R<sub>f</sub>:** 0.17 on silica gel (15% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Synthesized according to reduction procedure C. Purification via silica gel column chromatography using 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The desired product was obtained has a white solid (85 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.36 (3H, s), 2.37 (6H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.0 Hz).

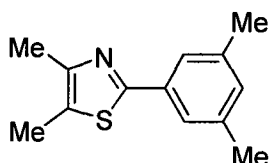
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 11.5 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 125.9 (C), 126.0 (CH), 129.5 (CH), 131.3 (C), 139.5 (C), 149.0 (C), 163.6 (C).

**IR ( $\nu_{max}$ /cm<sup>-1</sup>):** 813, 957, 1001, 1179, 1240, 1452, 1515, 1547, 1610, 2851, 2917, 3020.

**HRMS** calculated for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NS (M<sup>+</sup>): 203.0769; Found: 203.0784

**Melting point (CHCl<sub>3</sub>):** 59.6-60.1°C

**R<sub>f</sub>:** 0.30 on silica gel (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Synthesized according to reduction procedure B, excepted for the temperature (110°C). Purification via silica gel column chromatography using 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> then 10% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The desired product was obtained has a white solid (83 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.35 (6H, s), 2.38 (6H, s), 7.00 (1H, s), 7.48 (2H, s).

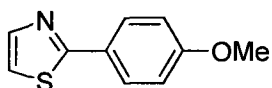
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 11.5 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 123.9 (CH), 126.2 (C), 131.1 (CH), 133.8 (C), 138.4 (C), 149.1 (C), 163.8 (C).

**IR ( $\nu_{max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 1063, 1162, 1186, 1300, 1374, 1456, 1485, 1548, 1605, 1775, 2728, 2856, 2917.

**HRMS** calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NS}$  ( $\text{M}^+$ ): 217.0925; Found: 217.0934

**Melting point ( $\text{CHCl}_3$ ):** 65.6-66.4°C

**R<sub>f</sub>:** 0.40 on silica gel (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )



Procedure C was followed and the desired product was obtained as a colourless oil (84% yield).

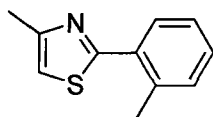
**$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293K, TMS):**  $\delta$  3.86 (3H, s), 6.96 (2H, m), 7.26 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 7.91 (2H, m)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293K, TMS):**  $\delta$  55.4, 114.3, 117.9, 126.5, 128.1, 143.3, 161.2, 168.4

**IR ( $\nu_{max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 629, 832, 969, 1032, 1175, 1251, 1295, 1484, 1608, 2838, 2936, 2959, 3084

**HRMS** calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}$  ( $\text{M}^+$ ): 191.0405; Found 191.0391

**R<sub>f</sub>:** 0.19 with  $\text{Et}_2\text{O}$  10% in hexanes



Procedure C was followed and the desired product was obtained as a colourless oil (65% yield)

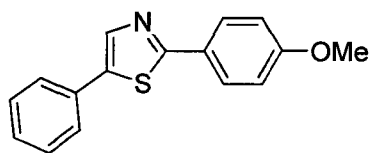
**$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293K, TMS):**  $\delta$  2.53 (3H, d,  $J = 0.9$  Hz), 2.57 (3H, s), 6.94 (1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 7.23-7.33 (3H, m), 7.69 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293K, TMS):**  $\delta$  17.2, 21.2, 114.1, 126.0, 129.3, 129.9, 131.3, 133.1, 136.4, 152.9, 167.0

**IR ( $\nu_{max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 717, 762, 996, 1223, 1445, 1467, 1515, 2923, 2958, 3019, 3063, 3107

**HRMS** calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NS}$  ( $\text{M}^+$ ): 189.0612; Found 189.0598

**R<sub>f</sub>:** 0,26 with  $\text{Et}_2\text{O}$  5% in petroleum ether.



Synthesized according to reduction procedure C. No further purification was needed. The desired product was obtained as a white solid (99 %).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 3.86 (3H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.41 (2H, br t, J = 8.0 Hz), 7.60 (2H, br d, J = 7.2 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, s);

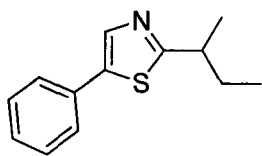
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 55.4 (CH<sub>3</sub>), 114.3 (CH), 126.6 (CH), 126.6 (C), 127.9 (CH), 128.1 (C), 129.1 (CH), 131.6 (C), 138.3 (C), 138.9 (CH), 161.2 (C). There is one overlapping carbon signal as 1 peak is missing even with prolonged scans;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2935, 2841, 1608, 1449, 1257, 1037, 758;

**HRMS** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NOS (M<sup>+</sup>) 267.0718; Found: 268.0859;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 118-120°C

**Rf:** 0.35 on silica gel (15% EtOAc/hexanes)



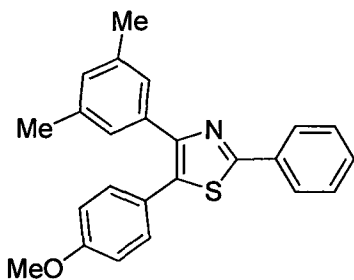
Procedure C was followed and the desired product was obtained as a colourless oil (78% yield)

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):**  $\delta$  0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.68-1.93 (2H, m), 3.13 (1H, sext, J = 6.9 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.83 (1H, s)

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):**  $\delta$  11.7, 20.8, 30.8, 40.3, 126.6, 128.0, 129.0, 131.7, 137.2, 137.9, 176.6

**IR ( $\nu_{max}$ /cm<sup>-1</sup>):** 691, 755, 853, 1058, 1162, 1452, 1491, 1528, 1598, 2876, 2932, 2965, 3067

**HRMS** calculated for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NS (M<sup>+</sup>): 217.0925; Found 217.0909



Synthesized following the general procedure for deoxygenation. Purification via silica gel column chromatography using 5% EtOAc in hexanes gave a white solid (72%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.24 (6H, s), 3.81 (3H, s), 6.86 (2H, d, J=8.5Hz), 6.91 (1H, s), 7.21 (2H, s), 7.32 (2H, d, J=9.0Hz), 7.37-7.45 (3H, m), 8.01-8.00 (2H, br d, J=6.5Hz) ;

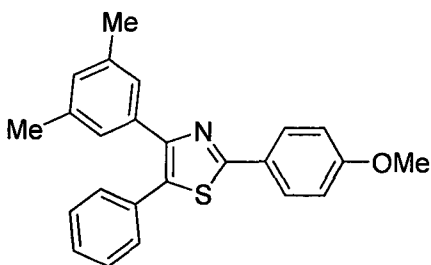
**<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.3, 55.3, 114.1, 124.5, 126.4, 126.9, 128.9, 129.4, 129.8, 130.8, 132.8, 133.8, 135.0, 137.7, 150.6, 159.5, 164.7;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3022, 2931, 2849, 1605, 1251, 830;

**HRMS** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NOS (M+) 371.1344; Found: 371.1368;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 125.7-127.3 °C

**Rf:** 0.36 on silica gel (10% EtOAc in hexanes)



Synthesized following the general procedure for deoxygenation. Purification via silica gel column chromatography using 5% EtOAc in hexanes gave a beige solid (66%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.25 (6H, s), 3.87 (3H, s), 6.93 (1H, br s), 6.97 (2H, d, J= 9.2Hz), 7.2 (2H, s), 7.29-7.34 (3H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.97 (2H, d, J=8.8Hz), ;

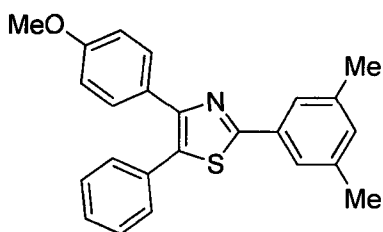
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.3, 55.4, 114.2, 126.7, 126.9, 127.9, 128.0, 128.6, 129.5, 129.5, 131.8, 131.9, 132.4, 134.9, 137.7, 150.9, 161.1;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3425, 2924, 2857, 1606, 1254, 757;

**HRMS** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NOS (M+) 371.1344; Found: 371.1361;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 131.4-132.3 °C

**Rf:** 0.51 on silica gel (10% EtOAc in hexanes)



Prepared accord to the usual deoxygenation procedure. Purification via silica gel column chromatography using 5% EtOAc in hexanes to 10% EtOAc in hexanes gave an oil (64%).

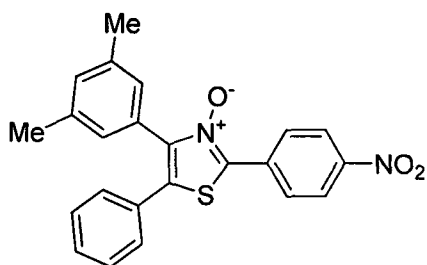
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.39 (6H, s), 3.81 (3H, s), 6.84 (2H, d, J= 9.2Hz), 7.06 (1H, br s), 7.30-7.41 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.63 (2H, br s);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 21.3, 55.3, 113.7, 124.7, 127.7, 127.9, 128.7, 129.6, 130.4, 131.5, 131.7, 132.4, 133.5, 138.5, 150.5, 159.3, 165.8;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 2921, 1608, 1506, 1249, 758;

**HRMS** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NOS (M+) 371.1344; Found: 371.1374;

**Rf:** 0.42 on silica gel (10% EtOAc in hexanes)



Synthesized according to the C5 arylation general procedure. Purification via silica gel column chromatography using 20% EtOAc in hexanes then respectively 30% EtOAc in hexanes to afford a yellow solid 20%.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.32 (6H, s), 7.09 (2H, brs), 7.11 (1H, brs), 7.31-7.38 (5H, m), 8.34 (2H, d, J=9.1Hz), 8.68 (2H, d, J=9.1Hz);;

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** The product was obtained in too small quantity to perform a <sup>13</sup>C NMR.

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 2922, 1705, 1521, 1344, 1241, 857, 754;

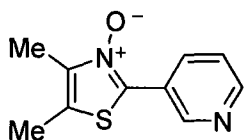
**HRMS** calculated for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 402.1038; Found: 402.1040;

**Rf**: 0.48 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)

## Precursors for the Synthesis of Amythiamicin D

### General procedure for the C2 direct arylation of thiazole *N*-oxides:

All reactions were performed on 0.2 to 0.4 mmol scale: To a flame-dried vial was added the thiazole *N*-oxide (1.1 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 equiv.), Cy-JohnPhos (0.1 equiv.) and PivOH (0.2 equiv). If the aryl halide is a solid, it was added at this point (1.0 equiv.). The flask and its content were put under reduced pressure then backfilled with argon three times. If the aryl halide is a liquid, it was added via syringe after purging, followed by the addition of distilled toluene (to produce a reaction concentration of 0.2 M relative to the aryl halide). The mixture was then stirred at 70 °C for 13 to 16 hours. The reaction was then diluted with 75 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (8:2) and filtered through celite and then evaporated under reduced pressure (30 °C). The residue was then purified by a silica gel column chromatography.



Prepared following the C2 arylation general procedure using 3-chloropyridine (1.0 equiv.). Purification via silica gel column chromatography using 4% MeOH, 6% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> afforded the desired compound (60%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS)**: 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 7.39 (1H, dd, J=4.8 and 8.0 Hz), 8.60 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=8.6Hz), 9.20 (1H, s);

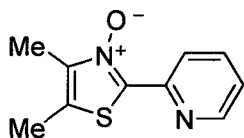
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS)**: 11.1, 13.2, 123.0, 123.6, 125.3, 133.5, 137.4, 143.2, 147.5, 150.3;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>)**: 3399, 2923, 1487, 1305, 784;

**HRMS** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS (M<sup>+</sup>) 206.0514; Found: 206.0511;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 90 - 92 °C

**Rf:** 0.34 on silica gel (10% EtOH in CHCl<sub>3</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 2-chloropyridine (1.0 equiv.). Purification via silica gel column chromatography using 3% MeOH, 7% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> afforded the desired compound (95%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.34 (3H, s), 2.42 (3H, s), 7.29 – 7.31 (1H, m), 7.84 (1H, dt, J=1.8, 7.9 and 7.9Hz), 8.59 (1H, d, J=4.1Hz), 9.28 (1H, d, J=8.1Hz);

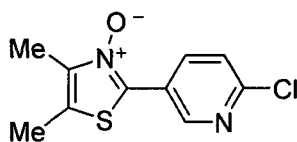
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 10.9, 13.2, 121.1, 124.3, 125.5, 137.2, 143.3, 143.4, 147.4, 149.3;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3420, 2919, 1580, 1472, 781;

**HRMS** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS (M<sup>+</sup>) 206.0514; Found: 206.0513;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 129.8 – 131.2 °C

**Rf:** 0.22 on silica gel (3% MeOH, 7% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 2-chloro-5-bromopyridine (1.5 equiv.) and MeCN (0.2 M) as solvent. Purification via silica gel column chromatography using 5% EtOH in CHCl<sub>3</sub> to 10% EtOH in CHCl<sub>3</sub> afforded the desired compound (82%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.34 (3H, d, J=0.7Hz), 2.45 (3H, d, J=0.7Hz), 7.44 (1H, dd, J=0.7 and 8.5Hz), 8.93 (1H, dd, J=2.5 and 8.5Hz), 9.2 (1H, dd, J=0.6 and 2.5Hz);

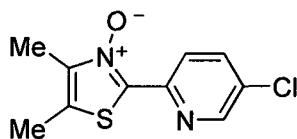
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 11.1, 13.2, 123.3, 124.3, 124.3, 136.0, 143.3, 147.2, 151.7;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3093, 2926, 1470, 1322, 1096, 728;

**HRMS** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS (M<sup>+</sup>) 240.0124; Found: 240.0080;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** decomp. 162 °C

Rf: 0.44 on silica gel (10% EtOH in CHCl<sub>3</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 2-bromo-5-chloropyridine (1.5 equiv.). Purification via silica gel column chromatography using CHCl<sub>3</sub> afforded the desired compound (82%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.34 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.82 (1H, dd, 8.5 and 8.7Hz), 8.52 (1H, d, J=2.4Hz), 9.28 (1H, d, J=8.7Hz);

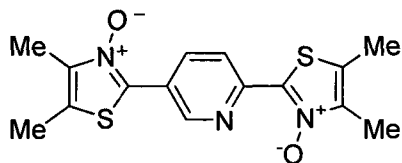
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 10.9, 13.2, 121.5, 125.8, 131.8, 136.8, 143.5, 145.5, 148.3;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3049, 2922, 1469, 1338, 1101, 842;

**HRMS** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS (M<sup>+</sup>) 240.0124; Found: 240.0105;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** decomp.140 °C

Rf: 0.55 on neutral alumina (100% CHCl<sub>3</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 2.1 equiv of the thiazole *N*-oxide and 2,5-dichloropyridine (1.0 equiv). Purification via silica gel column chromatography using 5% EtOH, 5% Acetone in CHCl<sub>3</sub> afforded a yellow foam (90%).

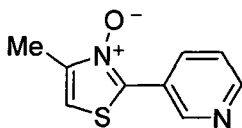
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.35 (6H, d, J=1.5Hz), 2.44 (6H, d, J=4.6Hz), 8.94 (1H, dd, J=2.2 and 8.7Hz), 9.36 (1H, d, J=11.5Hz), 9.39 (1H, d, J=5.1Hz);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 11.0, 11.1, 13.2, 13.4, 120.5, 123.3, 125.3, 126.3, 134.2, 137.4, 142.6, 143.4, 143.7, 146.8, 147.3;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3049, 2923, 1469, 1101, 841;

**HRMS** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 333.0606; Found: 333.0611;

Rf: 0.18 on silica gel (5% EtOH, 5% Acetone in CHCl<sub>3</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 3-chloropyridine (1.0 equiv). Purification via silica gel column chromatography using 4% MeOH, 6% Acetone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> afforded the desired compound (60%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.44 (3H, d, J=0.9Hz), 7.09 (1H, d, J=0.8Hz), 7.44 (1H, dd, J=4.8 and 8.1Hz), 8.66 (1H, d, J=4.0Hz), 9.00 (1H, dt, J=1.7, 1.7 and 8.1Hz), 9.28 (1H, s);

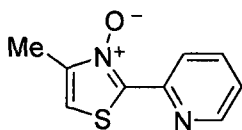
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 13.3, 110.5, 123.6, 125.2, 133.6, 140.0, 147.4, 147.5, 150.7;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3392, 2922, 1487, 1314, 988, 702;

**HRMS** calculated for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS (M<sup>+</sup>) 192.0357; Found: 192.0352;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 88 - 90 °C

**Rf:** 0.40 on silica gel (10% EtOH in CHCl<sub>3</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 2-bromopyridine (1.0 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equiv.) and 2-(dicyclohexyl-phosphino)biphenyl (10 mol%) as ligand. Purification via silica gel column chromatography using 10% EtOH in CHCl<sub>3</sub> afforded a solid (86%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.43 (3H, d, J=1.0Hz), 7.10 (1H, d, J=0.9Hz), 7.33 (1H, ddd, J=1.1Hz), 7.86 (1H, dt, J=1.8Hz), 8.60-8.62 (1H, m), 9.33 (1H, d, J=8.1Hz);

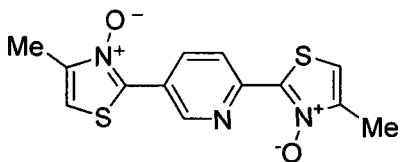
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 13.2, 113.1, 120.9, 124.7, 137.3, 145.8, 147.3, 147.6, 149.4;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3473, 2116, 1647, 1474, 786;

**HRMS** calculated for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS (M<sup>+</sup>) 192.0357; Found: 192.0372;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 118.3-119.4 °C

**Rf:** 0.62 on silica gel (10% EtOH in CHCl<sub>3</sub>)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 2.1 equiv of the thiazole *N*-oxide and 2,5-dibromopyridine (1.0 equiv). Purification via silica gel column chromatography using 5% EtOH, 5% Acetone in CHCl<sub>3</sub> afforded a yellow solid (70%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 2.44 (6H, dd, J=0.9 and 2.1Hz), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, s), 8.99 (1H, dd, J=2.3 and 8.6Hz), 9.5 (1H, d, J=2.2Hz), 9.43 (1H, d, J=8.6Hz);

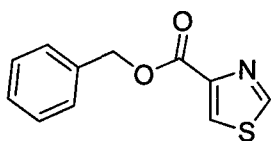
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 13.2, 13.3, 110.8, 113.9, 120.4, 125.7, 134.4, 146.9, 147.6;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2948, 1641, 1441, 1314, 1112, 988;

**HRMS** calculated for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 305.0293; Found: 305.0301;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 186.7 – 189.2 °C

**Rf:** 0.50 on silica gel (10% EtOH in CHCl<sub>3</sub>)



To a solution of 4-thiazolecarboxylic acid (7.7 mmol) in 40 mL of EtOAc were added benzylbromide (9.3 mmol) and Et<sub>3</sub>N (9.3 mmol). The mixture was heated to reflux for 16 hours and then cooled to room temperature. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3x). The organic layer were combined, washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification via silica gel column chromatography using 30% EtOAc in hexanes afforded the desired compound (28%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 5.42 (2H, s), 7.34 – 7.49 (5H, m), 8.26 (1H, d, J=2.1Hz), 8.85 (1H, d, J=2.1Hz);

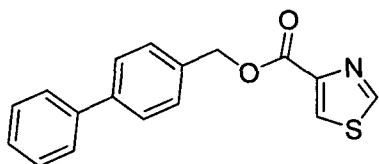
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 67.2, 127.6, 128.5, 128.6, 128.6, 135.6, 147.9, 153.5, 161.1;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3092, 1725, 1266, 1176, 1094, 747;

**HRMS** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 219.0364; Found: 219.0362;

**Melting Point (CHCl<sub>3</sub>):** 68 - 70 °C

**Rf:** 0.24 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)



To a solution of 4-Thiazolecarboxylic acid (1.7 mmol) in 9 mL of EtOAc were added 4-(bromomethyl)biphenyl (2.0 mmol) and triethylamine (2.0 mmol). The mixture was heated to reflux for 16 hours and then cooled to room temperature. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3x). The organic layer were combined, washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification via silica gel column chromatography using 15% EtOAc in hexanes to 30% ETOAc in hexanes afforded a clear oil (83%).

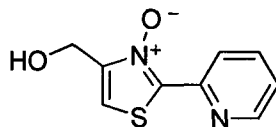
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 5.48 (2H, s), 7.34 - 7.37 (1H, m), 7.42 – 7.46 (4H, m), 7.56 – 7.60 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.85 (1H, s);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 67.2, 127.2, 127.3, 127.5, 127.5, 127.5, 128.8, 129.1, 136.1, 140.7, 141.7, 147.9, 153.5, 161.1;

**IR (ν<sub>max</sub> /cm<sup>-1</sup>):** 3124, 1724, 1264, 1188, 752;

**HRMS** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 295.0667; Found: 295.0759;

**Rf:** 0.21 on silica gel (30% EtOAc in hexanes)



Prepared following the C2 arylation general procedure using 2-bromopyridine (1.0 equiv.) in MeCN (0.2 M). Purification via silica gel column chromatography using 5% EtOH in CHCl<sub>3</sub> to 10% EtOH in CHCl<sub>3</sub> afforded the desired compound (67%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 4.78 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.36 – 7.39 (1H, m), 7.88 (1H, t, J=7.8Hz), 8.63 (1H, d, J=4.5Hz), 9.24 (1H, d, J=8.1Hz);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 57.9, 114.5, 121.3, 125.2, 137.4, 146.6, 148.6, 149.6; There is one overlapping carbon signal as 1 peak is missing even with prolonged scans.

IR ( $\nu_{max}$  / $cm^{-1}$ ): 2958, 2923, 2853, 1730, 1467, 1271, 784;

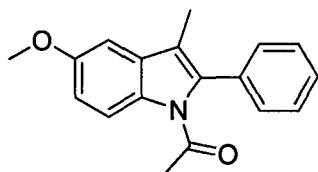
HRMS calculated for  $C_9H_8N_2O_2S$  (M+) 208.0306; Found: 208.0316;

Rf: 0.32 on silica gel (10% EtOH in  $CHCl_3$ )

## Indoles

### Generale procedure for the preparation of indoles:

All reactions were performed on 0.3 mmol scale: To a 1 dram screw-cap vial was added  $AgSbF_6$  (10 mol%) in the glove-box. The vial was sealed and removed from the glove-box.  $[Cp^*RhCl_2]_2$  (2.5 mol%),  $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$  (2.1 equiv.) and acetanilide (1 equiv.) are weighed into the vial open to air (if a solid, the alkyne is added at this point). *t*-AmOH (0.2 M) and alkyne (1.1 equiv.) if a liquid are added via syringe and the reaction is sealed and placed in a pre-heated (120°C) block. The reaction is stirred for 1 hour (unless otherwise stated) and then cooled to room temperature and checked by TLC or GC-MS. The reaction is filtered over Celite washing with ether into a round-bottom flask and silica is added. The solvent is removed and the compound purified by flash column chromatography on silica gel with ether/pet. ether as the solvent (see below for specific eluent composition).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (10:90) as the solvent to afford the product in 82% yield.

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS): 8.35 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.38 (dd,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 2H), 6.97 (dd,  $J$  = 8.6,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H);

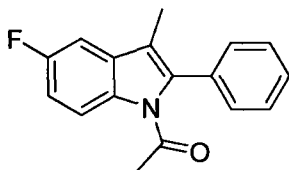
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 170.0, 156.5, 135.6, 133.7, 131.6, 131.2, 130.3, 128.7, 128.5, 118.0, 117.4, 113.3, 101.6, 55.8, 27.5, 9.3;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2834, 1652, 1371, 1229, 947;

**HRMS:** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 279.1259; Found: 279.1251;

**Melting point (Ether/Pet. Ether):** 92 – 93°C;

**R<sub>f</sub>:** 0.19 (10% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed with heating for 3 hours and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (5:95) as the solvent to afford the product in 47% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.39 (dd, J = 9.1 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.8 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = J = 9.1 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (s, 3H);

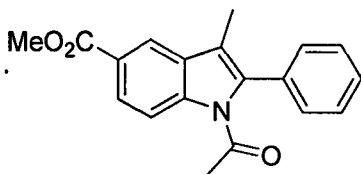
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 170.8, 159.7 (d, J = 240.3), 136.5, 133.3, 133.1, 131.4 (d, J = 9.3 Hz), 130.2, 128.8, 128.7, 117.8 (d, J = 4.0 Hz), 117.6 (d, J = 8.8 Hz), 112.7 (d, J = 24.4 Hz), 104.2 (d, J = 23.5 Hz), 27.5, 9.3;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 1645, 1452, 1308, 1210;

**HRMS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO (M<sup>+</sup>) 267.1059; Found: 267.1072;

**Melting point (Ether/Pet. Ether):** 126 – 128°C.

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (5% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (10:90) as the solvent to afford the product in 69% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1h), 8.06 (dd, J = 8.8 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (s, 3H);

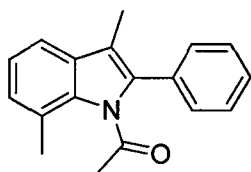
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 171.2, 167.5, 139.4, 136.1, 133.0, 130.2, 130.1, 128.9, 128.8, 126.6, 125.3, 120.9, 118.4, 115.9, 52.1, 27.7, 9.2;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2850, 1711, 1303, 1250;

**HRMS:** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 307.1208; Found: 307.1240.

**Melting point (Ether/Pet. Ether):** 112 - 114°C.

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (10% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (5:95) as the solvent to afford the product in 66% yield.

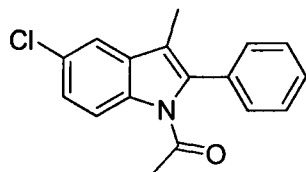
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 7.49 – 7.38 (m, 6H), 7.22 (dd, J = 8.2 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (s, 3H);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 172.1, 135.8, 135.1, 133.2, 131.4, 130.3, 128.6, 128.5, 127.6, 125.2, 123.0, 116.5, 116.2, 28.2, 21.6, 9.2;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2926, 1714, 1303, 1198, 703;

**HRMS:** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO (M<sup>+</sup>) 263.1310; Found: 263.1312;

**R<sub>f</sub>:** 0.29 (10% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (5:95) as the solvent to afford the product in 62% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.30 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 3H);

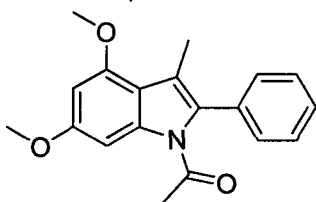
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 170.9, 136.2, 135.1, 133.1, 131.6, 130.2, 129.0, 128.8, 125.3, 118.3, 117.5, 117.4, 27.6, 9.2; There is one overlapping carbon signal as 1 peak is missing even with prolonged scans.

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2923, 1700, 1450, 1306, 706;

**HRMS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>CINO (M<sup>+</sup>) 283.0764; Found: 283.0748;

**Melting point (Ether/Pet, Ether):** 65 - 66°C;

**R<sub>f</sub>:** 0.28 (5% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (15:85) as the solvent to afford the product as the major isomer in the reaction of 3,5-dimethoxyacetanilide with 3-phenyl-2-propyne in 70% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (tt, J = 7.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.6 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (s, 3H);

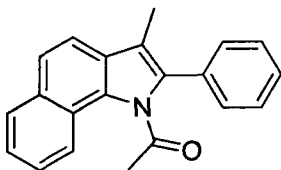
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 171.7, 159.5, 154.7, 138.7, 133.9, 132.0, 130.5, 128.6, 128.0, 118.4, 113.7, 95.3, 92.3, 55.8, 55.4, 27.9, 11.7;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 1647, 1421, 1285, 1043;

**HRMS:** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 309.1365; Found: 309.1374;

**Melting point (Ether/Pet. Ether):** 103 – 104°C;

**R<sub>f</sub>:** 0.37 (15% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (10:90) as the solvent to afford the product in 72% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H);

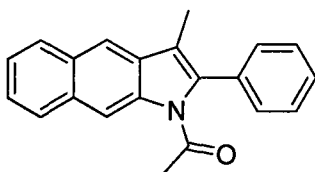
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 175.2, 135.2, 132.8, 132.3, 130.7, 130.5, 130.1, 129.2, 128.6, 128.4, 128.0, 125.6, 124.6, 124.3, 123.1, 122.8, 118.1, 29.0, 9.3;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2919, 1721, 1376, 1298, 808;

**HRMS:** calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO (M<sup>+</sup>) 299.1310; Found: 299.1322;

**Melting point (Ether/Pet. Ether):** 86 - 88°C;

**R<sub>f</sub>:** 0.35 (10% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (10:90) as the solvent to afford the product in 62% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.96 (s, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (s, 3H);

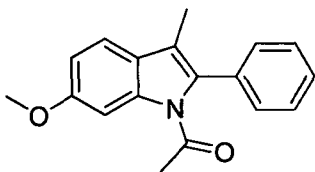
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 170.7, 137.6, 136.4, 133.5, 132.4, 131.2, 130.7, 130.1, 128.9, 128.8, 128.7, 127.8, 124.8, 124.6, 118.4, 116.3, 113.8, 27.6, 9.5;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 3056, 1689, 1318, 871, 746;

**HRMS:** calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO (M<sup>+</sup>) 299.1310; Found: 299.1325;

**Melting point (Ether/Pet. Ether):** 121 – 123°C;

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (10% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (10:90) as the solvent to afford the product as the major isomer in the reaction of 3-methoxyacetanilide with 3-phenyl-2-propyne in 73% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 6H), 6.96 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H);

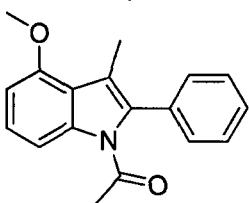
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 171.4, 158.7, 137.8, 133.8, 133.6, 130.2, 128.7, 128.2, 124.2, 119.0, 118.2, 112.6, 100.6, 55.8, 27.7, 9.3;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2936, 1695, 1484, 1320, 776;

**HRMS:** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 279.1259; Found: 279.1254;

**Melting point (Ether/Pet. Ether):** 76 – 78°C;

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (10% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (10:90) as the solvent to afford the product as the minor isomer in the reaction of 3-methoxyacetanilide with 3-phenyl-2-propyne in 9% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.02 (dd, J = 8.4 Hz, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (s, 3H);

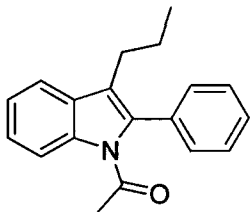
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 171.3, 154.4, 138.2, 133.8, 133.4, 130.5, 128.7, 128.3, 126.0, 119.5, 118.3, 109.2, 104.4, 55.4, 27.8, 11.8;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 1645, 1432, 1309, 1265;

**HRMS:** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 279.1259; Found: 279.1268;

**Melting point (Ether/Pet. Ether):** 82 – 84°C;

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (10% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (5:95) as the solvent to afford the product in 84% yield.

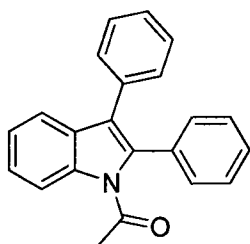
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.44 (br. d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (br. d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.28 (m, 7H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 171.1, 136.9, 134.9, 133.7, 130.4, 129.6, 128.7, 128.6, 125.2, 123.4, 122.8, 118.9, 116.5, 27.7, 26.4, 23.4, 14.2;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2959, 1698, 1453, 1306, 749;

**HRMS:** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO (M<sup>+</sup>) 277.1452; Found: 277.1467;

**R<sub>f</sub>:** 0.27 (5% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (5:95) as the solvent to afford the product in 81% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.19 (m, 12H), 2.00 (s, 3H);

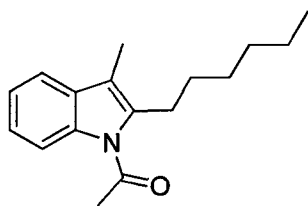
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 171.6, 136.8, 135.0, 133.1, 133.0, 130.8, 130.4, 129.3, 128.6, 128.6, 128.2, 126.9, 125.5, 123.8, 123.4, 119.6, 116.2, 27.9;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 1650, 1443, 1313, 929;

**HRMS:** calculated for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO (M<sup>+</sup>) 311.1310; Found: 311.1330;

**Melting point (Ether/Pet. Ether):** 123 – 124°C;

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (5% Ether in Pet. Ether).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (5:95) as the solvent to afford the product in 50% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 6H), 0.90 – 0.86 (m, 3H);

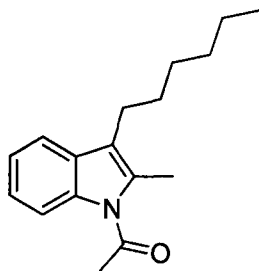
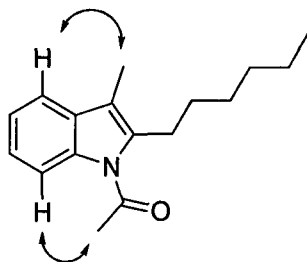
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 170.3, 135.8, 132.6, 130.7, 123.6, 122.8, 120.4, 118.3, 115.0, 31.8, 30.5, 29.3, 27.6, 23.9, 22.7, 14.4, 14.1;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2929, 1700, 1311, 746;

**HRMS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO (M<sup>+</sup>) 257.1877; Found: 257.1780;

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (5% Ether in Pet. Ether).

**NOESY (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):**



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (5:95) as the solvent to afford the product in 28% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 6H), 0.90 – 0.86 (m, 3H);

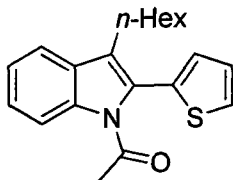
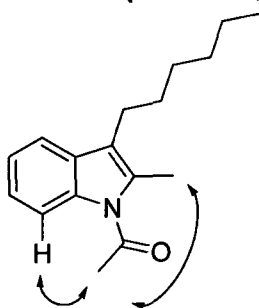
**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 170.0, 138.3, 135.5, 131.5, 123.5, 122.7, 118.5, 115.3, 114.5, 31.7, 29.9, 29.3, 27.7, 27.1, 22.7, 14.1, 8.7;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2926, 1644, 1317, 750;

**HRMS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO (M<sup>+</sup>) 257.1788; Found: 257.1780;

**R<sub>f</sub>:** 0.49 (5% Ether in Pet. Ether);

**NOESY (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):**



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (5:95) as the solvent to afford the product in 71% yield.

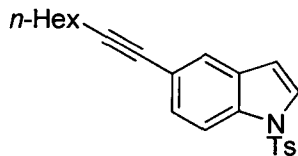
**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 8.44 (dt, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (br. d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.5 Hz, 7.2 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.7 Hz, 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.2 Hz, 3.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 3.5 Hz, 1.2 Hz, 1H), 2.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.63 – 1.56 (m, 3H), 1.32 – 1.19 (m, 5H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 171.0, 137.2, 133.7, 130.1, 129.2, 128.2, 127.4, 126.8, 126.0, 125.7, 123.4, 119.0, 116.6, 31.6, 30.3, 29.4, 26.4, 24.6, 22.6, 14.1;

**IR** ( $\nu_{max}$  / $cm^{-1}$ ): 2954, 1698, 1454, 1305, 750;

**HRMS**: calculated for  $C_{20}H_{23}NOS$  ( $M^+$ ) 325.1500; Found: 325.1512;

**R<sub>f</sub>**: 0.29 (5% Ether in Pet. Ether).



A mixture of 1-octyne (1.2 equiv.), *N*-Tosyl-5-bromoindole (1 equiv.) and  $Pd(PPh_3)_4$  (5 mol%) in pyrrolidine (0.4 M) under argon in a dried test tube were stirred at 50 °C overnight. The pyrrolidine was evaporated and the residue purified by column chromatography with 10% ether/hexanes to give 73% of the desired product.

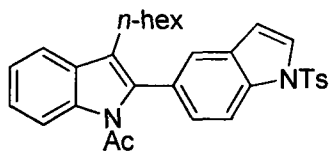
**$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS)**: 7.89 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 8.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (dd,  $J$  = 3.7 Hz, 0.7 Hz, 1H), 2.39 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 2H), 1.34 – 1.30 (m, 4H), 0.90 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);

**$^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS)**: 145.1, 135.2, 133.9, 130.7, 129.9, 128.1, 127.1, 127.8, 124.6, 119.2, 113.4, 108.9, 89.6, 80.5, 31.4, 28.8, 28.6, 22.6, 21.6, 19.4, 14.1;

**IR** ( $\nu_{max}$  / $cm^{-1}$ ): 2930, 1457, 1375, 1175, 670;

**HRMS**: calculated for  $C_{23}H_{25}NO_2S$  ( $M^+$ ) 379.1606; Found: 379.1616;

**R<sub>f</sub>**: 0.48 (20% Ether in Hexanes).



The above procedure was followed and column chromatography was performed on silica gel with ether/pet. ether (20:80) as the solvent to afford the product in 81% yield.

**$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ , 293K, TMS)**: 8.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.54

(br. s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 6.70 (dd, J = 3.7 Hz, 0.7 Hz, 1H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.58 – 1.51 (m, 3H), 1.26 – 1.11 (m, 5H), 0.77 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

**<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293K, TMS):** 171.1, 145.3, 136.9, 135.3, 134.7, 134.6, 130.9, 130.0, 129.6, 128.7, 127.5, 126.9, 126.8, 125.2, 123.4, 123.2, 123.1, 118.9, 116.5, 113.7, 108.9, 31.4, 30.1, 29.2, 27.7, 24.2, 22.5, 21.6, 14.0;

**IR ( $\nu_{max}$  /cm<sup>-1</sup>):** 2927, 2856, 1696, 1448, 1372, 1307;

**HRMS:** calculated for C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 512.2134; Found: 512.2128;

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (20% Ether in Hexanes).

## Computational Details

All DFT calculations were performed using the Gaussian 03 package.<sup>iii</sup> Stationary points on the potential energy surface were obtained using the B3LYP exchange-correlation functional<sup>iv,v</sup> with the TZVP basis<sup>vi</sup> for all atoms. Tight SCF convergence criteria ( $10^{-8}$  a.u.) were used for all calculations. The converged wave functions were tested to confirm that they correspond to the ground-state surface. Harmonic frequency calculations were used to determine the nature of the stationary points. The analysis of molecular orbitals (MOs) in terms of atomic orbital contributions were carried out using the AOMix program.<sup>vii</sup>

---

<sup>i</sup> Coperet, C.; Adolfsson, H.; Khuong, T.-A. V.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740.

<sup>ii</sup> Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. *Synthesis* **1997**, 891.

<sup>iii</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Lyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision C.01*, Gaussian, Inc.: 2003.

<sup>iv</sup> Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

<sup>v</sup> Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev.* **1988**, *B37*, 785.

<sup>vi</sup> Schafer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829.

<sup>vii</sup> (a) Gorelsky, S. I.; Lever, A. B. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *635*, 187. (b) Gorelsky, S. I. *AOMix: software for the MO Analysis, Revision 6.35*, University of Ottawa, Ottawa, 2007.

