HAL
open science

Etude des nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe palladocatalysées de la liaison C-H en série oxazole-4-carboxylate : application à la synthèse de molécules naturelles et de sondes fluorescentes oxazoliques

Cécile Verrier

To cite this version:

Cécile Verrier. Etude des nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe palladocatalysées de la liaison C-H en série oxazole-4-carboxylate : application à la synthèse de molécules naturelles et de sondes fluorescentes oxazoliques. Autre. INSA de Rouen, 2010. Français. NNT : 2010ISAM0005 . tel-00577109

HAL Id: tel-00577109

https://theses.hal.science/tel-00577109

Submitted on 16 Mar 2011

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

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

ECOLE DOCTORALE NORMANDE DE CHIMIE

THESE

Présentée à

L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité Chimie Organique

Par

Cécile VERRIER

Etude des nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe pallado-catalysées de la liaison C-H en série oxazole-4-carboxylate: Application à la synthèse de molécules naturelles et de sondes fluorescentes oxazoliques

Soutenue publiquement le 3 Mars 2010

Devant le jury composé de

Rapporteurs:

M. Doucet H.	Directeur de Recherche à l'Université Rennes 1
M. Baudoin O.	Professeur à l'Université Lyon 1

Examinateurs:

M. Ciufolini M.	Professeur à l'Université British Columbia (Vancouver)
M. Zhu J.	Directeur de Recherche à l'ICSN (Gif sur Yvette)
M. Marsais F.	Professeur à l'INSA de Rouen
M. Hoarau C.	Maître de Conférences à l'Université de Rouen

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

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

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

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

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

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Docteur Christophe Hoarau, co-directeur de ma thèse, pour son écoute, sa disponibilité, sa confiance et surtout son soutien pendant ma thèse.

Je tiens à remercier mes nombreux collègues et amis du laboratoire pour leur gentillesse et leur soutien. Je remercie en particulier le Professeur Georges Dupas et le Docteur Catherine Fiol-Petit pour la détermination des énergies d'activation des intermédiaires réactionnels et des propriétés de fluorescence de mes molécules. Merci à Thibaut Martin pour m'avoir supportée et encouragée durant ces trois années ainsi qu'à Alexandra Le Foll sans qui cette période n'aurait pas été la même.

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

Je tiens à associer à ces remerciements ma famille pour m'avoir soutenue tout au long de mes études. Et un grand merci à Cyril pour avoir pris soin de moi tout au long de notre colocation ainsi qu'à Clarence qui a le pouvoir de me remonter le moral.

Sommaire

Introduction générale 1

I. Généralités 3

II. Analyse bibliographique de la synthèse oxazolique 6

1) Synthèse d'oxazoles fonctionnalisés par des réactions de cyclocondensation 7

1.1) Construction générale d'oxazoles poly-fonctionnalisés par condensation intramoléculaire de systèmes β-cétoamides 7

1.2) Construction générale d'oxazoles par formation d'une oxazoline suivie d'une étape d'oxydation 10

1.3) Synthèse de Hantzsch d'oxazoles et réactions apparentées 12

1.4) Synthèse d'oxazoles par cyclocondensation de systèmes α-hydroxyméthyl-isonitrile ou de β-cétoisonitrile 13

1.5) Formation d'oxazoles fonctionnalisés par condensation d'amides propargyliques 15

2) Fonctionnalisation oxazolique de la liaison C-H par activation électrophile et métallique 17

2.1) Contexte général de la fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques 17

2.2) Fonctionnalisation oxazolique par activation électrophile et métallique stœchiométrique 29

2.2.1) Fonctionnalisation oxazolique par activation électrophile 29

2.2.2) Fonctionnalisation directe oxazolique par activation métallique stœchiométrique 29

2.3) Fonctionnalisation directe oxazolique par activation métallique catalytique 31

2.3.1) Etude bibliographique des réactions d'arylations directes régiosélectives en série oxazolique et thiazolique 31

2.3.2) Etude bibliographique des réactions d'arylations directes d'oxazoles monophénylés sur les positions 2 ou 5 34

2.3.3) Etude bibliographique des réactions d'arylations directes d'oxazoles 2,4- ou 2,5-difonctionnalisés 36

III. Analyse bibliographique et projet de thèse 37

1) Analyse critique d'accès aux oxazoles fonctionnalisés 37

2) Projet de thèse 38

Chapitre I 43

Etude de l'arylation et l'hétéroarylation directes pallado-catalysées en série oxazole-4-carboxylate par des halogéno(hétéro)aromatiques 43

I. Rappel du contexte de l'étude 45

II. Synthèse de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle (1) 46

III. Etude de l'arylation et de l'hétéroarylation directes pallado-catalysées de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle (1) par des (hétéro)aromatiques iodés, bromés et chlorés 46

1) Etude préliminaire de la phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par l'iodobenzène et le chlorobenzène 46

2) Etude généralisée d'arylation et d'hétéroarylation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle 1 53

2.1) Arylation et hétéroarylation avec des partenaires halogénés bromés et iodés en utilisant la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane 53

2.2) Arylation et hétéroarylation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec des partenaires halogénés chlorés en utilisant la combinaison P(o-tol)$_3$/toluène 55

3) Etude du couplage régiosélectif en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec des partenaires chloroiodo(bromo)aromatiques en vue de la préparation de systèmes polyaromatiques 57

4) Etude d'un procédé "vert" d'arylation régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par utilisation du diéthylcarbonate comme solvant 61

IV. Etude de l'(hétéro)arylation directe pallado-catalysée des dérivés 2-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates par des halogéno(hétéro)aromatiques 65

V. Conclusion 68

Chapitre II 71

Etude de nouvelles réactions de vinylation, d'alkylation et de benzylation directes pallado-catalysées régiosélectives en série oxazole-4-carboxylate.. 71

I. Contexte bibliographique: réactions de vinylation, de benzylation et d'alkylation directes métallo-catalysées d'(hétéro)aromatiques 73

1) Réactions de vinylation et d'alkylation métallo-catalysées directes d'hétéroaromatiques à l'aide d'alcènes et d'alcynes 73

2) Réactions de vinylation et d'alkylation directes métallo-catalysées d'hétéroaromatiques avec des partenaires halogénés 75

2.1) Exemples de réactions de vinylation directe métallo-catalysées avec un partenaire halogéné ou pseudo-halogéné 75

2.1.1) Vinylation directe pallado-catalysée 75

2.1.2) Vinylation directe catalysée par le cuivre 77

2.1.3) Vinylation directe catalysée par le ruthénium 77

2.2) Exemple de réaction de méthylation directe par l'iodure de méthyle 78

2.3) Exemples de réactions d'alkylation directe par des halogénures d'alkyles 78

2.4) Exemples de réactions de benzylation, d'allylation et de carboxyméthylation 80

3) Bilan bibliographique 82

II. Etude de l'extension de la méthodologie d'(hétéro)arylation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle à la vinylation directe à l'aide d'halogénovinyles 83

1) Etude préliminaire de vinylation directe pallado-catalysée par le 1-bromo-2-méthylpropène 83

2) Etude de la vinylation directe catalysée par l'acétate de palladium de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle 1 avec différents partenaires halogénovinyles 84

III. Evaluation du procédé de vinylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par des partenaires halogénobenzyles, allyles et alkyles 87

IV. Conclusion 91

Chapitre III 93

Applications des méthodologies de fonctionnalisation directe en série oxazole-4-carboxylate à la synthèse de molécules naturelles et de sondes fluorescentes oxazoliques 93

I. Introduction 95

II. Synthèse de molécules naturelles oxazoliques par l'utilisation de réaction de fonctionnalisation directe avec des dérivés halogénés..... 95

III. Application des méthodologies d'arylation et d'(hétéro)arylation en série oxazole-4-carboxylate à la préparation d'oxazole 2-mono ou 2,5-disubstitués 98

1) Application des procédures d'(hétéro)arylations directes régiosélectives en position 2 et consécutives en position 5 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle pour accéder aux oxazoles 2-mono- et 2,5-disubstitués 98

2) Application à la synthèse de produits naturels oxazoliques 2,5-difonctionnalisées 99

2.1) Synthèse de deux produits naturels, la balsoxine et la texaline..... 99

2.1.1. Etude bibliographique de la synthèse de la balsoxine et de la texaline..... 99

2.1.2) Etude d'une nouvelle voie d'accès à la balsoxine et la texaline à partir de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle 101

2.2) Etude d'une nouvelle synthèse du phorbazole C 102

2.2.1) Etude bibliographique de la synthèse du phorbazole C 102

2.2.2) Etude d'une nouvelle stratégie d'accès au phorbazole C à partir de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle 103

2.3) Etude d'une nouvelle voie d'accès à l'annulonine 106

2.3.1) Analyse bibliographique de la synthèse de l'annulonine 106

2.3.2) Etude de l'accès à l'annulonine à partir de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle..... 107

IV. Etude de nouvelles voies de préparation de nouveaux fluorophores DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates par exploitation directe des procédures d'hétéroarylations sélectives de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par des dérivés iodochloroaromatiques 109

1) Introduction..... 109

2) Contexte générale du développement de nouvelles sondes fluorescentes et description des propriétés d'un fluorophore 110

2.1) Le phénomène de fluorescence et le cas particulier de la scintillation..... 110

2.2) Description des caractéristiques physiques d'un fluorophore 111

3) Etude bibliographique de l'utilisation du diphényloxazole (DPO) et du 1,4-di-2-(5-phényloxazolyl)benzène (POPOP) en tant que sondes fluorescentes et scintillateurs 117

3.1) Utilisation du DPO et du POPOP dans les cocktails de scintillation 118

3.2) Utilisation des sondes DPO dans la scintillation de proximité (SPA) pour la détection d'interactions moléculaires 119

3.3) Utilisation du DPO pour la détection de potassium 120

3.4) Développement des sondes dapoxyles pour la mesure de pH et la détermination d'interactions de médicaments avec le HSA 121

4) Etude de l'arylation et de l'hétéroarylation directe de 5-aryloxazole-4-carboxylates d'éthyle: Application à la synthèse d'analogues DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates 124

4.1) Synthèse des 5-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates d'éthyle 124

4.2) Etude de la phénylation directe du 5-phényloxazole-4-carboxylate avec l'iodure et le chlorure de phényle 125

4.3) Etude de l'arylation et l'hétéroarylation directe de 5-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates avec des aromatiques iodés: Accès aux analogues de DPO-4-carboxylates d'éthyle 126

4.4) Etude de l'arylation directe des dérivés 2,5-diaryloxazole-4-carboxylates chlorés avec des partenaires chloroiodoaromatiques: Accès aux analogues du 1,4-di-2-(5-phényloxazolyl)benzène (POPOP) 129

5) Détermination des propriétés de fluorescence des nouvelles sondes DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates 133

5.1) Propriétés de fluorescence des analogues DPO-4-carboxylates 133

5.2) Propriétés de fluorescence des analogues POPOP-4-dicarboxylates 135

V. Conclusion et Perspectives 137

Chapitre IV 141

Etude mécanistique du processus d'(hétéro)arylation directe pallado-catalysé par des halogénoaromatiques en série oxazole-4-carboxylate 141

I. Analyse historique de détermination des différents mécanismes impliqués dans l'arylation directe pallado-catalysée d'aromatiques par des halogénoaromatiques.. 143

II. Description historique retenus des quatre principaux modes d'activation du couplage direct pallado-catalysé substitutif 151

1) Le mécanisme de type S_EAr 151

2) La carbopalladation de type Heck 151

3) La séquence déprotonation-transmétallation 153

4) La séquence métallation-déprotonation concertée (CMD) 154

III. Etude de la détermination des modes d'activation potentiellement impliqués dans les nouvelles procédures d'(hétéro)arylations directes pallado-catalysées par des halogénoaromatiques en série oxazole-4-carboxylate 156

1) Introduction 156

2) Etude de la demande électronique de la réaction d'(hétéro)arylation directe en série oxazole-4-carboxylate par des halogénures de phényles 159

2.1) Etude cinétique préliminaire du processus de phénylation directe de 5-aryloxazole-4-carboxylates 159

*2.2) Etude de l'influence des effets électroniques des substituants par des réactions de phénylations directes compétitives de 5-phényloxazole-4-carboxylates méthoxylé **68** et cyané **70** 160*

3) Etude approfondie de l'influence de la force et de la nature de la base sur le couplage direct pallado-catalysé en série oxazole-4-carboxylate avec l'iodure et le chlorure de phényle 163

3.1) Etude d'incorporation de deutérium avec la base carbonate de césium dans le dioxane et le toluène 163

3.2) Etude de l'influence de la base sur l'arylation directe en série oxazole-4-carboxylate d'éthyle 164

3.2.1) Etude de l'influence de la base avec l'emploi du ligand Cy-JohnPhos et le dioxane comme solvant 164

3.2.2) Etude de l'influence de la base avec l'emploi du ligand $P(o\text{-}tol)_3$ et le toluène comme solvant 168

3.3) Conclusion: Description générale des modes d'activation impliqués dans les réactions d'arylations directes en série oxazole-4-carboxylate..... 171

IV. Conclusion 179

Conclusion générale 183

Références 195

Experimental procedures 209

General Methods 211

Chapitre I: Study of regioselective direct arylation and heteroarylation reactions pallado-catalyzed of ethyl oxazole-4-carboxylate and ethyl 2-(hetero)aryloxazole-4-carboxylate 214

Chapitre II: Studies of new regioselective direct vinylation, alkylation and benzylation reactions pallado-catalyzed of ethyl oxazole-4-carboxylate 235

Chapitre III: Application of direct functionalization reactions to the synthesis of oxazole natural products and dyes 245

Chapitre IV: Mechanistic study of direct arylation reaction in oxazole-4-carboxylate serie 268

Annexes..... 273

Introduction générale

I. Généralités

L'oxazole et le thiazole sont des hétérocycles rencontrés dans de nombreux produits naturels notamment d'origine marine et la grande majorité de ces composés possède des propriétés biologiques remarquables et variées.[1] Cette abondance de motifs oxazoles et thiazoles 2,4-disubstitués ou 2,4,5-trisubstitués dans les produits naturels est due à des modifications enzymatiques post-traductionnelles de peptides naturels qui reposent sur l'hétérocyclisation d'unités sérine, thréonine et cystéine avec le groupement carbonyle de l'unité peptidique précédente comme indiqué dans le schéma 1.[2]

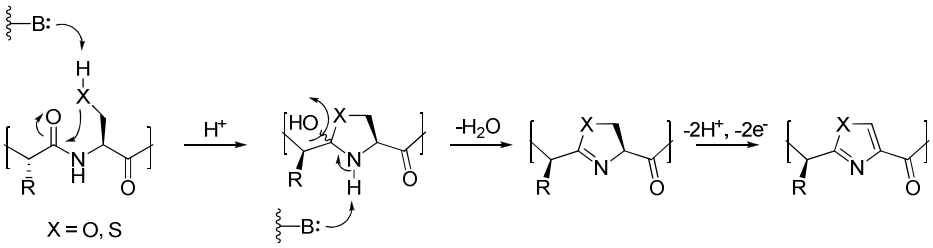


Schéma 1: Synthèse d'oxazole et de thiazole par condensation de dipeptique

Les très nombreux produits naturels qui comportent dans leur squelette un ou plusieurs oxazoles et thiazoles, que nous appellerons par la suite azoles, sont généralement répartis en quatre grandes familles (schéma 2):

[1] (a) Jin, Z.; Li, Z.; Huang, R. *Nat. Prod. Rep*. **2002**, *19*, 454; (b) Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *60*, 11995; (c) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep*. **2003**, *20*, 584; (d) Wang, Y.; Janjc, J.; Kozmin, S. A. *Pure Appl. Chem*. **2005**, *77*, 1161; (e) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep*. **2005**, *22*, 196; (f) Marson, C. M.; Saadi, M. *Org. Biomol. Chem*. **2006**, *4*, 3892; (g) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep*. **2006**, *23*, 464; (h) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep*. **2009**, *26*, 382.

[2] Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep*. **1999**, *16*, 249.

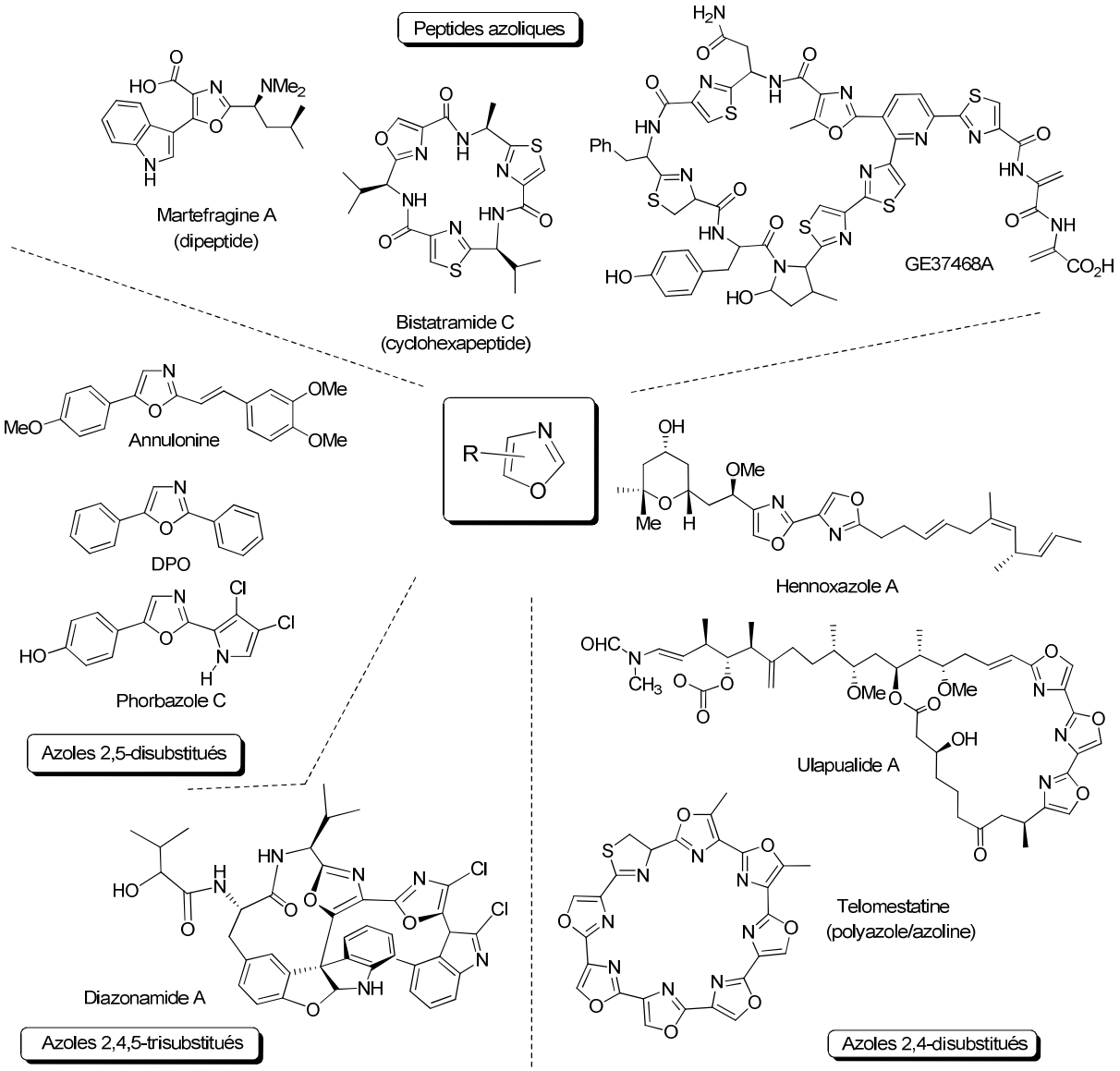


Schéma 2: Familles de molécules naturelles oxazoliques

- La première est celle des produits naturels peptides azoliques dont la structure se caractérise par la présence de nombreux motifs dipeptides azoliques. La martefragine A, extraite en 1998 d'une algue japonaise, est le seul représentant composé d'une seule unité dipeptide oxazolique.[3] Elle possède un pouvoir antioxydant remarquable, 100 fois supérieur à celui de la vitamine E. Les très nombreux cyclohexa- et cyclodécapeptides isolés, constitués de l'enchaînement de trois ou cinq unités oxazoles et thiazoles dipeptides, tel que le bistatramide C,[4] sont les plus nombreux représentants de cette famille. Les cyclopeptides modifiés sont actuellement très étudiés pour leurs propriétés cytotoxiques.[5] Les thiopeptides antibiotiques

[3] Nishida, A.; Fuwa, M.; Fujiwara, F., Nakahata, E., Furuno, A., Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 5983.
[4] Aguilar, E.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 2477.
[5] Deeley, J.; Pattenden, G. *Chem. Commun*. **2005**, 797.

sont les derniers représentants de cette famille.[6] De façon caractéristique, la chaîne peptidique modifiée, qui est le premier élément structurel de leur squelette, est connectée à une unité di- ou triazolyl pyridine à divers degré d'oxydation. En tant qu'unité centrale de ce squelette, cet élément est appelé le cœur hétérocyclique. Depuis la découverte à Oxford en 1948 de la première structure, les microccocines P1 et P2 extraites d'une souche de *micrococcus*, 79 nouvelles structures ont été isolées mais peu d'entre elles sont complètement caractérisées en confrontant les données spectrales du produit isolé et celles issues de la synthèse totale. Ainsi, une des dernières controverses dans la structure de la microccocine P1 a été complètement et récemment soulevée par l'équipe de Ciufolini.[7] La très grande majorité de ces molécules possèdent des propriétés antibiotiques remarquables notamment vis à vis des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques actuels tels que le *Staphylococcus Aureus* résistant à la méticilline (SARM). Mais ce sont leurs deux modes d'action originaux d'inhibition de la synthèse protéïque qui suscitent actuellement au sein de la communauté scientifique un très fort regain d'intérêt dans une perspective désormais urgente de développement de nouvelles thérapies antibiotiques humaine.[8]

- Les trois autres familles sont divisées selon un classement arbitraire des produits naturels en fonction du degré et des positions de substitution du noyau oxazole:

  - L'annulonine est la première molécule naturelle azolique 2,5-disubstituée simple isolée.[9] De nombreuses molécules possédant une structure 2,5-diaryloxazole ont ensuite été caractérisées telles que les phorbazoles A-D.[10] De façon générale, les squelettes 2,5-diarylazoliques possèdent des propriétés luminescentes de fluorescence et de scintillation remarquables. Cette particularité physique est actuellement très exploitée pour la détection d'interactions moléculaires, en particulier le diphényloxazole (DPO) est actuellement l'analogue le plus utilisé. Il est notamment le composé principal des cocktails de scintillation commerciaux.[11,12]

  - A ce jour, de très nombreuses molécules naturelles à motif oxazole 2,4-disubstitué ont été isolées et caractérisées, et notamment des produits naturels qui possèdent des

[6] (a) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev*. **2005**, *105*, 685; (b) Hughes, R. A.; Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 7930.
[7] Lefranc, D.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 4198.
[8] Martin, T. *Thèse de doctorat de Chimie Organique de l'INSA de Rouen*, **mars 2010**.
[9] Axelrod, B.; Belzile, J. R. *J. Org. Chem*. **1958**, *23*, 919.
[10] (a) Rudi, A.; Stein, Z.; Green, S; Goldberg, I.; Kashman, Y. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 2589; (b) Loughlin, W. A.; Muderawan, I. W; McCleary, M. A; Volter, K. E.; King, M. D. *Aust. J. Chem*. **1999**, *52*, 231.
[11] Ye, L.; Mosbach, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 2901.
[12] Clapham, B.; Sutherland, A. J. *Chem. Commun*. **2003**, 84.

enchaînements bis-oxazoliques, tels que les hennoxazoles A-D possédant des propriétés antivirales contre l'herpes.[13] Quelques composés comportants un enchaînement tris-oxazolique, tels que les ulapualides, ont été isolés.[14] Ces derniers possèdent la propriété d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses sanguines et sont étudiés pour lutter contre les leucémies. Par ailleurs, un macrocycle constitué uniquement de l'enchaînement de noyaux oxazoles et d'un noyau thiazoline connectés sur leurs positions 2 et 4, la télomestatine, a été isolé en 2001.[15] Son nom évoque sa remarquable propriété d'inhibition de la télomérase qui est une enzyme jouant un rôle fondamental dans le processus d'apoptose cellulaire. Or la télomérase étant surexprimée dans une grande majorité des tumeurs humaines, le télomère et la télomérase sont actuellement les nouvelles cibles dans les stratégies de lutte contre la prolifération des cellules cancéreuses.[16] Les études effectuées sur cette enzyme ont été récompensées l'année dernière par le prix Nobel de médecine.[17]

- Le diazonamide A est actuellement le seul représentant de la famille des produits naturels azoliques 2,4,5-trisubstitués.[18] Outre son intérêt en tant que challenge synthétique, il est également très étudié pour ses propriétés d'inhibition de la division cellulaire. En particulier, le diazonamide A est un inhibiteur de la polymérisation de la tubuline cytoplasmique.[19]

II. Analyse bibliographique de la synthèse oxazolique

Au regard de la diversité structurale qui est une source de nombreux défis synthétiques, et des propriétés biologiques remarquables brièvement exposées précédemment, les produits naturels azoliques suscitent un grand intérêt de la communauté des chimistes et des pharmacochimistes. En particulier, des efforts constants sont consentis pour le développement de voies générales et pratiques d'accès à ces molécules et les enjeux synthétiques reposent

[13] Smith, T. E.; Balskus, E. P. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1219.
[14] Panek, J. S.; Beresis, R. T. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 6496.
[15] (a) Shin-ya, K.; Wierzba, K.; Matsuo, K.-I.; Ohtani, T.; Yamada, Y.; Furihata, K.; Hayakawa, Y; Seto, H. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 1262; (b) Marson, C. M.; Saadi, M. *Org. Biomol. Chem*. **2006**, *4*, 3892.
[16] Gomez, D.; Paterski, R.; Lemarteleur, T.; Shin-ya, K.; Mergny, J.-L. Riou, J.-F. *J. Biol. Chem*. **2004**, *279*, 41487.
[17] Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider et Jack W. Szostak prix Nobel de médecine 2009; Blackburn, E. H.; Greider, C. W.; Szostak, J. W. *Nat. Med*. **2006**, *12*, 1133.
[18] (a) Moody, C. J.; Doyle, K. J.; Elliot, M. C.; Mowlem, T. J. *Pure & Appl. Chem*. **1994**, *66*, 2107; (b) Jeong, S.; Chen, X., Harran, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8640; (c) Lachia, M.; Moody, C. J. *Nat. Prod. Rep*. **2008**, *25*, 227.
[19] Cruz-Monserrate, Z.; Vervoort, H. C.; Bai, R.; Newman, D. J.; Howell, S. B.; Los, G.; Mullaney, J. T.; Williams, M. D.; Pettit, G. R.; Fenical, W.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol*. **2003**, *63*, 1273.

pour une grande part sur le développement de nouvelles méthodes de préparation d'azoles fonctionnalisés à souhait sur ses trois positions. C'est dans ce contexte que de nombreuses méthodes de préparations d'azoles substitués sont régulièrement proposées dans la littérature selon les deux principales stratégies de la synthèse hétérocyclique, la construction de l'hétérocycle à partir d'un précurseur pré-fonctionnalisé ou la fonctionnalisation postérieure d'azoles simples et facile d'accès (schéma 3).[20]

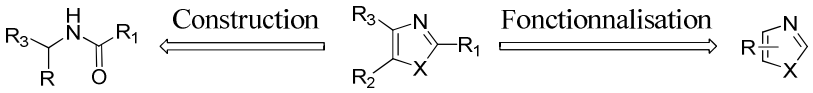


Schéma 3: Réactions permettant l'accès aux oxazoles fonctionnalisés

1) Synthèse d'oxazoles fonctionnalisés par des réactions de cyclocondensation

La méthode synthétique la plus fréquemment utilisée pour accéder aux oxazoles fonctionnalisés repose sur la construction du noyau oxazole via des réactions de condensations intramoléculaires principalement de systèmes *β*-cétoamide, *β*-hydroxyamide, ou encore *β*-cétoisonitrile. Cette stratégie est dite biomimétique par analogie avec le processus biosynthétique de formation des noyaux oxazoles exposé dans le schéma 1.

1.1) Construction générale d'oxazoles poly-fonctionnalisés par condensation intramoléculaire de systèmes β-cétoamides

La réaction de Robinson-Gabriel est l'une des plus anciennes méthodes de préparation d'oxazoles 2,5-disubstitués et 2,4,5-trisubstitués (schéma 4).[21] Elle consiste en la déshydratation d'un système *β*-cétoamide à l'aide d'acide sulfurique concentré.

[20] Palmer, D. C.; Venkatraman, S. *Oxazoles: Synthesis, Reactivity and Spectroscopy Part A*, Wiley, Hoboken, **2003**.
[21] (a) Robinson, R. *J. Chem. Soc*. **1909**, *95*, 2167; (b) Gabriel, S. *Chem. Ber*. **1910**, *43*, 134; (c) Gabriel, S. *Chem. Ber*. **1910**, *43*, 1283.

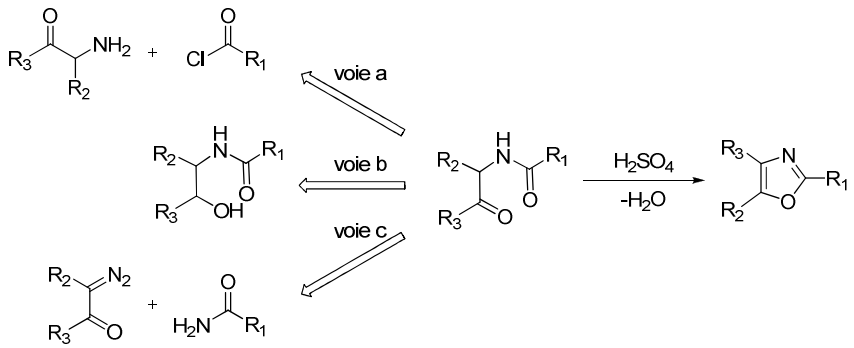


Schéma 4: Construction d'oxazoles fonctionnalisés par condensation de système *β*-cétoamides

Sur la base de ce principe réactionnel, la diversité fonctionnelle repose d'une part sur la préparation des précurseurs *β*-cétoamides. Ainsi, plusieurs méthodes ont été proposées. Les deux techniques les plus classiques consistent en la condensation d'une *β*-cétoamine sur un chlorure d'acide (schéma 4, voie a) et l'oxydation d'un dipeptide contenant une sérine ou une thréonine (schéma 4, voie b). Une troisième méthode repose sur l'insertion directe d'un métallocarbène dans la liaison N-H de l'amide (schéma 4, voie c). Pour assurer les étapes clés de cyclodéshydratation des systèmes *β*-cétoamides variés, plusieurs agents tels que trichlorure de phosphoryle,[22] le chlorure de thionyle,[23] l'acide *p*-toluène sulfonique,[24] le pentoxyde de phosphore,[25] l'acide polyphosphorique[26] ou encore l'anhydride trifluoroacétique[27] ont été utilisés.

Ces différentes méthodes de synthèse oxazolique ont été largement utilisées en synthèse totale et nous avons choisi de présenter ici quelques exemples qui illustrent la grande variété des agents de déshydratation utilisés.

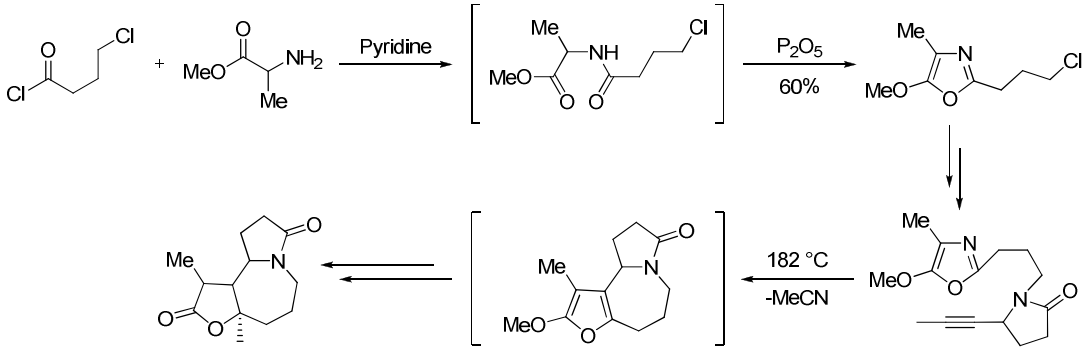


Schéma 5: Synthèse de Jacobi du stémoamide

[22] Brossi, A.; Wenis, E. *J. Heterocycl. Chem*. **1965**, *2*, 310.
[23] (a) Litak, P. T.; Kauffman, J. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 457; (b) Reck, S.; Friedrichsen, W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7680.
[24] (a) Parsons, R. L.; Heathcock, C. H. *Synlett* **1996**, 1168; (b) Nakahara, Y.; Fujita, A.; Beppu, K.; Ogawa, T.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6465.
[25] Jacobi, P. A.; Kaczmarek, C. S. R.; Udodong, U. E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5475.
[26] Brunner, H.; Olschewski, G.; Nuber, B. *Synthesis* **1999**, 429.
[27] Lipshutz, B. H.; Huff, B. E.; McCarthy, K. E.; Mukkarram, S. M. J.; Siahann, T. J.; Vaccaro, W. D.; Webb, H.; Falick, A. M.; Miller, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7032.

A titre d'exemple, les deux précurseurs *β*-cétoamides obtenus par une réaction de Schotten-Baumann pour la préparation des précurseurs d'accès à la stémoamide[28] (schéma 5) et au phorbazole[10b] (schéma 6) proposés par Jacobi et Loughlin, ont été fermés par emploi de P_2O_5 et de $POCl_3$ respectivement. En outre, Loughlin précise que ni l'acide sulfurique ni le chlorure de thionyle n'avaient permis de réaliser cette opération.

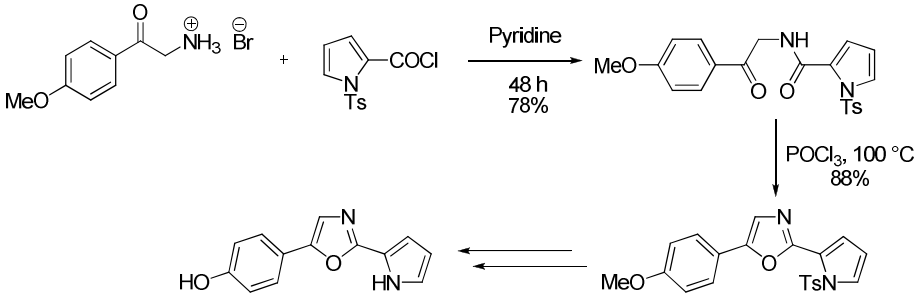


Schéma 6: Synthèse du squelette des phobazoles décrite par Loughlin

Wipf a proposé l'utilisation spécifique de triphénylphosphine en présence d'iode et de triéthylamine pour la cyclodéshydratation de systèmes *α*-carboxy-*β*-cétoamides issus de l'oxydation ménagée de la sérine préalablement couplée à un acide (schéma 4, voie b).[29]

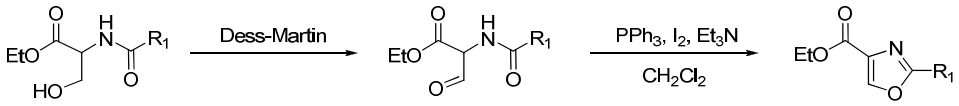


Schéma 7: Synthèse de Wipf d'oxazole-4-carboxylates substitués en position 2

Cette séquence réactionnelle permet l'accès aux systèmes oxazole-4-carboxylates qui sont présents dans de nombreux produits naturels oxazoliques (schéma 7). Une des applications les plus intéressantes de cette méthodologie proposée par Wipf, consiste en la formation de l'unité structurelle principale bis-oxazole-4-carboxylate de la muscoride A (schéma 8).[30]

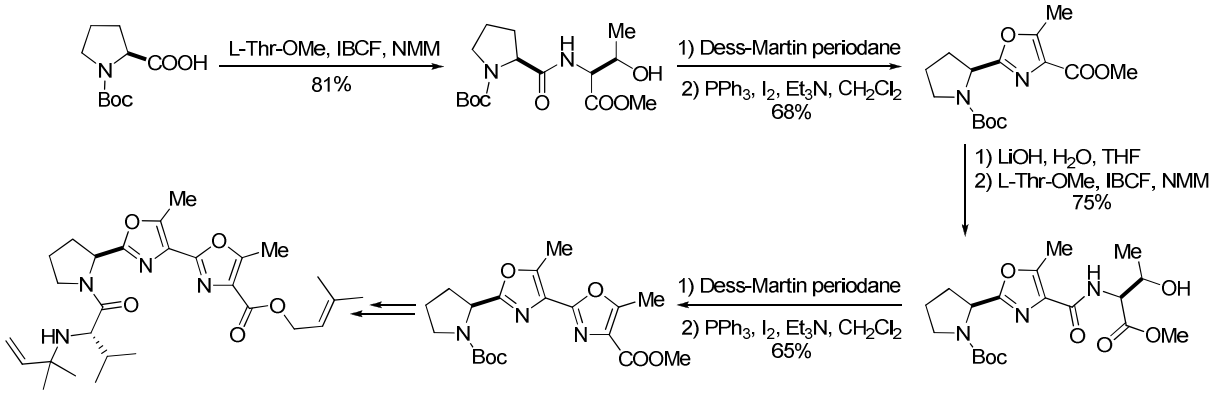


Schéma 8: Synthèse du muscoride A développée par Wipf

[28] Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 3409.
[29] Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 3604.
[30] Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 6517.

Moody a également exploité la même procédure de cyclodéshydratation pour la construction du squelette de la martefragine A (schéma 9) mais cette fois, le précurseur *β*-cétoamide pré-fonctionnalisé a été préparé par une réaction d'insertion de carbène catalysée par le rhodium d'un diazomalonate dans la liaison N-H de la fonction amide (schéma 4, voie c).[31,32] Cette technique a initialement été développé par Helquist par réaction d'un diazomalonate sur un nitrile en présence de rhodium pour accéder aux oxazoles fonctionnalisés sur les positions 2, 4 et 5 en une seule étape.[33]

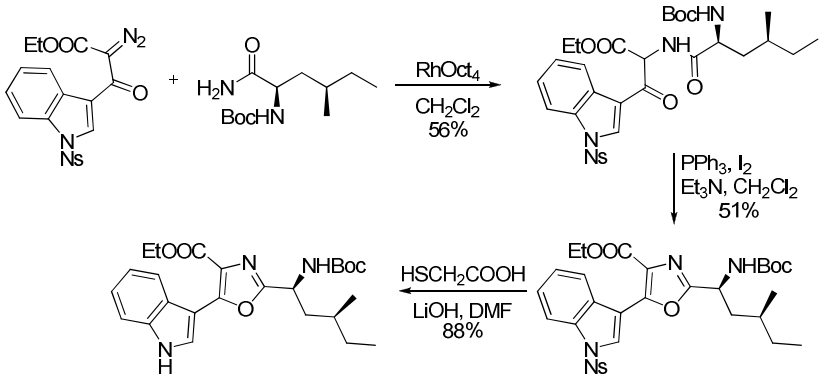


Schéma 9: Synthèse de Moody d'un précurseur potentiel de la martefragine A

1.2) Construction générale d'oxazoles par formation d'une oxazoline suivie d'une étape d'oxydation

Une séquence classique de préparation du noyau oxazole repose sur la formation préalable d'une oxazoline qui est ensuite oxydée. Les oxazolines ont été éssentiellement préparées par une réaction de cyclodéshydratation d'un motif *β*-hydroxyamide d'un dipeptide. Les deux agents de condensation les plus utilisés sont le *N*-(triéthylammoniosulfonyl)carbamate de méthyle, appelé le réactif de Burgess,[34] et le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST).[35] De nombreux systèmes d'oxydation tels que le bromure de cuivre (II) en présence de diazabicycloundécène (DBU) et d'hexaméthylphosphoramide, ou le bromotrichlorométhane

[31] Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5840.
[32] (a) Bagley, M. C.; Buck, R. T.; Hind, S. L.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *1*, 591; (b) Shi, B.; Blake, A. J.; Campbell, I. B.; Judkins, B. D.; Moody, C. J. *Chem. Commun*. **2009**, 3291.
[33] (a) Connell, R.; Scavo, F.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5559; (b) Connell, R. D.; Tebbe, M.; Gangloff, A. R.; Helquist, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5445.
[34] (a) Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26; (b) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975.
[35] Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165.

en présence de DBU, ont été proposés pour l'étape clé d'oxydation du noyau oxazoline (schéma 10).[36]

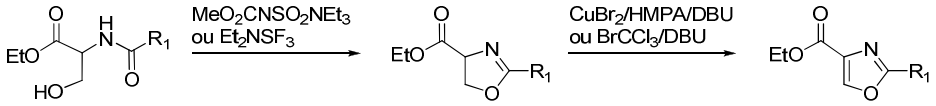


Schéma 10: Principe général de la synthèse d'oxazoles par condensation d'oxazoline suivie d'une étape d'oxydation

Cette séquence analogue à la voie biomimétique, est particulièrement adaptée à la préparation d'oxazoles dipeptides. Ces derniers ont été ainsi obtenus par une réaction de cyclodéshydratation d'un dipeptide issu du couplage de la sérine avec un second acide aminé judicieusement choisi. La synthèse de Meyers du bistratamide C, constitué de trois unités dipeptides azoliques, constitue une remarquable application de cette stratégie (schéma 11).[4]

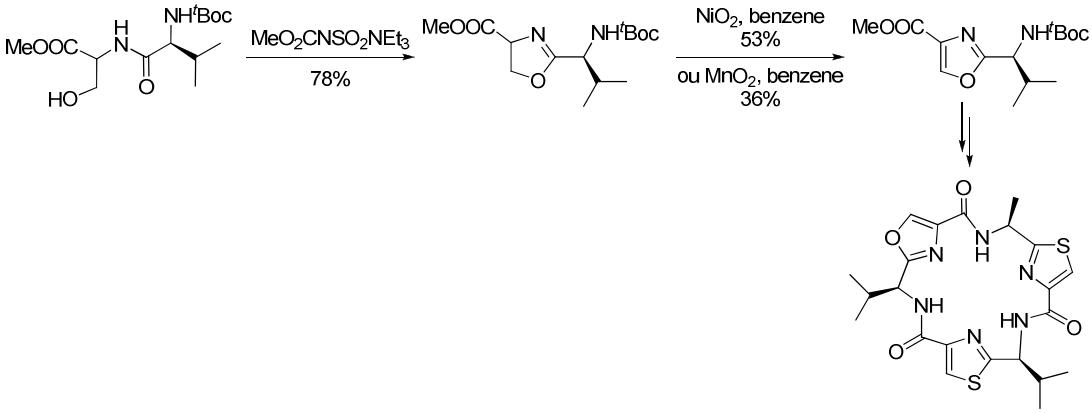


Schéma 11: Synthèse de Meyers du bistatramide C

Cette séquence réactionnelle a également été utilisée pour la préparation d'oxazoles 2,4-disubstitués comme en particulier l'accès aux systèmes oxazole-4-carboxylates substitués en position 2. A titre d'exemple, l'équipe de Williams a proposé d'employer cette méthodologie en cascade pour la construction de l'unité structurelle bis-oxazolique de l'hennoxazole A (schéma 12).[37]

[36] (a) Barrish, J. C.; Singh, J.; Spergel, S. H., Han, W.-C.; Kissick, T. P.; Kronenthal, D. R.; Mueller, R. H. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 4494; (b) Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y.-G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 331.
[37] Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924.

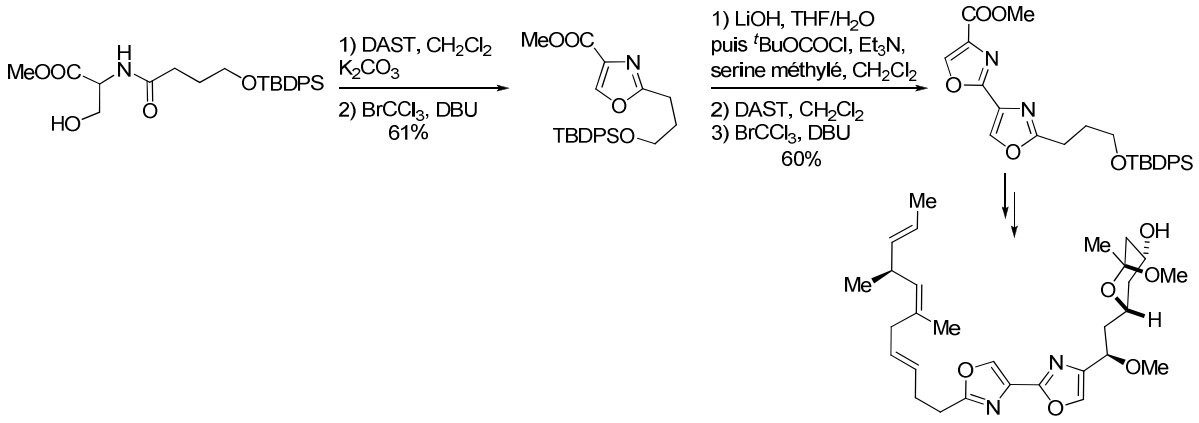


Schéma 12: Synthèse de Williams du hennoxazole A

1.3) Synthèse de Hantzsch d'oxazoles et réactions apparentées

La synthèse de Hantzsch consiste en la condensation d'un amide avec le bromopyruvate d'éthyle suivi d'un traitement à l'anhydride trifluoroacétique qui provoque une réaction de cyclocondensation conduisant au noyau oxazole (schéma 13).[38]

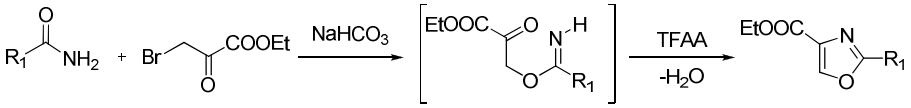


Schéma 13: Synthèse de Hantzsch d'oxazoles

Cette méthode permet un accès direct aux oxazole-4-carboxylates substitués en position 2. Un exemple remarquable d'application en synthèse totale est la construction rapide des systèmes 2,4-tris-oxazoliques de l'ulapolide A[39] et du mycalolide A,[40] reporté par l'équipe de Panek. L'opération décrite dans le schéma 14 est réitérée trois fois en modulant à chaque étape la fonction ester en fonction amide.

[38] Liu, P.; Celatka, C. A.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 5445.
[39] Panek, J. S; Beresis, R. T. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 6496.
[40] Liu, P.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 1235.

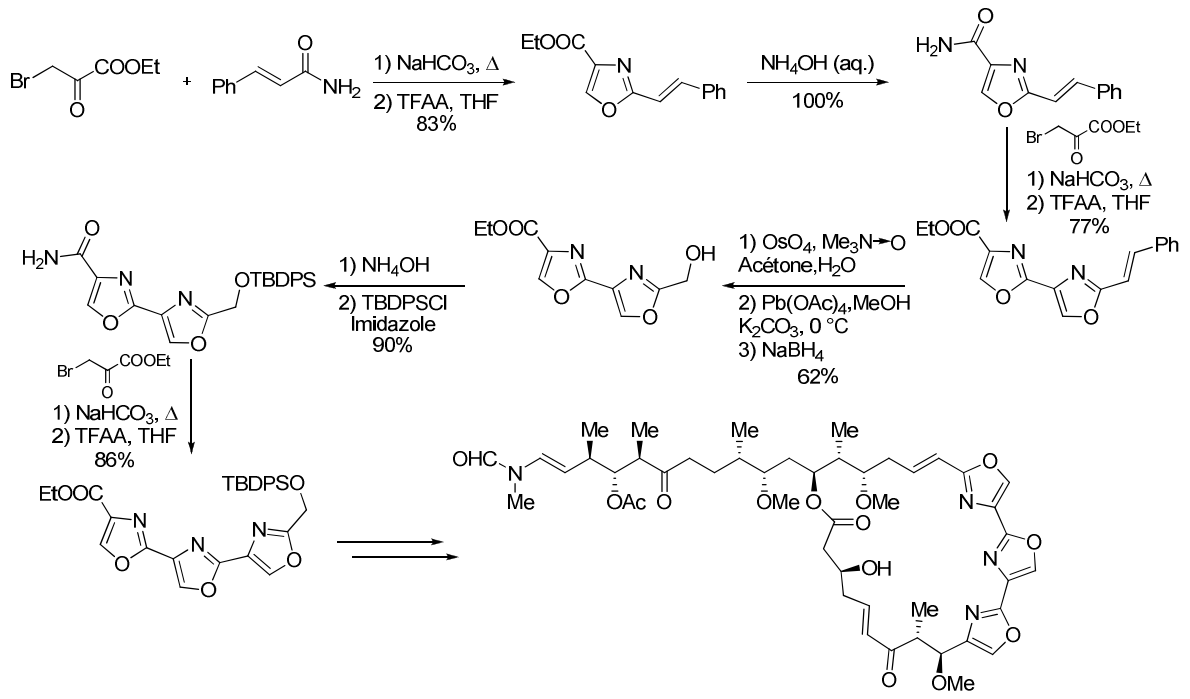


Schéma 14: Synthèse de Panek du mycalolide A

D'autres extensions de cette réaction ont été proposées. En particulier, le déplacement de la fonction triflate par une fonction nitrile suivi d'une fermeture spontanée du *β*-cétonitrilium permet également l'accès au noyau oxazole (schéma 15).[41]

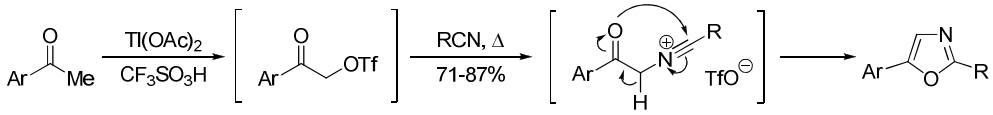


Schéma 15: Synthèse de Lee de 2-alkyl-5-aryloxazoles

1.4) Synthèse d'oxazoles par cyclocondensation de systèmes α-hydroxyméthyl-isonitrile ou de β-cétoisonitrile

Schöllkopf et van Leusen ont proposé la première méthode générale d'accès aux oxazoles 5-fonctionnalisés à partir de *p*-tolylméthylisonitrile (TosMIC) qui est engagé dans une réaction de formylation (schéma 16).[42]

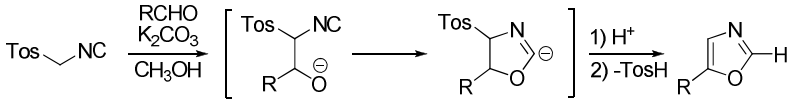


Schéma 16: Principe général de la synthèse d'oxazoles avec le réactif TosMIC

[41] Lee, J. C.; Hong, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8959.
[42] (a) Schöllkopf , U.; Gerhart, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 805; (b) Van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2369.

La condensation intramoléculaire de l'hydroxylate sur la fonction isonitrile conduit à l'oxazoline, et l'oxazole est obtenu par une réaction d'élimination du groupement tosyle par traitement acide. La fonctionnalisation en position 5 dépend de la nature de l'aldéhyde. Ce principe réactionnel a été étendu très récemment par Taylor en utilisant de glyoxylate d'éthyle pour la préparation des systèmes oxazole-5-carboxylates.[43]

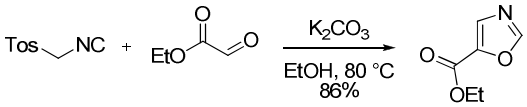


Schéma 17: Synthèse d'oxazoles substitués en position 5

Ley et son groupe ont judicieusement utilisé cette méthode pour obtenir l'unité 5-hydroxyméthyloxazole du bengazole A (schéma 18).[44] Le second noyau oxazole est formé par application de la procédure biomimétique développée par Wipf (schéma 7).

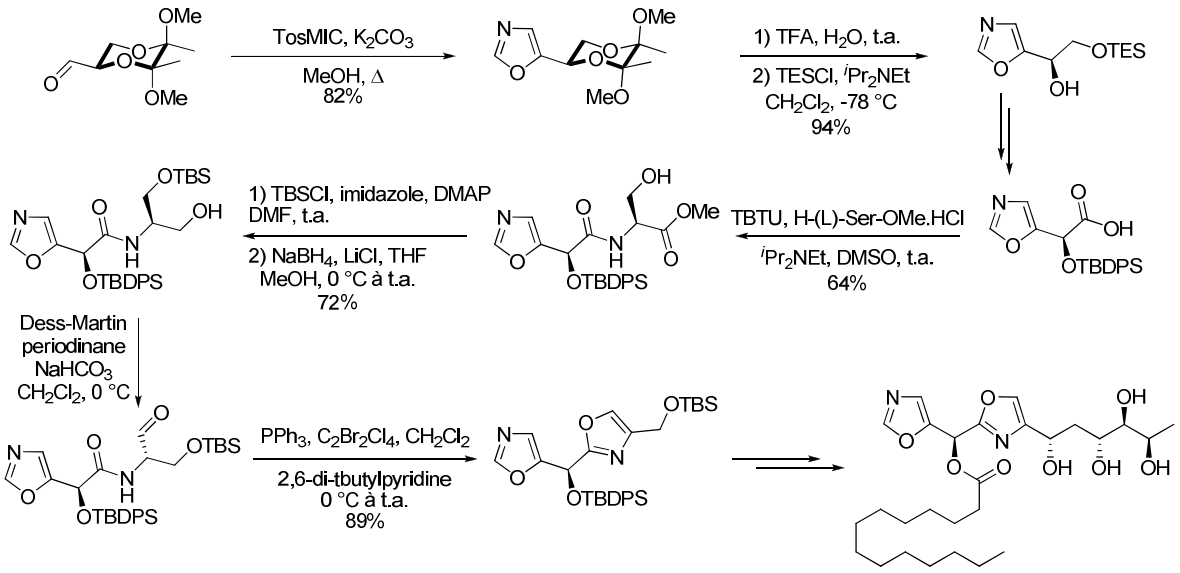


Schéma 18: Synthèse du bengazole A développée par Ley

Schöllkopf et son équipe ont également réalisé la première préparation d'oxazole-4-carboxylates substitués en position 5 par une réaction de cyclisation spontanée d'un système *β*-cétoisonitrile obtenu par condensation d'isocyanoacétate d'éthyle avec un chlorure d'acide en présence de *tert*-butylate de potassium.[45] Cette réaction a ensuite été modifiée par Molinski pour la préparation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle en réalisant cette fois la formylation

[43] Webb, M. R.; Addie, M. S.; Crawford, C. M.; Dale, J. W.; Franci, X.; Pizzonero, M.; Donald, C.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4778.
[44] Bull, J. A.; Balskus, E. P.; Hora, R. A. J.; Langner, M.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 6714.
[45] Schröder, R.; Schöllkopf , U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533.

de l'isocyanoacétate d'éthyle par réaction de carbonyldiimidazole en présence de triéthylamine (schéma 19).[46]

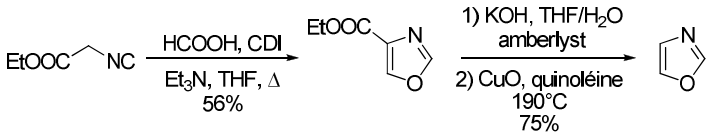


Schéma 19: Synthèse d'oxazole nu utilisant un précurseur isonitrile

Cette réaction constitue une voie d'accès à l'oxazole nu en ajoutant une séquence d'hydrolyse et de décarboxylation réalisée à haute température en présence d'oxyde de cuivre(II) et de quinoléine.

En 2002, Zhu et son équipe ont proposé une première extension des méthodes précédemment développées pour la préparation d'un précurseur pyrrolopyridinone (schéma 20).[47]

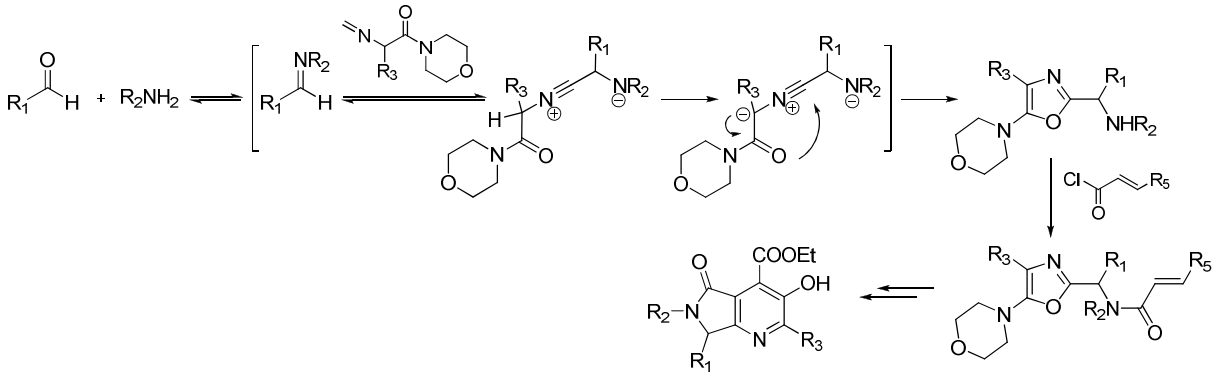


Schéma 20: Synthèse de Zhu de pyrrolopyridines à partir de 5-aminooxazoles

De façon originale, le système clé α-amidoisonitrilium est obtenu par l'addition nucléophile d'un α-amidoisonitrile sur une imine permettant simultanément l'activation de l'isonitrile et de l'aminométhylation de la position 2 du noyau oxazole qui est l'élément clé de la partie pyrrolidone de la cible.

1.5) Formation d'oxazoles fonctionnalisés par condensation d'amides propargyliques

Une méthode particulièrement expéditive de construction d'oxazoles poly-fonctionnalisés repose sur une réaction de cyclocondensation d'un amide propargylique (schéma 21).

[46] Shafer, C. M.; Molinski, T. F. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1167.
[47] Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 2560.

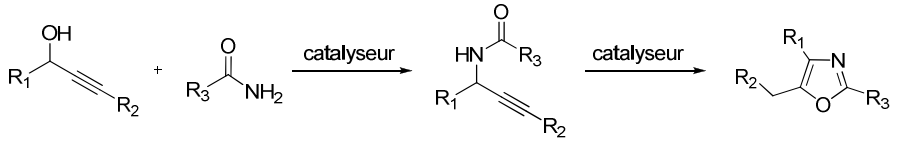


Schéma 21: Principe général de la formation d'oxazole par condensation d'amides propargyliques

Le premier exemple de cette réaction a été développé en 1966 à l'aide d'une catalyse à l'acide sulfurique.[48] Par la suite, des réactions catalysées par des bases[49] ou par des métaux[50] ont été développées. Nishibayashi et Uemura ont notamment réalisé la synthèse d'oxazoles substitués en utilisant des réactions séquentielles catalysées par le ruthénium et l'or (schéma 22).[51]

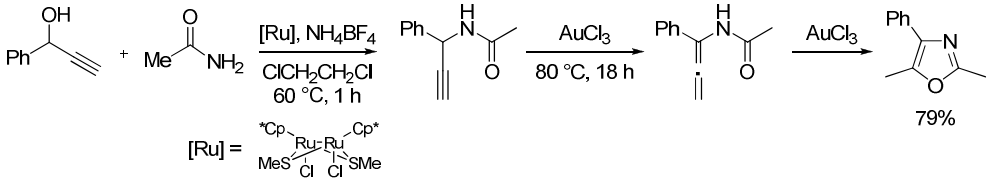


Schéma 22: Synthèse de 2-aryl-5-méthyloxazole par cyclocondensation d'amide propargylique sous catalyse basique

Lors de cette réaction, l'amide propargylique est obtenu par une réaction de substitution de l'alcool propargylique par un acétamide catalysée par $[Cp^{*}RuCl(SMe)]_2$, et l'amide propargylique subit une réaction de cyclisation intramoléculaire catalysée par le trichlorure d'or conduisant à un oxazole 2,4,5-trisubstitué.

Cette méthode permet également d'accéder aux oxazole-4-carboxylates méthylés en position 5 présents dans les produits naturels. En particulier, Ciufolini a proposé en 2003 une synthèse rapide du muscoride A en réalisant une première unité oxazolyl-4-carboxylate méthylée en position 5 (schéma 23).[52] Pour cela, l'aminoacide α-chloré a tout d'abord été préparé puis la fonction acétylène a été installée par une réaction de substitution nucléophile d'un alcynure d'aluminium. Enfin, le traitement par l'hydroxyde de lithium aqueux a permis de réaliser à la fois la cyclisation, l'hydrolyse de l'ester et la désilylation conduisant à l'acide oxazole-4-carboxylique. La seconde unité a été préparée de la même manière après aménagement fonctionnelle de la fonction acide en système α-chloroaminoester.

---

[48] Schulte, K.; Reisch, J.; Sommer, M. *Arch. Pharm*. **1966**, *299*, 107.
[49] (a) Bogentoft, C.; Ericsson, O.; Stenberg, P.; Danielson, B. *Tetrahedron Lett*. **1969**, 4745; (b) Nillson, B. M.; Hacksell, U. *J. Heterocycl. Chem*. **1989**, *26*, 269.
[50] (a) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Cascia, L.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 2501; (b) Kumar, M. P.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 4951.
[51] Milton, M. D.; Inada, Y.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Chem. Commun*. **2004**, 2712.
[52] Coqueron, P.-Y.; Didier, C.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1411.

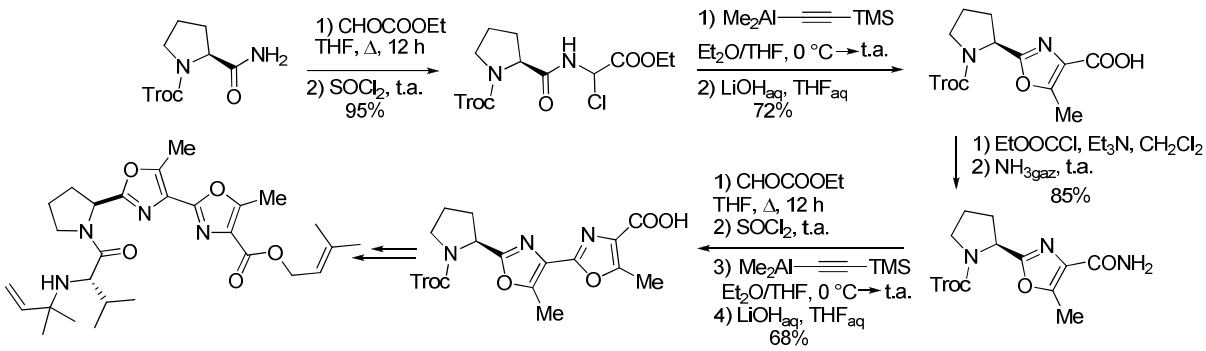


Schéma 23: Synthèse du muscoride A développée par Ciufolini

Récemment, Zhan a également décrit une réaction tandem de propargylation/ cycloisomérisation, à partir d'alcools propargyliques et d'amides, catalysée simplement par l'acide *p*-toluène sulfonique pour la construction d'oxazoles 2,4,5-trisubstitués (schéma 24).[53]

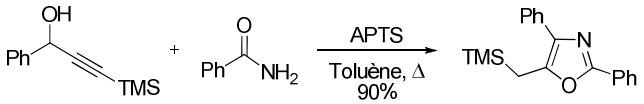


Schéma 24: Synthèse d'oxazoles 2,4,5-trisubstitués à partir d'alcool propargylique catalysée par l'APTS

2) Fonctionnalisation oxazolique de la liaison C-H par activation électrophile et métallique

2.1) Contexte général de la fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques

Le développement de méthodes de fonctionnalisation d'(hétéro)aromatiques suscite depuis plus de 50 ans un très large intérêt pour la synthèse de produits naturels, pour la chimie pharmaceutique et la chimie des matériaux.

Les principaux modes de fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques actuellement utilisés sont regroupés très schématiquement dans le schéma 25. Ils reposent principalement sur deux modes d'activation principaux:

- L'activation électrophile qui regroupe les processus de fonctionnalisation par des réactions de substitution électrophile et nucléophile aromatiques (S_EAr et S_NAr) et les réactions d'addition nucléophile suivie d'une étape de réoxydation appelées substitution nucléophile d'hydrogène (S_NH).

[53] Pan, Y.-M.; Zheng, F.-J.; Lin, H.-X.; Zhan, Z.-P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3148.

- L'activation métallique stœchiométrique, lorsqu'un intermédiaire (hétéro)arylmétal est généré en quantité stœchiométrique, ou catalytique, lorsque la réaction est activée par un métal de transition utilisé en quantité catalytique.

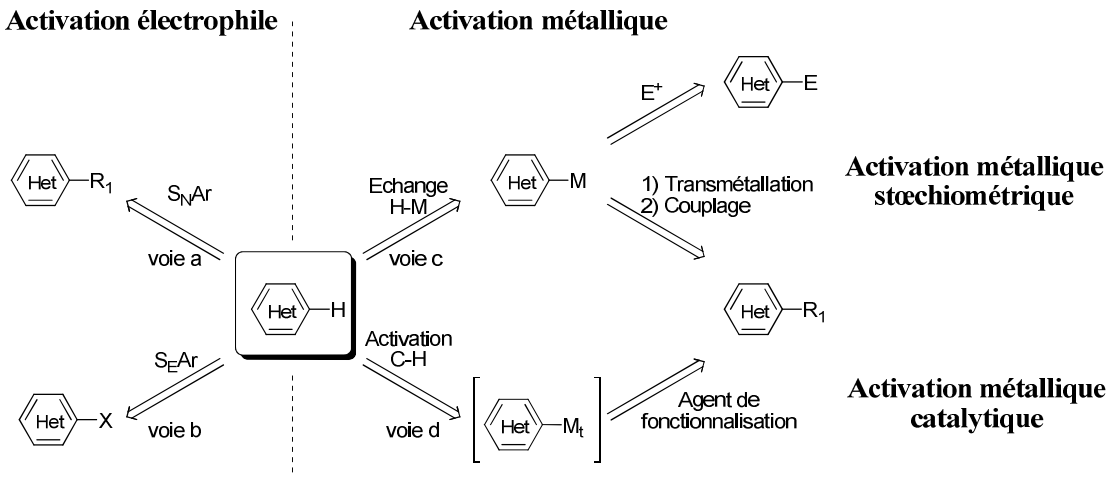


Schéma 25: Principales voies de fonctionnalisation d'(hétéro)aromatiques

➢ Fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques par activation électrophile (schéma 25, voie a et b)

La fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques par activation électrophile consiste essentiellement en l'exploitation d'une part des propriétés nucléophiles d'(hétéro)aromatiques "excédentaires" en électrons (i.e. les hétérocycles intrinsèquement π-excédentaires tels que le furane, le thiophène, l'oxazole, la thiazole et l'indole mais également plus généralement les (hétéro)aromatiques porteurs de groupements donneur d'électrons) et réactifs vis-à-vis d'espèces fortement électrophiles (i.e. réactions d'halogénation, d'alkylation, acylation, nitration, sulfonation,… et plus récemment des réactions d'addition de Michaël organocatalysées).[54] La seconde voie de fonctionnalisation par activation électrophile repose sur l'utilisation des propriétés intrinsèques électrophiles des hétérocycles "déficitaires" en électrons susceptibles de subir des attaques nucléophiles d'espèces organométalliques fortement nucléophiles (i.e. réactions d'addition suivie d'une étape de réoxydation appelée

[54] (a) Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry: Electrophilic Substitution of Heterocycles Quantitative Aspects*, Academic Press, vol. 47, **1990**; (b) Paras, N. A.; MacMillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 4370; (c) Katritzky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Majumder, S.; Akhmedova, R. G.; Akhmedov, N. G.; Vakulenko, A. V. *Arkivoc* **2005**, *(iii)*, 179; (d) Saracoglu, N. *Top. Heterocycl. Chem*. **2007**, *11*, 1; (e) Katritzky, A. R.; Kim, M. S.; Fedoseyenko, D.; Widyan, K.; Siskin, M.; Francisco, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1111.

substitution nucléophile d'hydrogène (S_NH)).[55] Quelques illustrations de ces deux voies principales de fonctionnalisation hétérocyclique par activation électrophile apparaissent dans le schéma 26.

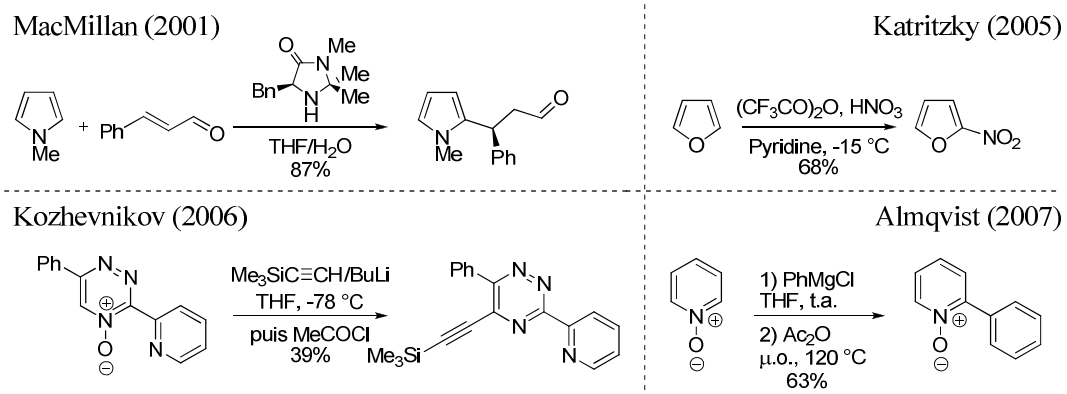


Schéma 26: Exemples de fonctionnalisation d'hétérocycles par activation électrophile

- Fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques par activation métallique stœchiométrique (schéma 25, voie c)

La fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques par formation d'un intermédiaire (hétéro)arylmétal en quantité stœchiométrique a été très étudiée principalement pour s'affranchir des limitations de la fonctionnalisation par activation électrophile étroitement dépendante des propriétés électroniques de l'(hétéro)aromatique considéré qui imposent non seulement un seuil de réactivité mais également la régiosélectivité de la fonctionnalisation (schéma 25, voie c).[56]

Dans ce contexte, la préparation d'(hétéro)aryllithiens[57] et magnésiens[58] a été très largement développée, principalement par déprotonation à l'aide de bases fortes (i.e. alkyllithiums, amidure de lithium, grignard), souvent assistées et dirigées par un groupement préinstallé (i.e.

[55] (a) Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Prokhorov, A. M.; Ustinova, M. M.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Aleksandrov, G. G.; König, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 869; (b) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun*. **2007**, *17*, 249; (c) Andersson, H.; Almquist, F.; Olsson, R. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1335.
[56] (a) Zifcsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991; (b) Kotschy, A.; Timári, G. *Heterocycles from transition metal catalysis*, Springer, Netherlands, p. 97, **2005**.
[57] (a) Marsais, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2009; (b) Snieckus, V. *Chem. Rev*. **1990**, *90*, 879; (c) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry, vol. 23, **2002**; (d) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255; (e) Schlosser, M.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev*. **2007**, *36*, 1161.
[58] (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 4302; (b) Ila, H.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Chem. Lett*. **2006**, *35*, 2.

groupement ortho-directeur),[59] ou par des réactions d'échange halogène-métal à partir d'(hétéro)aromatiques préhalogénés. L'utilisation d'hétéroarylithiens et magnésiens a longtemps été privilégiée en raison de leur très bonne nucléophilie et de leur grande modularité chimique conduisant notamment via une réaction de transmétallation à une gamme variée d'(hétéro)arylmétalliques (boronique, stannane, zincique,…) exploitables dans les réactions de couplages croisés (Suzuki-Miyaura, Stille et Negishi,…) développées dès la fin des années 1960. Depuis, le développement concomitant de ces deux techniques (lithiation régiodirigée et réactions de couplages croisés) a véritablement révolutionné la fonctionnalisation hétéroaromatique. Ainsi, la fréquence d'utilisation et leur développement à une très large gamme d'(hétéro)aromatiques ont placé cette technique comme la méthode de choix actuelle de fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques.[60] Quelques exemples de ces méthodologies en série pyridinique développées au sein du laboratoire et par l'équipe de Snieckus apparaissent dans le schéma 27.[61,62]

[59] (a) Gros, P.; Younès-Millot, C.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 303; (b) Bonneau, A.-L.; Robert, N.; Hoarau, C.; Baudoin, O.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem*. **2007**, *5*, 175; (c) Robert, N.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Célanire, S.; Marsais, F. *Arkivoc*, **2008**, *(vii)*, 92.
[60] (a) De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.,Wiley-VCH, **2004**; (b) Schnürch, M.; Flasik, R.; Khan, A. F.; Spina, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 3283.
[61] (a) Marsais, F.; Breant, P.; Ginguene, A.; Queguiner, G. *J. Organomet. Chem*. **1981**, *216*, 139; (b) Robert, N.; Bonneau, A.-L.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 6071.
[62] Alessi, M.; Larkin, A. L.; Ogilvie, K. A.; Green, L. A.; Lai, S.; Lopez, S.; Snieckus, V. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 1588.

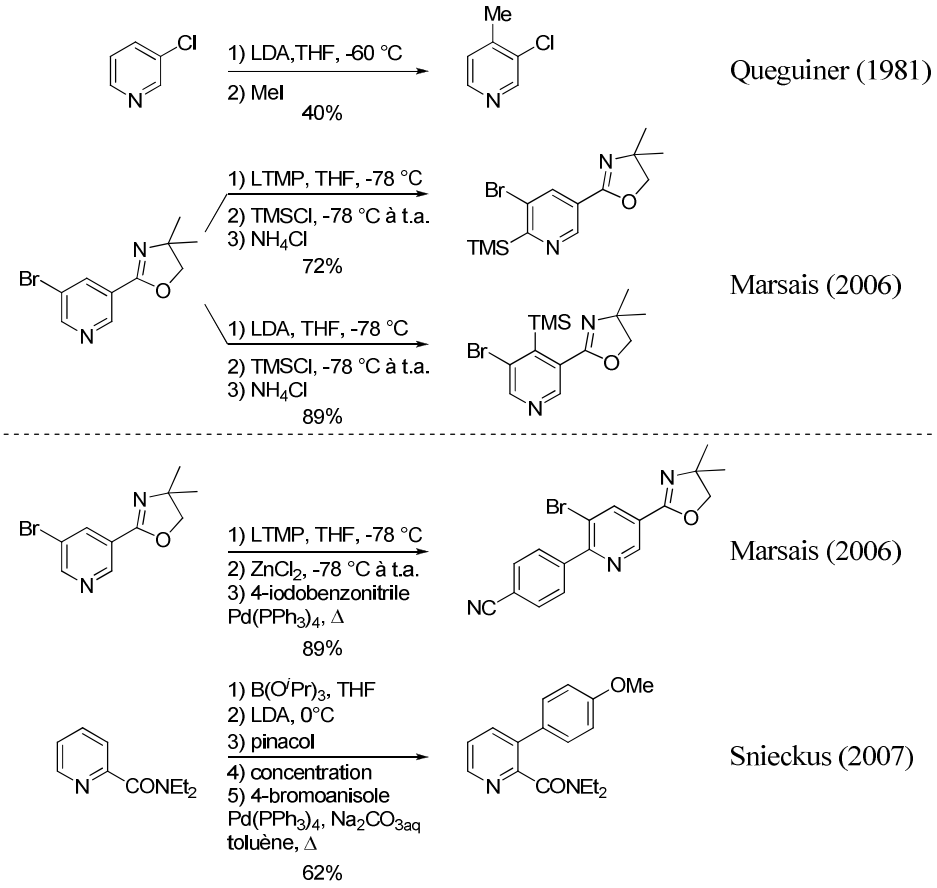


Schéma 27: Exemples de fonctionnalisation directe d'hétérocycles selon une séquence de déprotonation-transmétallation/couplage

Une analyse bibliographique approfondie révèle que les axes de progrès actuels de cette technique résident dans la préparation de nouveaux complexes hétéroaryllithiens (i.e. utilisation d'agents complexants stabilisants ($TMSCH_2Li$-LiDMAE)),[63] ou de nouvelles espèces (hétéro)arylmétaux tels que les complexes ates (magnésiate,[64] zincate,[65] cadmate,[66]...) qui sont plus stables que les (hétéro)aryllithiens "traditionnels" et qui peuvent donc être générés par déprotonation ou échange halogène-métal à des températures proches de

[63] (a) Doudouh, A.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Woltermann, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6166; (b) Doudouh, A.; Woltermann, C.; Gros, P. C. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 4978.

[64] Exemples d'utilisation de magnésiates: (a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481; (b) Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6697; (c) Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7873; (d) Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4779.

[65] Exemples d'utilisation de zincates: (a) Uchiyama, M.; Miyoshi, T.; Kajihara, Y.; Sakamoto, T.; Otani, Y.; Ohwada, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 8514; (b) Seggio, A.; Lannou, M.-I.; Chevallier, F.; Nobuto, D.; Uchiyama, M.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9982; (c) L'Hergoual'ch, J.-M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 177.

[66] Exemples d'utilisation de cadmates: (a) L'Hergoual'ch, J.-M.; Bentabed-Ababsa, G.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Uchiyama, M.; Derbour, A.; Mongin, F. *Chem. Commun*. **2008**, 5375; (b) Bentabed-Ababsa, G.; Blanco, F.; Derdour, A.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéginer, G.; Ballesteros, R.; Abarca, B. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 163.

l'ambiante.[67] Quelques exemples de développement méthodologiques apparaissent dans le schéma 28.

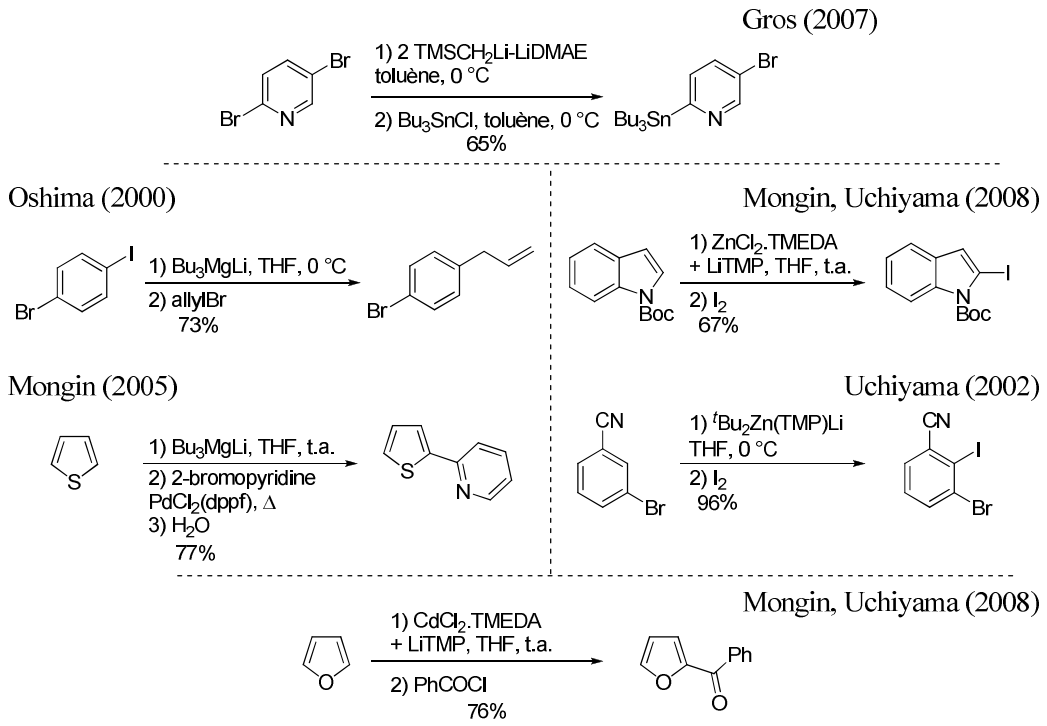


Schéma 28: Exemples de fonctionnalisation d'hétérocycles via la génération de nouveaux complexes hétéroarylmétaux

- Fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques par activation métallique catalytique (schéma 25, voie d)

Bien que les premières réactions de fonctionnalisation directe d'aromatiques et d'hétéroaromatiques par activation métallique catalytique à l'aide de métaux de transition ont été proposées dès le début des années 1970 (i.e. les réactions pallado-catalysées de vinylation directe d'aromatiques de type Fujiwara-Moritani (1967),[68] d'hydroarylation d'alcènes en série phénolique (1986)[69] et les premiers exemples d'hétéroarylation d'Ohta d'une large gamme d'azoles (1989)[70]), cette technique de fonctionnalisation d'(hétéro)aromatiques est en plein essor depuis ces dix dernières années comme en témoigne par exemple le nombre de

[67] Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 3802.
[68] (a) Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *12*, 1119; (b) Fujiwara, Y.; Asano, R.; Moritani, I.; Teranishi, S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1681; (c) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633.
[69] Lewis, L. N.; Smith, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728.
[70] (a) Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477; (b) Aoyagi,Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honna, R.; Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles*, **1992**, *33*, 257.

publications rassemblées dans de nombreuses de revues.[71] L'objectif principal de cette technique est de s'affranchir de la préparation stœchiométrique des intermédiaires (hétéro)arylmétaux employés dans les méthodes de fonctionnalisation "traditionelles" exposées brièvement précédemment. En outre la génération catalytique d'espèces (hétéro)arylmétaux beaucoup plus "molles" permet de travailler dans des conditions opératoires moins drastiques et de préserver les fonctions sensibles aux attaques nucléophiles et protiques (amide, amine, alcool,…).

Actuellement, trois grandes stratégies de fonctionnalisation directe d'hétéroaromatiques catalysée par les métaux de transition sont étudiées et exposées dans le schéma 29.

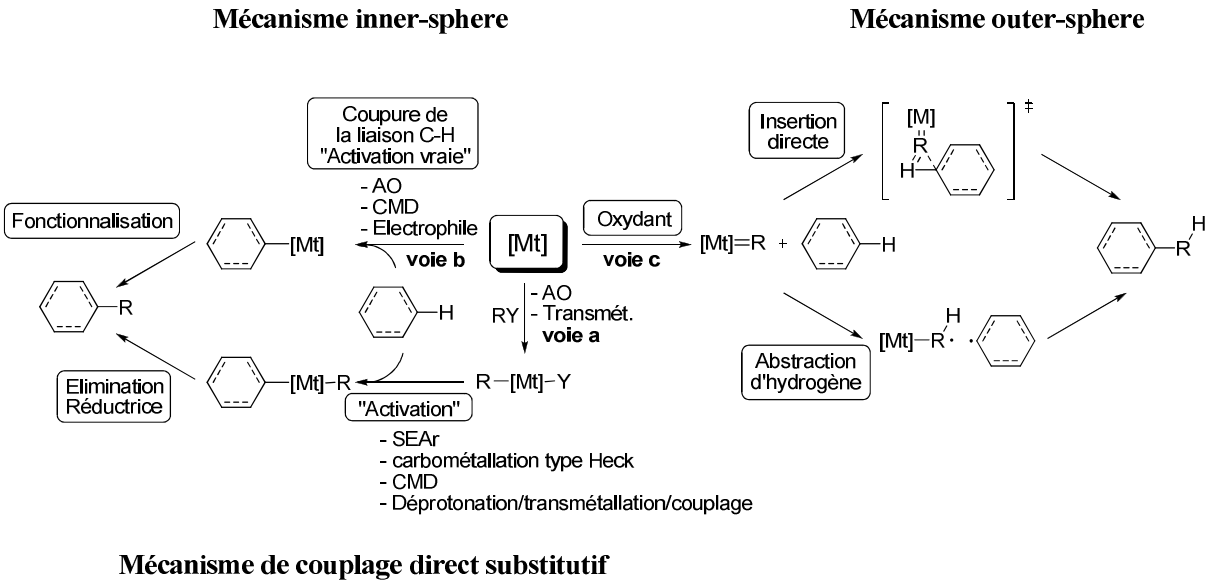


Schéma 29: Description des trois principales méthodes de fonctionnalisation directe d'hétéroaromatiques par activation métallique catalytique

- Fonctionnalisation directe métallo-catalysée par des dérivés halogénés impliquant une étape préliminaire d'addition oxydante par le métal de transition (schéma 29, voie a)

[71] (a) Dycker, G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1999**, *38*, 1698; (b) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev*. **2002**, *102*, 1731; (c) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507; (d) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal*. **2003**, *345*, 1077; (e) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Pham, Q.-N.; Lazareva, A. *Synlett* **2006**, *20*, 3382; (f) Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172; (g) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 5318; (h) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 5094.

La première voie de fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques la plus étudiée consiste au couplage direct essentiellement pallado-catalysé par les dérivés halogénés.[72] Dans ce cas, l'installation de nouveaux groupements est obtenu par activation de l'(hétéro)aromatique induite par le complexe σ-palladié issu de l'addition oxydante du métal de transition à bas degré d'oxydation suivi d'une étape d'élimination réductrice (schéma 29, voie a). Le développement de cette technique de fonctionnalisation à un grand nombre d'hétérocycles repose en grande partie sur la diversité des processus d'activation dont les quatre principaux sont rassemblés dans le schéma 30.

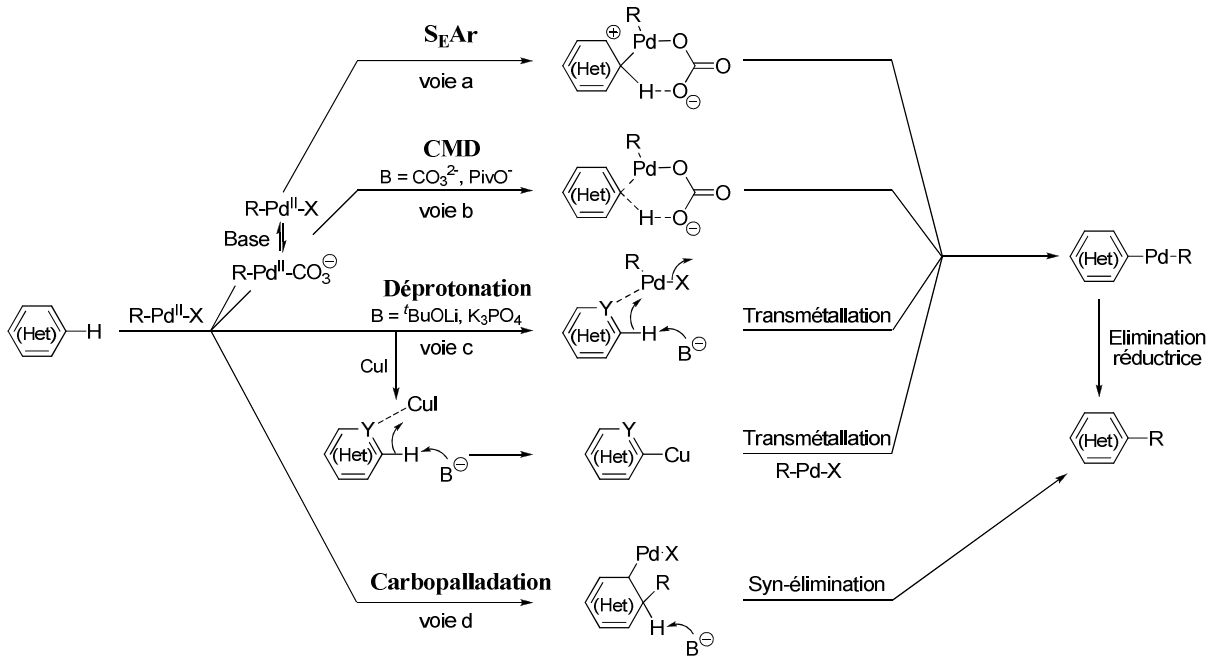


Schéma 30: Mécanismes de fonctionnalisation directe d'(hétéro)aromatiques par des dérivés halogénés

Les premiers auteurs reportant ce type de réaction notamment en version intramoléculaire ont confiné la nature du processus d'activation à deux types d'activation bien connus, l'activation électrophile (de type S_EAr) ou la carbopalladation (de type Heck) (schéma 30, voies a et d).[73,74] La possibilité d'un processus d'activation directe de la liaison C-H notamment par

[72] (a) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun*. **2006**, 1253; (b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35; (c) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 174; (d) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev*. **2007**, *36*, 1173; (e) Daugulis, O.; Do, H-Q.; Shabashov, D. *Acc. Res. Chem*. **2009**, *45*, 1074; (f) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269; (g) McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev*. **2009**, *38*, 2447; (h) Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20.

[73] Pour un mécanisme de S_EAr: (a) Martín-Matute, B.; Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J*. **2001**, *7*, 2341; (b) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 8050.

[74] Pour un mécanisme de type Heck: (a) Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 301; (b) Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2923.

addition oxydante a été évoquée par Echavarren lors de la synthèse de Fullerène.[75] En effet, il constata des sélectivités d'arylation directe sur des noyaux aromatiques porteurs de groupements fortement attracteurs. Ces dernières années de nombreux travaux de rationalisation ont permis de dégager deux autres mécanismes (schéma 30, voie b et c). D'une part, la possibilité d'activation de la liaison C-H par addition oxydante trop énergétique a été écartée au profit d'un mécanisme d'activation de la liaison C-H assisté par un groupement carbonate ou carboxylate mis à jour par les équipes d'Echavarren et de Fagnou appelé 'CMD' (concerted metallation-deprotonation).[76,77] Un second mécanisme très analogue au couplage croisé repose sur une réaction tandem de déprotonation-transmétallation avec le complexe *σ*-palladié ou l'iodure de cuivre. Ce dernier processus particulièrement rationalisé par les équipes de Bellina[78] et de Daugulis[79] est souvent proposé pour les réactions de fonctionnalisation directe en présence ou uniquement catalysées par l'iodure de cuivre et dans les cas d'utilisation de certains hétérocycliques porteurs de protons relativement acides tels que le benzoxazole.

D'une manière générale, les réactions d'arylation directes par des dérivés halogéno(hétéro)aromatiques constituent une voie alternative aux réactions de couplages croisés classiques avec cependant le souci supplémentaire du contrôle de la régiosélectivité du processus. En outre, la détermination de la nature du processus d'activation est délicate et doit faire l'objet d'une étude mécanistique approfondie qui est encore rarement entreprise. Quelques exemples d'arylations directes d'hétérocycles par des halogénures aromatiques dont les mécanismes d'activation ont été identifiés sont présentés dans le schéma 31.

---

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

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

[77] (a) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 581; (b) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 10848; (c) Lafrance, M.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015; (d) Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 1826.

[78] (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) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem*. **2008**, *12*, 774.

[79] (a) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, 129, 12404; (b) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, 130, 1128; (c) Do, H.-Q.; Kashif Khan, R. M.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, 130, 15185; (d) Sánchez, R. S.; Zhuralev, F. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 5824.

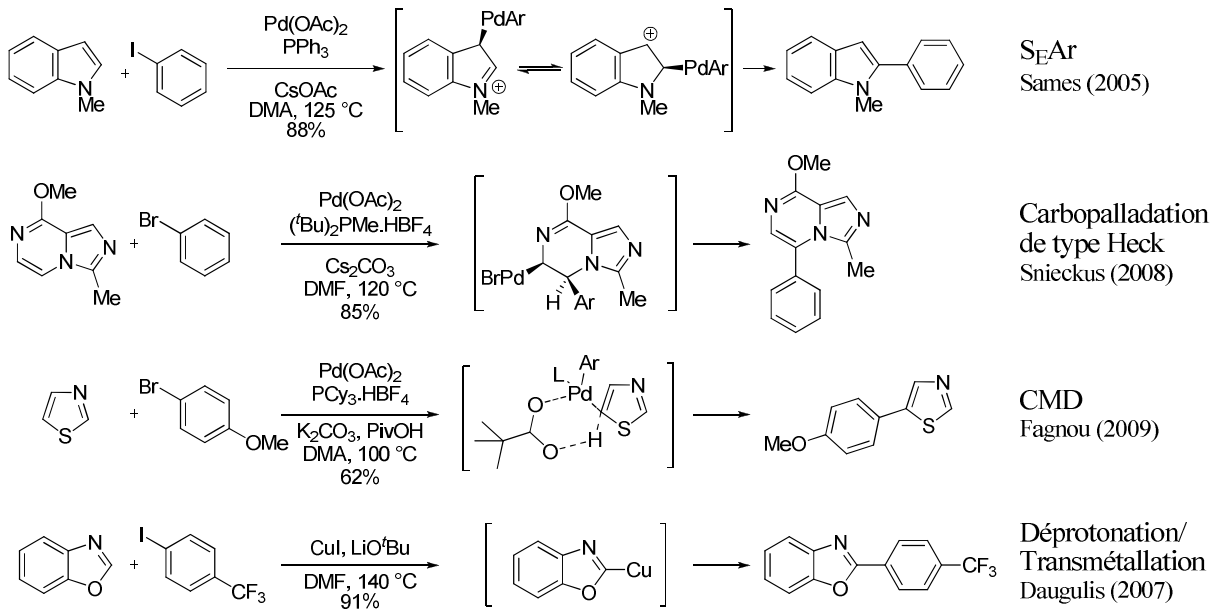


Schéma 31: Exemples d'arylation directe d'hétérocycles par des dérivés halogénés avec un mécanisme d'activation proposé

- Fonctionnalisation directe catalytique d'hétéroaromatiques par activation préalable de l'hétéroaromatique par le métal de transition (schéma 29, voie b)

La seconde technique de fonctionnalisation d'(hétéro)aromatiques vise à l'exploitation des techniques d'activation de la liaison C-H par un métal de transition et notamment les modes d'activation 'vraie', qui reposent selon la définition de Shul'pin,[80] sur la formation préalable d'une nouvelle liaison C-Mt en lieu et place de l'hydrogène à substituer. Bien qu'ayant été identifiés en chimie minérale et industrielle depuis les années 1960, en particulier les deux voies classiques de métallation électrophile induite par les métaux à haut degré d'oxydation tels que Pd(II), Ru(II) et le Rh(III) et de métallation par addition oxydante dans la liaison C-H induite par des métaux à bas degré d'oxydation tels que le Ru(0) et Rh(I), l'exploitation rationalisée de ces modes d'activation vraie pour la fonctionnalisation (hétéro)aromatiques connaît paradoxalement un réel essor que depuis ces 10 dernières années. Sanford a récemment défini cette voie de fonctionnalisation directe de type "inner-sphere" (i.e. l'activation préalable de la liaison C-H préfigure la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la future fonctionnalisation) par opposition à l'autre mécanisme de fonctionnalisation directe de type "outer-sphere" (i.e. l'activation C-H n'est pas liée à une interaction directe avec le métal de transition mais induite par des ligands de type oxo, imido ou carbénique provoquant soit

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

une insertion directe soit une abstraction d'hydrogène conduisant à des intermédiaires radicalaires) (schéma 29, voies b et c).[81]

Aussi, la fonctionnalisation directe de type "inner-sphere" repose sur l'utilisation après l'étape d'activation de la liaison C-H d'agents de fonctionnalisation très divers tels que les alcènes, les alcynes (les réactions pionnières étant les réactions pallado-catalysées (Pd(II)) de vinylation d'aromatiques de type Fujiwara-Moritani[82] et les réactions d'hydroarylation d'alcynes catalysées[83]). Mais plus récemment les dérivés halogénés, l'iode hypervalents ainsi que les organométalliques (organostannanes et organoboroniques) ont été utilisés pour élargir le panel de fonctionnalisation à l'arylation,[84] l'acylation,[85] l'alkylation,[86] l'halogénation,[87] l'acétoxylation[88] et la boroylation directe.[89] Cependant, d'une manière générale, l'ensemble de ces processus est encore largement confiné à des systèmes aromatiques simples et l'exploitation en fonctionnalisation hétérocyclique est encore relativement peu développée. Quelques exemples de réaction de fonctionnalisation directe via un mécanisme de type "inner-sphere" en série hétérocyclique sont présentés dans le schéma 32.[90]

---

[81] (a) Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437; (b) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.

[82] (a) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166; (b) Fujiwara, Y.; Jia, C. *Pure Appl. Chem* **2001**, *73*, 319; (c) Zhang, H.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 6144.

[83] (a) Jia, C.; Dongguo, P.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 7512; (b) Tan, K. L.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 13964.

[84] (a) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 4046; (b) Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 11904; (c) Brasche, G.; Garcìa-Fortanet, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2207; (d) Zhou, H.; Chung, W.-J.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Commun*. **2009**, 3472.

[85] (a) Chatani, N.; Fukuyama, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 493; (b) Shen, Z.; Khan, H. A.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 2916; (c) Ruan, J.; Saidi, O.; Iggo, J. A.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 10510; (d) Jia, X.; Zhang, S.; Wang, W.; Luo, F.; Cheng, J. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 3120.

[86] (a) Chen, X.; Li, J.-J.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 78; (b) Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 12901.

[87] Wan, X.; Ma, Z.; Li, B.; Zhang, K.; Cao, S.; Zhang, S.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 7416.

[88] (a) Desai, L. V.; Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 13285; (b) Kochi, T.; Urano, S.; Seki, H.; Mizushima, E.; Sato, M.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 2792.

[89] (a) Ishiyama,T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 390; (b) Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 14263.

[90] (a) Jia, C.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2097; (b) Lu, W.; Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 2927; (c) Berman, A. M.; Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 14926; (d) Mutule, I.; Suna, E.; Olofsson, K.; Pelcman, B. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 7194.

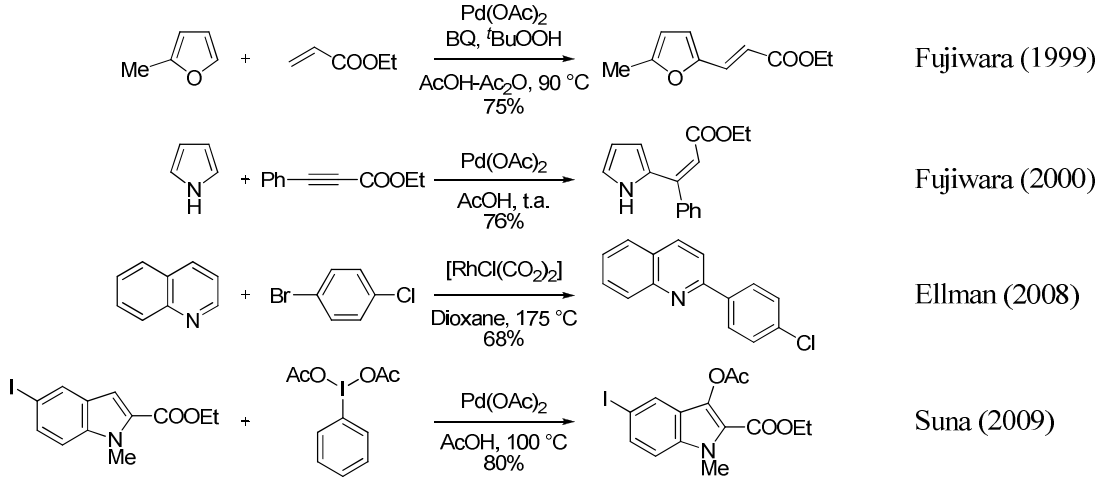


Schéma 32: Exemples de réactions de fonctionnalisation directe par un mécanisme "inner-sphere"

- Fonctionnalisation directe catalytique d'aromatiques métallo-catalysée n'impliquant pas une activation vraie (schéma 29, voie c)

La fonctionnalisation directe d'aromatiques via le mécanisme de type "outer-sphere" concerne essentiellement l'insertion directe de métallo-carbènes et de métallo-nitrènes dans la position benzylique d'aromatiques.[91,92] Elle est actuellement activement étudiée en particulier par les groupes de Dubois et Dauban. En fait, la fonctionnalisation directe d'aromatique par cette voie mécanistique est très peu développée. Un exemple de synthèse d'indole par insertion de carbène dans la liaison C-H du noyau benzénique est présenté dans le schéma 33.

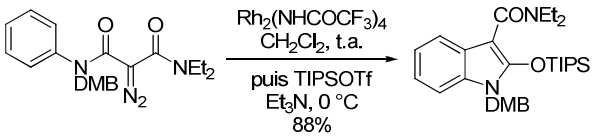


Schéma 33: Synthèse indolique de Dauban par insertion carbénique

[91] Pour des réactions de fonctionnalisation directe utilisant les nitrènes: (a) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 2905; (b) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 15378; (c) Davies, H. M. L.; Long, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 3518; (d) Davies, H. M. L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 6422; (e) Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 4641; (f) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 343; (g) Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Chem. Commun*. **2009**, 5061.

[92] Pour des réactions de fonctionnalisation directe utilisant les carbènes: (a) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 2861; (b) Gauthier, D.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8542.

2.2) Fonctionnalisation oxazolique par activation électrophile et métallique stœchiométrique

2.2.1) Fonctionnalisation oxazolique par activation électrophile

L'oxazole nu est un hétérocycle à faible caractère π-excédentaire peu prompt aux réactions de substitution électrophile aromatique. Cependant, ces réactions sont facilitées par la présence de groupements donneurs d'électrons tels que les amines et alcools. Quelques exemples d'halogénation,[93] d'acylation[94] et de formylation[95] sont rassemblés dans le schéma 34.

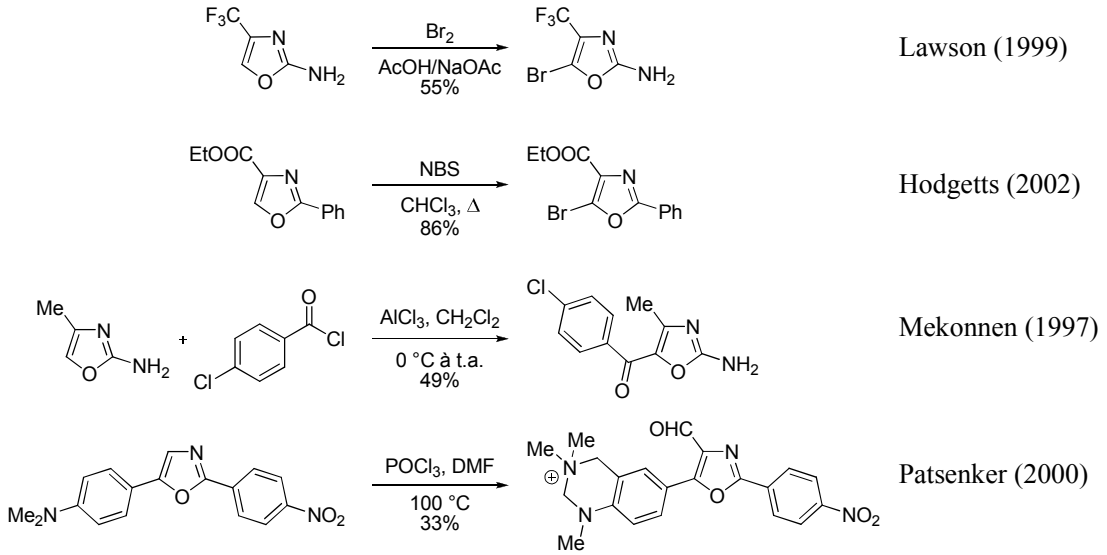


Schéma 34: Réaction de S_EAr sur l'oxazole

2.2.2) Fonctionnalisation directe oxazolique par activation métallique stœchiométrique

La fonctionnalisation de l'oxazole par la génération d'intermédiaires oxazolylmétaux piégés par des électrophiles, transmétallés ou/et engagés dans des réactions de couplages croisés, a été très étudiée.[96] Les premières études de lithiation ont révélé l'ordre d'acidité suivant 2>5>4. Cependant, il a été rapidement démontré que l'oxazole lithié en position 2 est en équilibre avec une forme ouverte plus stable faisant apparaître deux centres de réactivité

[93] (a) Terent'ev, P. B.; Lomakina, N. P. *Chem. Heterocycl. Comp*. **1976**, *12*, 483; (b) Lawson, J. P.; VanSant, K. A. *J. Heterocycl. Chem*. **1999**, *36*, 283; (c) Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 2905.
[94] Mekonnen, B.; Crank, G. *J. Heterocycl. Chem*. **1997**, *34*, 567.
[95] Patsenker, L. D.; Ermolenko, I. G.; Fedyunyaeva, I. A.; Popova, N. A.; Krasovitskii, B. M. *Chem. Heterocycl. Comp*. **2000**, *36*, 623.
[96] (a) Zificsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991; (b) Whitney, S. E.; Rickburn, B. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 3058; (c) Vedejs, E.; Luchetta, L. M. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 1011.

supplémentaires, l'énolate de lithium et l'isonitrile. Aussi, le piégeage de ces deux espèces en équilibre par différents électrophiles, en particulier par le benzalhéhyde, conduit préférentiellement à l'oxazole fonctionnalisé en position 4 avec un rendement faible de 20% (schéma 35).[97]

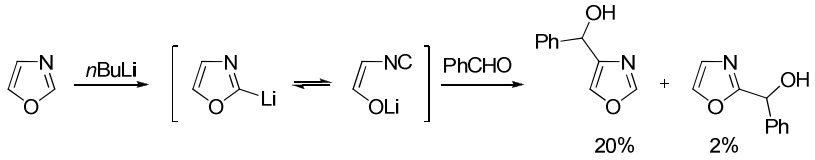


Schéma 35: Piégeage de l'oxazole lithié par le benzaldéhyde développé par Hodges

Depuis, plusieurs techniques ont été développées pour réaliser la fonctionnalisation spécifique de la position 2, tels que l'ipsosilylation,[98] la transmétallation en dérivés zinciques et stannanes qui induit la fermeture,[99,100] ou encore le traitement préalable de l'oxazole au borane proposé par Vedejs qui permet d'éviter l'ouverture de l'oxazole lithié en position 2 (schéma 36).[101]

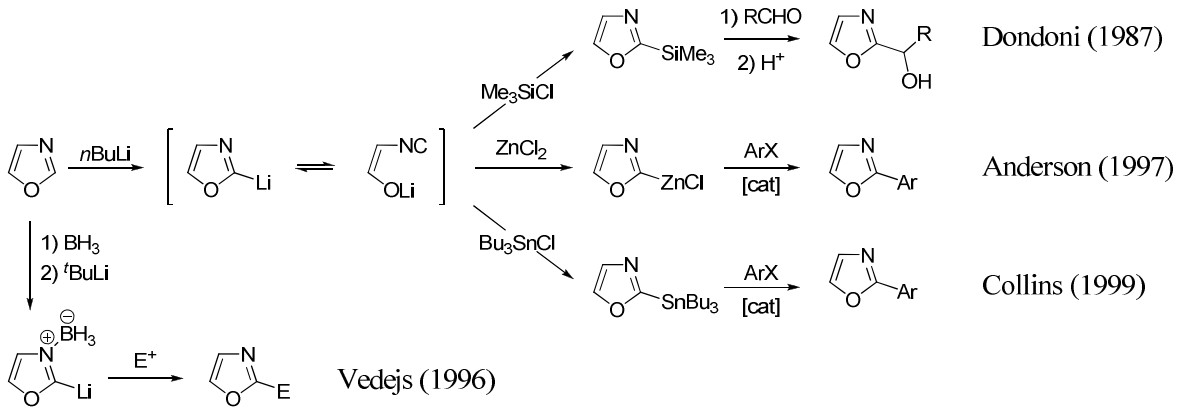


Schéma 36: Déprotonation de l'oxazole suivi du piégeage par des électrophiles ou par des réactions de couplage croisé

Récemment, Pippel et Mongin ont montré que la déprotonation par une base magnésiée, respectivement magnésienne et magnésiate, conduisent également aux formes ouvertes plus

[97] Hodges, J. C.; Patt, W. C.; Connolly, C. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 449.
[98] Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3413.
[99] (a) Harn, N. K.; Gramer, C. J.; Anderson, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9453; (b) Anderson, B. A.; Becke, L. M.; Booher, R. N.; Flaugh, M. E.; Harn, N. K.; Kress, T. J.; Varie, D. L.; Wepsiec, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8634; (c) Reeder, M. R.; Gleaves, H. E., Hoover, S. A.; Imbordino, R. J.; Pangborn, J. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 696.
[100] (a) Collins, I.; Castro, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4069; (b) Collins, I.; Castro, J. L.; Street, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 781; (c) Boger, D. L.; Miyauchi, H.; Du, W.; Hardouin, C.; Fecik, R. A.; Cheng, H.; Hwang, I.; Hedrick, M. P.; Leung, D.; Acevedo, O.; Guimarães, C. R. W.; Jorgensen, W. L.; Cravatt, B. F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1849.
[101] Vedejs, E.; Monahan, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5192.

stables mais de façon surprenante le piégeage par l'amide de Weinreb, dans le premier cas,[102] ou par divers électrophiles, dans le second cas,[103] permettent d'obtenir uniquement les produits fonctionnalisés en position 2. Dans ce cas, il est supposé que l'isonitrile est la seule fonction réactive réagissant avec l'électrophile selon un processus de type Passerini (schéma 37).

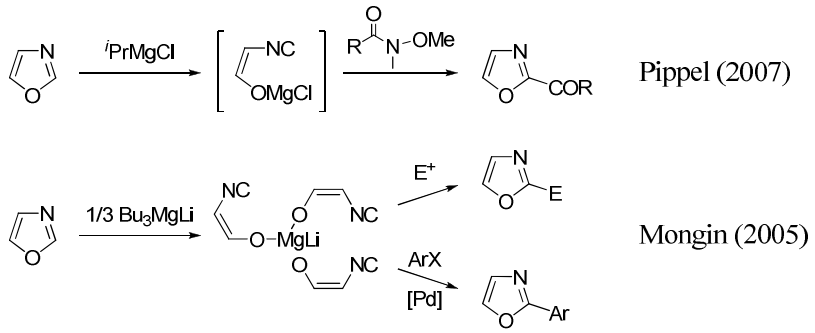


Schéma 37: Fonctionnalisation d'oxazole par utilisation de bases magnésiées

2.3) Fonctionnalisation directe oxazolique par activation métallique catalytique

Nous avons choisi ici de présenter une analyse bibliographique des exemples d'(hétéro)arylations directes d'oxazole mais également du thiazole souvent étudié parallèlement et qui révèle la difficulté du contrôle de la régiosélectivité de la réaction sur les positions 2 et 5 des ces deux hétérocycles. Nous aborderons ensuite les méthodes ou exemples d'(hétéro)arylations directes d'oxazoles pré-fonctionnalisés, le plus souvent phénylés, sur une des deux positions 2 ou 5 compétitives dans ce type de processus.

2.3.1) Etude bibliographique des réactions d'arylations directes régiosélectives en série oxazolique et thiazolique

Les premiers exemples d'hétéroarylations directes d'une large gamme d'hétérocycles par la 2-chloropyrazine ont été proposés par l'équipe d'Ohta en 1992.[70b] En particulier dans les conditions standards de pallado-catalyse en présence d'un large excès de base acétate de

[102] Pippel, D. J.; Mapes, C. M.; Mani, N. S. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 5828.
[103] Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bishoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 5190.

potassium dans un solvant dipolaire aprotique (DMA), l'hétéroarylation de l'oxazole et du thiazole s'est révélée être régiosélective en position 5 avec des rendements de 72% pour l'oxazole et de 61% pour le thiazole (schéma 38).

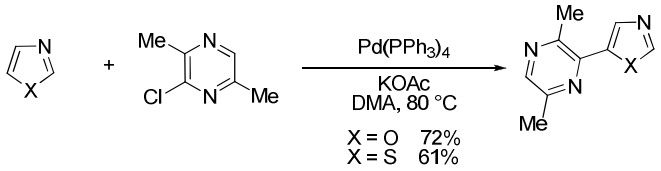


Schéma 38: Réactions d'hétéroarylation directe d'oxazole et thiazole développées par Ohta

Deux applications intéressantes de cette réaction ont ensuite été proposées par Proudfoot[104] et Kuo[105] pour la préparation de deux inhibiteurs enzymatiques (schéma 39).

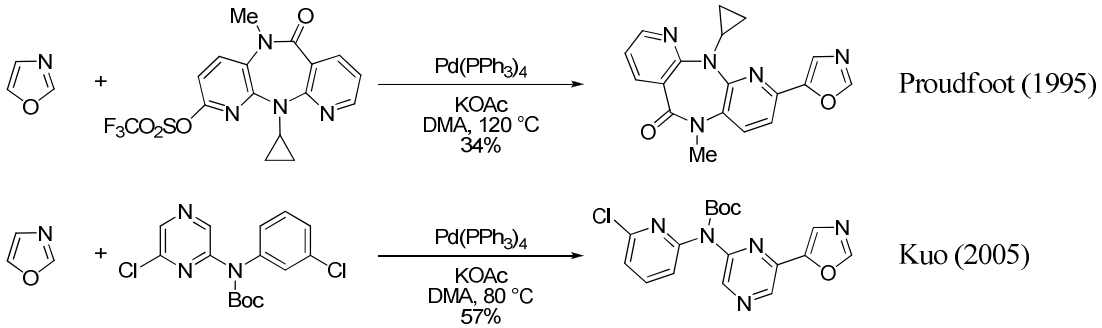


Schéma 39: Applications des réactions d'arylation directe à la synthèse d'inhibiteurs d'enzymes

Les premières réactions de phénylation directe d'une large gamme d'azoles avec l'iodobenzène utilisant l'acétate de palladium comme catalyseur, la triphénylphosphine comme ligand et le carbonate de césium comme base dans le diméthylformamide ont été réalisées par Miura en 1998.[106] Contrairement aux premiers exemples d'Ohta, la phénylation directe du thiazole a conduit à un mélange de 5-phényl- et de 2,5-diphénylthiazoles avec des rendements faibles de 17% et 35% respectivement (schéma 40).

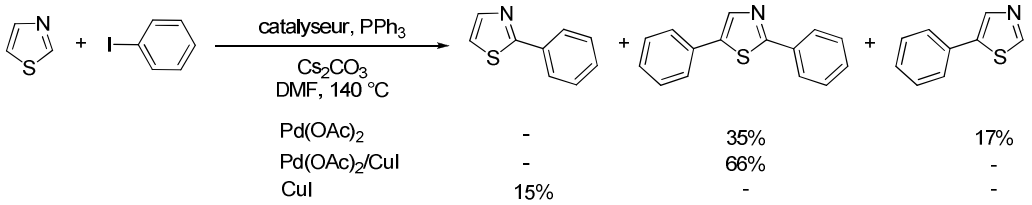
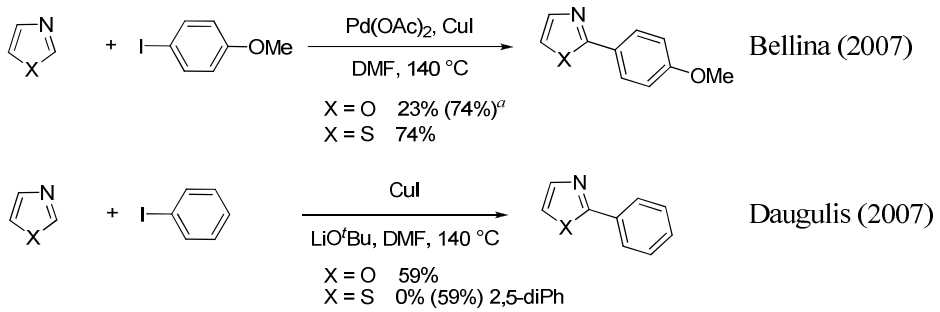


Schéma 40: Utilisation de l'iodure de cuivre pour l'arylation directe du thiazole

[104] Proudfoot, J. R.; Hargrave, K. D.; Kapadia, S. R.; Patel, U. R.; Grozinger, K. G.; McNeil, D. W.; Cullen, E.; Cardozo, M.; Tong, L.; Kelly, T. A.; Rose, J.; David, E.; Mauldin, S. C.; Fuchs, V. U.; Vitous, J.; Hoermann, M.; Klunder, J. M.; Raghavan, P.; Skiles, J. W.; Mui, P.; Richman, D. D.; Sullivan, J. L.; Shih, C.-K.; Grob, P. M.; Adams, J. *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 4830.
[105] Kuo, G.-H.; Wang, A.; Emanuel, S.; DeAngelis, A.; Zhang, R.; Connolly, P. J.; Murray, W.V.; Gruninger, R. H.; Sechler, J.; Fuentes-Pesquera, A.; Johnson, D.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L.; Chen, X. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 1886.
[106] Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1998**, *71*, 467.

A cette occasion, Miura et son équipe ont montré pour la première fois que l'utilisation de l'iodure de cuivre seul catalyse l'arylation et de façon surprenante celle-ci est conduite uniquement sur la position 2 avec toutefois un rendement faible de 15%. Par contre dans les mêmes conditions, le 5-phényloxazole s'est révélé être non réactif.

Plus récemment, Bellina[78b,107] et Daugulis[79a] ont réétudié l'arylation directe catalysée par le cuivre et/ou le palladium (schéma 41).



[a] Utilisation d'un large excès d'oxazole

Schéma 41: Développement de nouveaux systèmes catalytiques utilisant l'iodure de cuivre

Ainsi en 2006, Bellina a reporté deux exemples d'arylation régiosélective de l'oxazole et du thiazole en position 2 en utilisant de l'acétate de palladium et de l'iodure de cuivre seuls (i.e. sans base) dans le DMF comme solvant avec des rendements de 23% et 74% respectivement. Le rendement d'arylation de l'oxazole nu a pu être amené à 74% en utilisant un large excès d'oxazole et avec un temps de réaction plus important. Daugulis a montré par contre que la phénylation directe de l'oxazole en utilisant l'iodure de cuivre seul et le *tert*-butylate de lithium comme base dans le DMF a lieu sélectivement en position 2 avec un rendement de 59%. De façon surprenante, ces mêmes conditions appliquées au thiazole conduisent uniquement au 2,5-diphénylthiazole avec un rendement de 59%.

Plus récemment, Doucet[108] et Bhanage[109] ont proposé deux systèmes catalytiques palladiés basés sur l'utilisation d'un ligand bidentate associé à une base carbonate ou phosphonate pour l'arylation directe d'azoles qui permettent l'arylation régiosélective en position 2 de l'oxazole nu et du thiazole avec de bons rendements (schéma 42).

[107] Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970.
[108] Derridj, F.; Djebbar, S.; Benali-Baitich, O.; Doucet, H. *J. Organomet. Chem*. **2008**, *693*, 135.
[109] Nandurkar, N. S.; Bhanushali, M. J.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 1045.

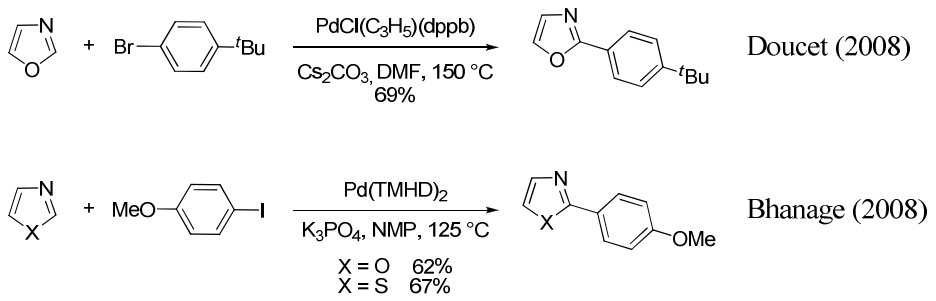


Schéma 42: Réactions d'arylation directe utilisant des ligands bidentates

Très récemment, Itami a montré que l'utilisation d'acétate de nickel associé au ligand 2,2'-bis-pyridine comme catalyseur en présence de *tert*-butylate de lithium permettait l'arylation directe régiosélective des positions 2 de l'oxazole et du thiazole avec des rendements de 47% et 61% respectivement (schéma 43).[110]

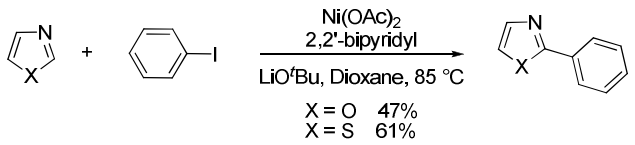


Schéma 43: Phénylation directe régiosélective de l'oxazole et du thiazole catalysée par le nickel

2.3.2) Etude bibliographique des réactions d'arylations directes d'oxazoles monophénylés sur les positions 2 ou 5

Miura a reporté en 1998 le premier exemple de phénylation directe du 5-phényloxazole par l'iodobenzène catalysé par l'acétate de palladium en présence de triphénylphosphine et de carbonate de césium dans le DMF. Le 2,5-diphényloxazole (DPO) utilisé comme scintillateur a ainsi été obtenu avec un rendement de 88% (schéma 44).[106]

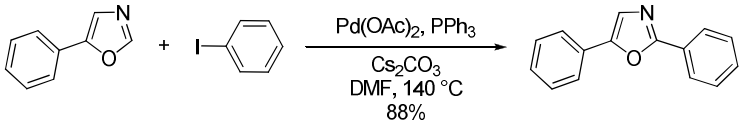


Schéma 44: Arylation directe du 5-phényloxazole développée par Miura

Ce n'est en fait que ces deux dernières années que plusieurs groupes de recherche se sont intéressés plus spécifiquement au développement d'une méthode générale d'arylation et d'hétéroarylation des 2- et 5-phényloxazoles permettant l'accès directe aux dérivés 2,5-

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

diarylés et appliqués à la synthèse de produits naturels dihétéroaryloxazoles notamment la balsoxine et la texaline.

Dans ce contexte, Piguel[111] et Greaney[112] ont proposé deux méthodes d'arylation générales et originales du 5-phényloxazole, l'une basée sur une catalyse au palladium et au cuivre sous activation micro-ondes, et l'autre basée sur une catalyse palladiée utilisant l'eau comme agent dispersant des réactifs insolubles. Ces dernières conditions sont également efficaces pour l'arylation directe de la position 5 du 2-phényloxazole.[113]

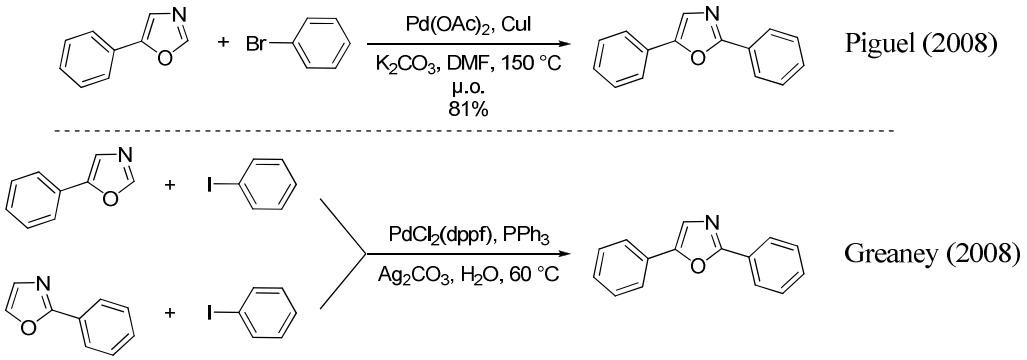


Schéma 45: Arylation directe d'oxazoles monosubstitués par activation micro-onde ou sur l'eau

L'année dernière, nous avons recensé également quatre nouveaux systèmes catalytiques originaux d'arylation du 5-phényloxazole basés successivement sur l'utilisation d'une catalyse au nickel comme proposé par Itami (schéma 43),[114] d'une catalyse au cuivre utilisée seule et sans emploi d'une base forte très similaire au système catalytique proposé en 2007 par Daugulis (schéma 41),[115] une catalyse palladiée très similaire aux conditions développées par Fagnou pour le couplage des dérivés tosylates,[116] et enfin une catalyse palladiée associée à l'emploi d'une base forte (^{t}BuOLi) sans emploi de cuivre qui est un système catalytique intermédiaire à ceux proposés par Bellina et Daugulis en 2007.[117]

[111] Besselièvre, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3278.
[112] Flegeau, E. F.; Popkin, M. E.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2717.
[113] (a) Turner, G. L.; Morris, J. A.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7996; (b) Ohnmacht, S. A.; Mamone, P.; Culshaw, A. J.; Greaney, M. F. *Chem. Commun.* **2008**, *10*, 1241.
[114] Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1737.
[115] Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J.; Miura, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3273.
[116] Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201.
[117] Besselièvre, F.; Lebrequier, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Piguel, S. *Synthesis* **2009**, 3511.

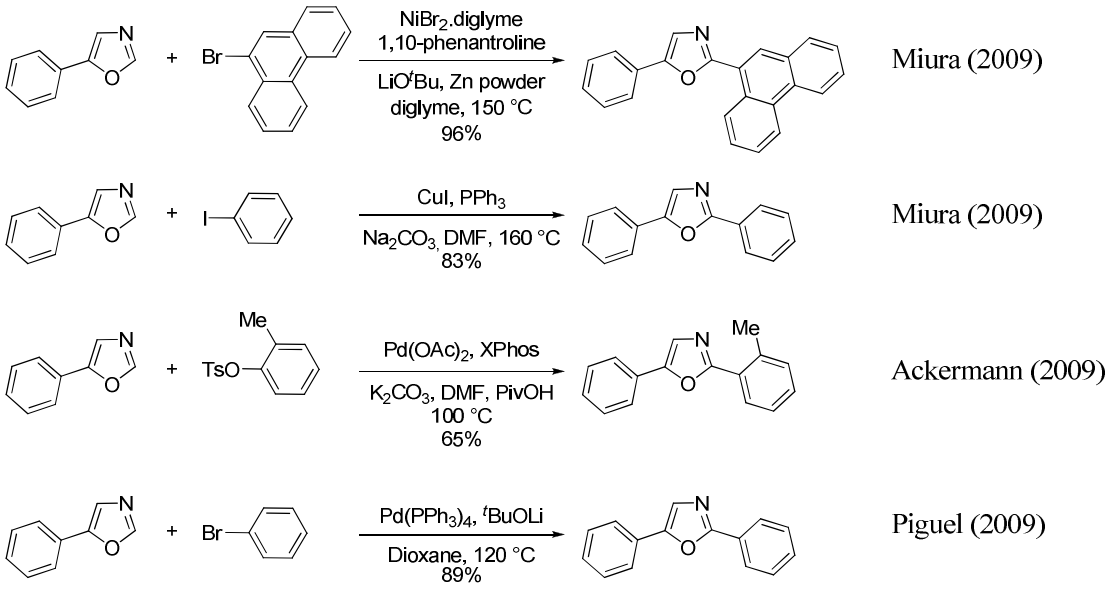
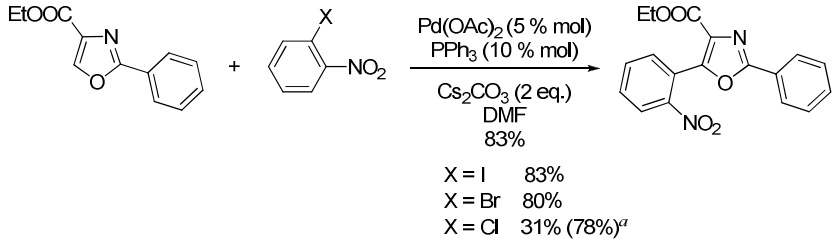


Schéma 46: Réactions d'arylation directe de 5-phényloxazoles

2.3.3) Etude bibliographique des réactions d'arylations directes d'oxazoles 2,4- ou 2,5-difonctionnalisés

Concernant l'arylation des oxazoles 2,4-difonctionnalisés, nous avons recensé un seul exemple d'arylation du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle avec les trois partenaires halogénés 2-iodo-, 2-bromo- et 2-chloronitrobenzène (schéma 47).[118]



[a] Utilisation de P(*o*-tol)$_3$ comme ligand

Schéma 47: Arylation directe d'oxazole 2,4-disubstitué développé par Hodgetts

Deux exemples d'arylations directes originales et inédites de la position 4 des dérivés 2-amido-5-phényloxazoles[119] et 2,5-diphényloxazoles[77d] ont permis l'accès aux 2,4,5-triphényloxazoles (schéma 48). Ainsi de façon remarquable, l'arylation directe est accompagnée dans le premier cas d'un couplage décarboxylatif en position 2.

[118] Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2911.
[119] Yokooji, A.; Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5685.

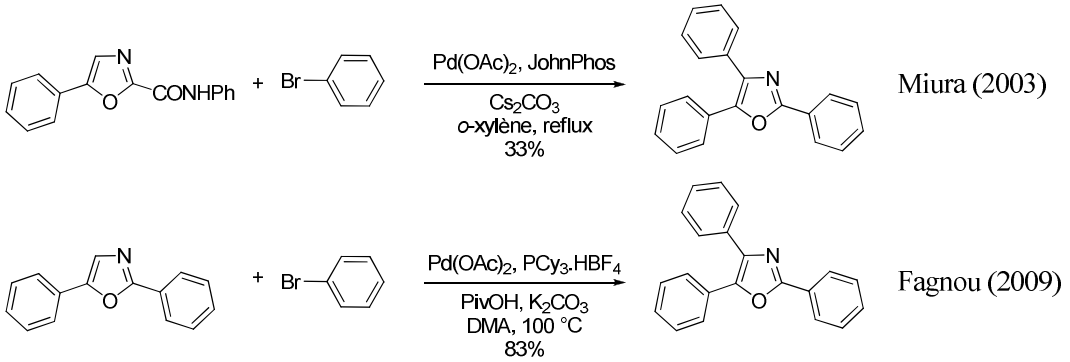


Schéma 48: Réactions de phénylation directe d'oxazoles 2,5-disubstitués

III. Analyse bibliographique et projet de thèse

1) Analyse critique d'accès aux oxazoles fonctionnalisés

Au vue de l'analyse bibliographique précédente, il apparait clairement que les méthodes de construction du noyau oxazole sont actuellement les plus utilisées pour la préparation d'oxazoles mono-, di- ou encore trisubstitués dans le cadre de la préparation de précurseurs clés de produits naturels. Les techniques alternatives de fonctionnalisation qui permettent d'éviter la préparation d'un précurseur préfonctionnalisé adéquat et l'étape clé délicate de cyclisation sont très largement étudiées. En particulier, les méthodes de fonctionnalisation par activation métallique stœchiométrique ont été fortement développées depuis ces vingt dernières années. Les enjeux sont en particulier axés sur le développement de nouveaux procédés de fonctionnalisation directe catalysés par un métal de transition qui permettent d'éviter la préparation séquentielle d'un intermédiaire oxazolylmétal en quantité stœchiométrique nécessitant parfois des conditions d'exécution drastiques. Aussi, l'analyse bibliographique révèle que, bien que les premiers exemples aient été décrits depuis plus de trente ans, la fonctionnalisation directe en série oxazolique reste encore à ce jour peu développée. Nous avons répertorié en particulier quatre principaux axes de développement:

- Au regard de quelques exemples centrés essentiellement sur la phénylation directe régiosélective du noyau oxazolique, l'établissement de méthodes générales d'arylation et d'hétéroarylation régiosélectives des positions 2 et 5 demeure un enjeu méthodologique;

- Les réactions de fonctionnalisation sont actuellement très largement confinées aux réactions d'arylation par des halogénures d'aryles et les études de diversité

fonctionnelle par emploi d'un large panel de dérivés halogénés restent rares. Suivant cet objectif, une première étude de vinylation directe de dérivés 5-aryloxazoles a été récemment proposée par l'équipe de Piguel en 2008;[120]

- La très grande majorité des exemples d'arylations directes reportés concerne l'emploi de dérivés aromatiques iodés ou bromés. Aussi, les méthodes générales de couplage direct aussi bien d'aromatiques que d'hétéroaromatiques par des dérivés halogénés doivent inclure toute la gamme des dérivés halogénés (iodés, bromés et chlorés);

- D'un point de vue général aucune application des techniques de fonctionnalisation directe de type "inner-sphere" n'est actuellement recensée en série oxazolique dans la littérature.

2) Projet de thèse

Dans un contexte général de développement de nouvelles méthodologies simples de fonctionnalisation directe régiosélective en série oxazolique, notre laboratoire a reporté en 2005 une étude préliminaire de phénylation directe pallado-catalysée en série oxazole-4-carboxylate qui avait été sélectionné pour trois raisons principales d'ordre synthétique et mécanistique:

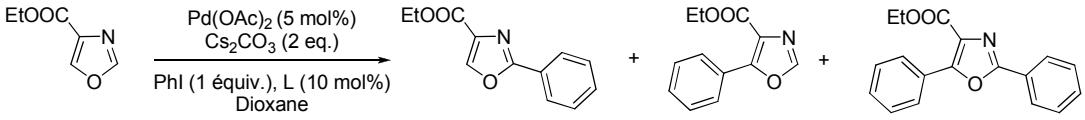
- D'un point de vue synthétique, les oxazole-4-carboxylates constituent des unités structurelles très largement présentes dans de nombreux produits naturels oxazoliques que nous avons précédemment répertoriés brièvement;

- De plus, la fonction ester peut être modulée pour notamment permettre l'accès au motif poly-oxazole ou encore être facilement éliminée, donnant ainsi accès aux oxazoles 2- ou 5-monosubstitués et 2,5-disubstitués.

- D'un point de vue mécanistique, la présence de la fonction ester en position 4 apporte une plus grande discrimination électronique et environnementale des positions 2 et 5 par rapport à l'oxazole nu.

[120] (a) Besselièvre, F.; Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029; (b) Besselièvre, F.; Piguel, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9553.

Cette étude préliminaire de phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle, réalisée dans les conditions standards par emploi d'acétate de palladium en présence d'un excès de carbonate de césium, a rapidement mis en évidence une orientation préférentielle du processus de phénylation directe sur la position 2 et ce indépendamment de la nature du ligand et du solvant.[121] De façon intéressante, ce processus a pu être optimisé en terme de rendement et de régiosélectivité sur la position 2 par emploi spécifique d'un ligand de Buchwald, le Cy-JohnPhos, et d'un ligand carbénique, l'IMes (schéma 49).



(1)		(2)	(3)	(4)
	PPh_3	30%	12%	17%
	P(*o*-tol)$_3$	37%	10%	16%
	Cy-JohnPhos	**69%**	**-**	**-**
	IMes	**88%**	**-**	**11%**

Schéma 49: Etude préliminaire de phénylation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle

Mon projet de thèse s'inscrit dans un programme de recherche de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe régiosélective en série oxazolique et propose d'étudier de façon approfondie, sur la base des résultats très prometteurs de phénylation directe pallado-catalysée exposés précédemment, la fonctionnalisation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec une large variété de partenaires halogénés et d'exploiter les nouvelles méthodologies développées pour proposer des nouveaux plans de synthèses de produits naturels oxazoliques 2,4- et 2,5-disubstitués et de sondes fluorescentes oxazoliques. L'ensemble des travaux a ainsi été articulé autour de quatre chapitres principaux:

- Le premier chapitre a été consacré à la mise au point d'une nouvelle méthodologie générale d'accès aux (hétéro)aryloxazole-4-carboxylates basée sur l'(hétéro)arylation régiocontrôlée pallado-catalysée en position 2 et consécutive en position 5 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec une grande variété de partenaires iodés, bromés et chlorés (schéma 50).

[121] Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 8573.

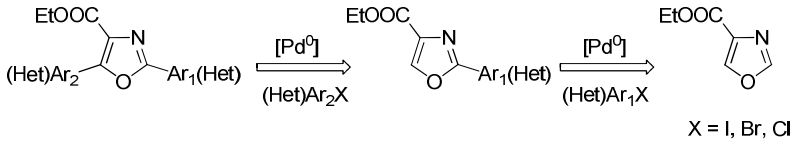


Schéma 50: Etude des réactions d'arylation et d'hétéroarylation directes

En collaboration avec l'équipe du Dr. Doucet, le remplacement des solvants utilisés à savoir essentiellement le toluène et le dioxane par un solvant plus éco-compatible dit "vert", le diéthylcarbonate, a été examiné.

- Le second chapitre a été axé sur une extension du procédé d'arylation directe régiosélective en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle à la vinylation, la benzylation et l'alkylation par des dérivés halogénovinyles, benzyles et alkyles (schéma 51).

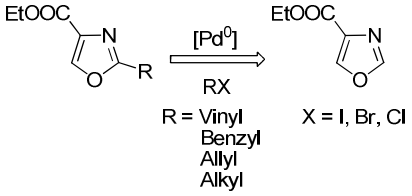


Schéma 51: Etude des réactions de vinylation, d'alkylation et de benzylation directes

- Le troisième chapitre a été consacré à une première valorisation des méthodologies de fonctionnalisation directe en série oxazole-4-carboxylate précédemment développées pour proposer d'une part de nouveaux plans de synthèse de produits naturels oxazoliques 2,5-disubstitués. En particulier, de nouveaux plans de synthèse de la balsoxine, de la texaline, du phorbazole C ainsi que de l'annulonine, rassemblés dans le schéma 52, ont été étudiées.

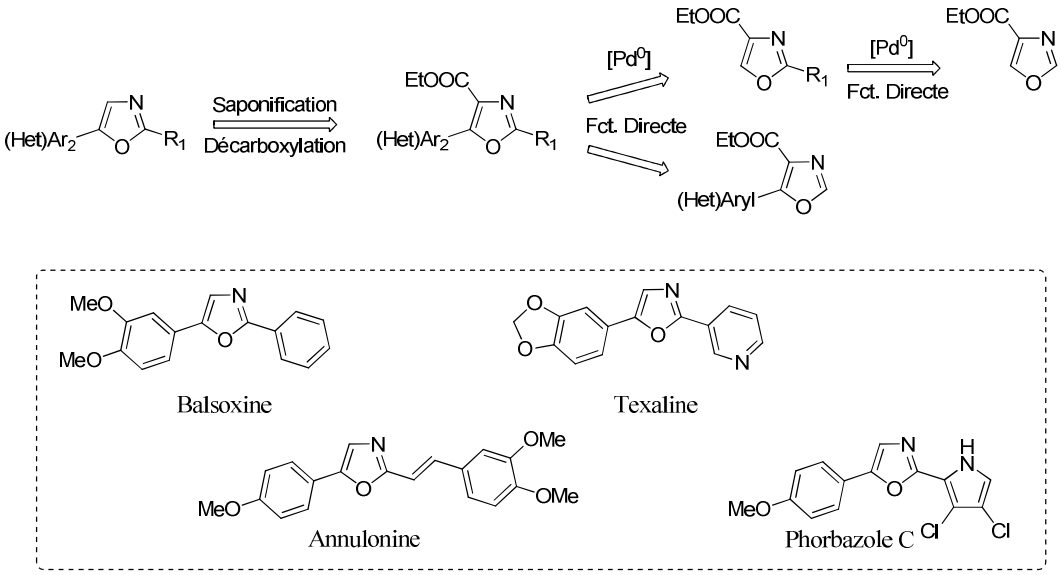


Schéma 52: Applications à la synthèse de molécules naturelles oxazoliques

Le second axe d'application a été centré, dans un contexte général de développement accru de nouvelles sondes fluorescentes notamment pour la détection d'interactions moléculaires, sur l'étude de nouvelles voies rapides d'accès aux analogues des deux scintillateurs, le diphényloxazole (DPO) et le 1,4-di-2-(5-phényloxazolyl)-benzène (POPOP). Les propriétés fluorescentes des analogues préparés ont ensuite été déterminées (schéma 53).

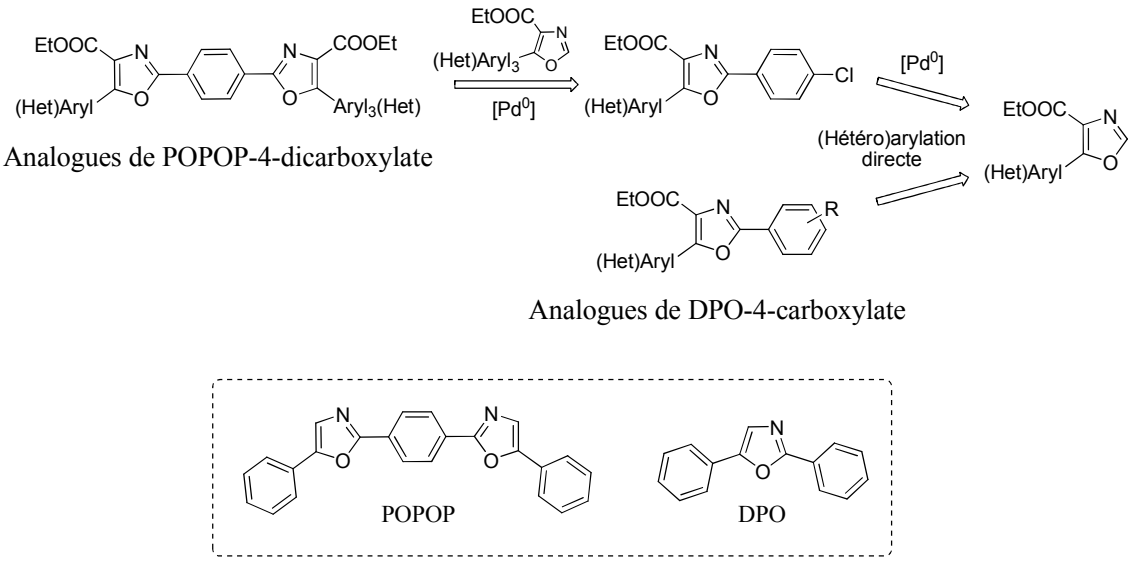


Schéma 53: Applications à la synthèse d'analogues du POPOP ainsi qu'à la synthèse d'analogues du DPO

- Le quatrième chapitre a été consacré à une étude approfondie de la demande électronique et de l'influence des bases dans les procédés d'(hétéro)arylation directe en série oxazole-4-carboxylate développés afin de mettre à jour les principaux modes d'activation impliqués (schéma 54).

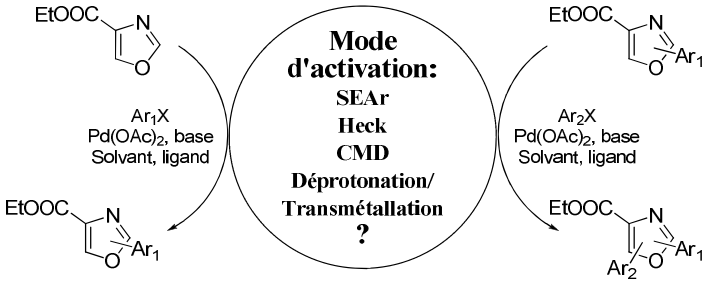


Schéma 54

Chapitre I

Etude de l'arylation et l'hétéroarylation directes pallado-catalysées en série oxazole-4-carboxylate par des halogéno(hétéro)aromatiques

Ce chapitre a fait l'objet de deux publications:

Palladium-Catalyzed Direct (Hetero)Arylation of Ethyl Oxazole-4-Carboxylate: an Efficient Access to (Hetero)Aryloxazoles
Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 7383.

Carbonates: Ecofriendly Solvents for Palladium-Catalyzed Direct 2-Arylation of Oxazole Derivatives
Roger, J.; Verrier, C.; Le Goff, R.; Hoarau, C.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 951.

I. Rappel du contexte de l'étude

L'étude bibliographique approfondie effectuée dans la partie introductive révèle très clairement d'une part que les dérivés oxazoles arylés et hétéroarylés sont des unités structurelles constitutives de plusieurs classes de produits naturels oxazoliques: les peptides oxazoliques, les produits naturels 2,4- et 2,5-difonctionnalisés, et 2,4,5-trifonctionnalisés (schéma 2 de la partie introductive). D'autre part, une analyse des méthodes de synthèses actuelles des dérivés oxazoliques a clairement mis à jour que concernant les techniques de fonctionnalisation par voie organométallique, les voies de fonctionnalisation par activation métallique stœchiométrique sont actuellement beaucoup plus répandues et très largement utilisées en synthèse de produits naturels. En fait, les techniques de fonctionnalisation par activation métallique catalytique, qui présentent l'avantage d'éviter la formation voire l'isolation d'un intermédiaire organométallique, sont encore relativement peu développées.

Une analyse critique des axes principaux de développement a été présentée précédemment dans la partie introductive de ce manuscrit (page 38). Ils reposent pour l'essentiel sur le besoin de développement de méthodologies générales de fonctionnalisation régiosélectives en série oxazole avec une large gamme de partenaires (pseudo)halogénés. En outre, l'utilisation de ces méthodologies en synthèse totale est encore très peu développée. Par ailleurs, aucune réaction d'arylation directe en série oxazolique suivants les deux autres concepts mécanistiques "inner-sphere" et "outer-sphere", que nous avons explicités dans la partie introductive (schéma 29, p. 23), n'a encore été proposée à ce jour.

Face à ce bilan bibliographique, notre laboratoire a décidé d'entreprendre dès 2003 un programme de recherche visant au développement d'une méthode générale d'arylation et d'hétéroarylation directe pallado-catalysée régiosélective en série oxazole-4-carboxylate dont le choix spécifique repose sur plusieurs critères: accessibilité de l'oxazole, réactivité et valorisation en synthèse totale que nous avons plus particulièrement détaillés en partie introductive de ce manuscrit (page 39).

II. Synthèse de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle (1)

La méthode actuelle la plus directe de préparation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** a été proposée par Schöllkopf et modifiée par Molinski en 2000 (schéma 55).[45,46]

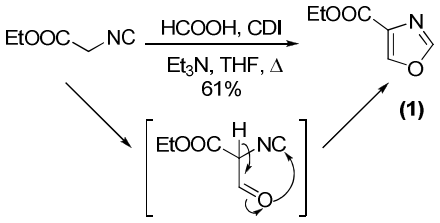


Schéma 55

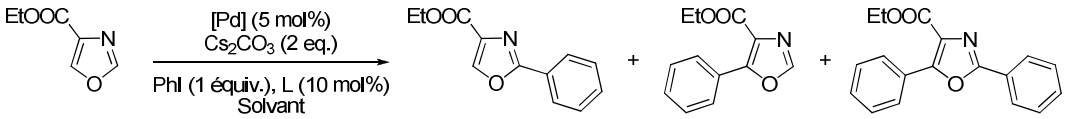
Elle repose sur une réaction d'auto-condensation d'un système *α*-formylisonitrile obtenu *in situ* par une réaction de formylation de l'isocyanoacétate d'éthyle en présence de triéthylamine et de carbonyldiimidazole. Le rendement de l'opération est de 61% après une purification par chromatographie sur gel de silice suivie d'une recristallisation. L'oxazole-4-carboxylate d'éthyle est un solide blanc plus facile à manipuler et à stocker que l'oxazole qui est un liquide à bas point d'ébullition (69-70 °C). Il faut également noter que l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle est également commercialement disponible.[122]

III. Etude de l'arylation et de l'hétéroarylation directes pallado-catalysées de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle (1) par des (hétéro)aromatiques iodés, bromés et chlorés

1) Etude préliminaire de la phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par l'iodobenzène et le chlorobenzène

Une étude préliminaire de phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec l'iodobenzène a été réalisée au sein du laboratoire en 2005 (tableau 1).[121]

[122] Commercialement disponible chez Apollo Scientific Ltd (1g = 149,5 €).



(1) **(2)** **(3)** **(4)**

Entrée	[Pd]	L	Solvant	**2** (%)	**3** (%)	**4** (%)
1	$Pd(OAc)_2$	PPh_3	Dioxane	30	17	12
2	$Pd(OAc)_2$	PPh_3	DMF	40	-	-
3	$Pd(OAc)_2$	-	Dioxane	46	-	-
4	$Pd_2(dba)_3$	-	NMP	41	-	-
5	$Pd(PPh_3)_4$	-	Toluène	20	6	2

Tableau 1

L'utilisation dans un premier temps du système catalytique le plus utilisé dans ce type de réaction proposé initialement par Miura,[106] à savoir l'acétate de palladium associé à la triphénylphosphine en présence d'un large excès de carbonate de césium avec le dioxane comme solvant, a conduit à un mélange de 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2**, 5-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **3** et 2,5-diphényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **4** dont les proportions déterminées par RMN ^{1}H ont indiqué une légère prédominance pour l'oxazole phénylé en position 2 (**2**, 30%) (tableau 1, entrée 1). Cette tendance a été accentuée lorsque le dioxane a été substitué par le diméthylformamide puisque cette fois le composé phénylé en position 2 a été obtenu avec un rendement de 40% (tableau 1, entrée 2). De façon également surprenante, deux résultats similaires ont ensuite été obtenus avec les conditions initiales sans triphénylphosphine, ou en utilisant le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium dans le *N*-méthylpyrrolidone (tableau 1, entrées 3 et 4).

L'ensemble de ces résultats a révélé en définitive une régiosélectivité accrue de la position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec ce type de système catalytique vis-à-vis de la position 5 et ce indépendamment de la source de palladium et de la nature du solvant. Il faut noter que cette tendance est différente de celle observée en série oxazolique pour laquelle la phénylation des positions 2 et 5 est très compétitive.

A ce stade, afin d'inverser la régiosélectivité en position 2 en faveur de la position 5, nous nous sommes tournés vers les conditions proposées par Sharp pour l'arylation régiosélective en série furane-3-carboxylate d'éthyle (schéma 56).[74a]

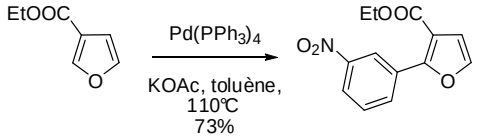
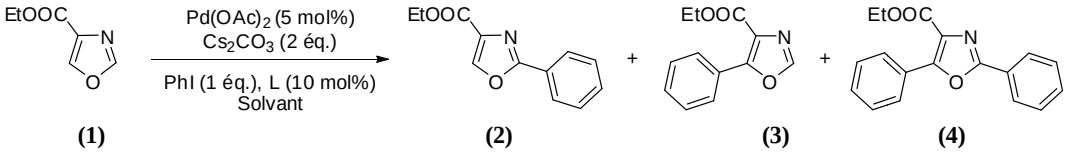


Schéma 56: Arylation régiosélective en position 5 de furane-3-carboxylate de Sharp

En effet, les conditions expérimentales proposées ont permis à l'équipe de Sharp d'inverser la régiosélectivité de phénylation observée initialement en position 5 en faveur de la position 2 incluse dans un système acrylate. Cependant, l'utilisation de ces conditions basées sur l'utilisation de $Pd(PPh_3)_4$ dans le toluène en présence d'acétate de potassium, ne nous a pas permis d'obtenir le composé 5-phényloxazole-4-carboxylate **3**. Ainsi, l'oxazole **2** phénylé en position 2 a de nouveau été obtenu avec un faible rendement de 20% (tableau 1, entrée 5).

A ce stade, il nous est apparu intéressant de rendre le processus totalement régiosélectif et beaucoup plus efficace en terme de rendement. Pour cela, nous avons prolongé l'étude de phénylation directe en utilisant une large gamme de ligands dans trois solvants, le dioxane, le DMF et le toluène. Ainsi, il est rapidement apparu que, d'une façon générale, l'emploi des ligands plus encombrés permettait d'atteindre le double objectif que nous nous étions fixés.



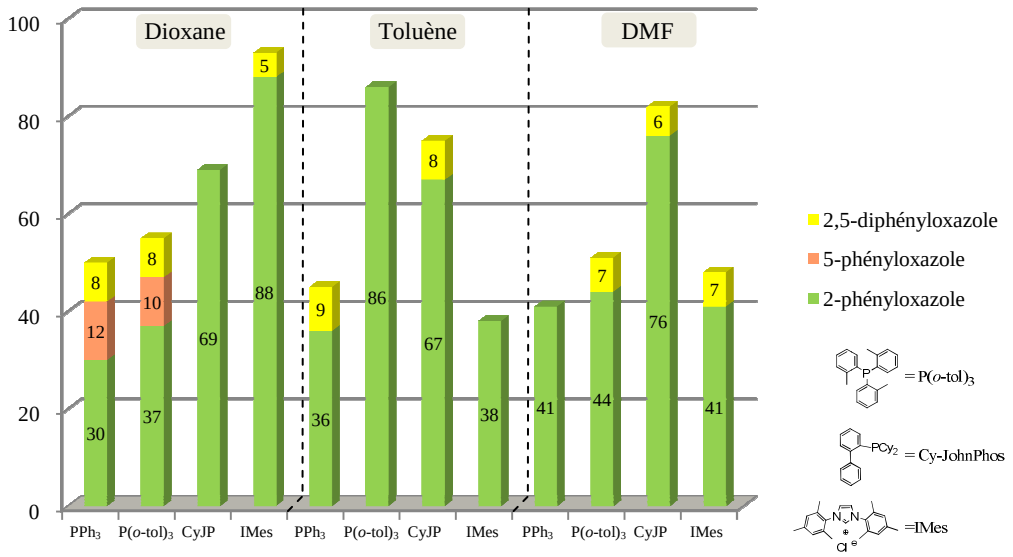


Diagramme 1

En effet, au regard des résultats présentés dans le diagramme 1, trois combinaisons ligand/solvant se sont révélées particulièrement efficaces, à savoir le 2-(dicyclohéxyl)phosphinobiphényle de Buchwald (Cy-JohnPhos) et le 1,3-bis-(mésitylimidazolyl)carbène (IMes) dans le dioxane ainsi que la tri-*o*-tolylphosphine (P(*o*-tol)$_3$) dans le toluène qui ont conduit très majoritairement et dans deux cas exclusivement au 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2** avec de très bons rendements (69%, 88% et 86%).

Cette première étude a été immédiatement poursuivie par une étude d'arylation directe consécutive du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2** avec l'iodobenzène catalysée par le Pd(OAc)$_2$ en présence de Cs_2CO_3 dans le dioxane et le toluène choisis comme solvants. Les résultats sont présentés dans le diagramme 2.

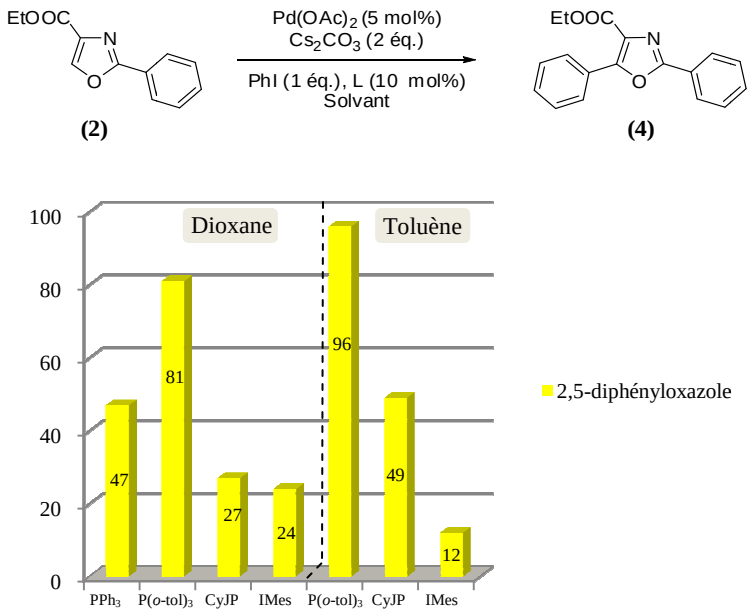


Diagramme 2

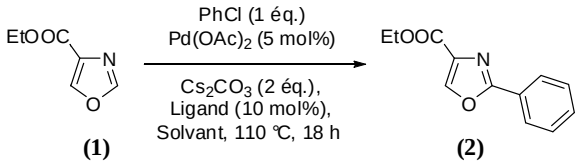
L'utilisation de la triphénylphosphine conduit au 2,5-diphényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **4** avec un rendement modeste de 47%. Par contre de façon surprenante concernant l'emploi des trois ligands encombrés efficaces pour la phénylation en position 2, les deux ligands Cy-JohnPhos et IMes se sont révélés très peu efficaces pour la phénylation directe consécutive. Seul le ligand P(*o*-tol)$_3$ a permis la préparation du 2,5-diphényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **4** dans les deux solvants avec des rendements de 81% dans le dioxane et de 96% dans le toluène.

Ces résultats permettent d'apporter une première explication au caractère hautement régiosélectif du processus de phénylation directe de la position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle basé sur l'emploi des ligands IMes, Cy-JohnPhos et P(*o*-tol)$_3$ (diagramme 2). En

effet, ce caractère régiosélectif aurait ainsi pour origine une grande différence de performance des deux combinaisons vis-à-vis des positions 2 et 5 compétitives. Toutefois, de façon étonnante, cette explication n'est plus valable avec l'emploi de P(*o*-tol)$_3$ dans le toluène puisqu'en effet, cette combinaison est aussi efficace pour la phénylation de la position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** que pour la phénylation consécutive de la position 5 du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2**. Dans ce cas, la bonne régiosélectivité observée au cours de l'arylation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle est cette fois d'origine cinétique, la phénylation directe de la position 2 étant beaucoup plus rapide que la phénylation directe consécutive de la position 5 du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle.

En vue d'une extension à terme de cette méthodologie à une large gamme de partenaires halogénés et notamment aux dérivés chlorés, nous avons immédiatement examiné le potentiel des systèmes ligand/solvant précédemment sélectionnés pour le couplage du chlorobenzène. Cette perspective était envisageable puisqu'en effet, les trois ligands utilisés, le P(*o*-tol)$_3$, le Cy-JohnPhos et l'IMes, sont des ligands encombrés et riches en électrons capables de réaliser l'étape cruciale d'addition oxydante.

Les résultats de phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec le chlorobenzène, réalisée dans les mêmes conditions opératoires que pour l'étude de phénylation directe avec l'iodobenzène, avec les trois ligands, P(*o*-tol)$_3$, Cy-JohnPhos et IMes dans le dioxane et le toluène comme solvants, sont présentés dans le diagramme 3.



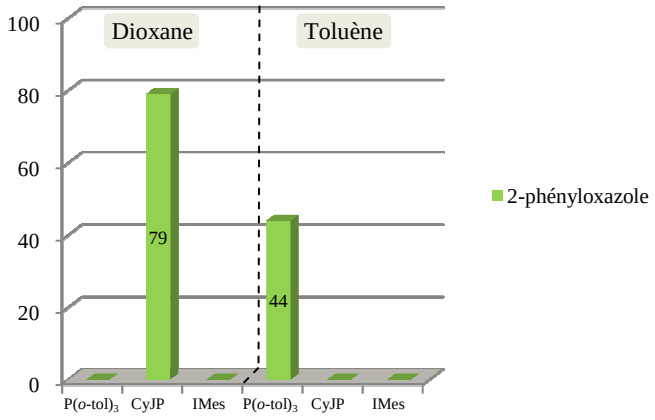
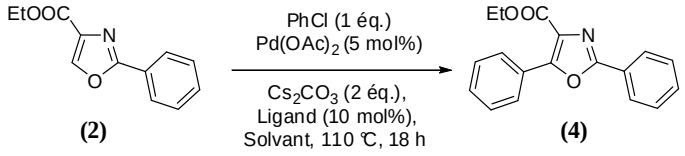


Diagramme 3

Il est apparu d'emblée que seules les combinaisons P(*o*-tol)$_3$/toluène et Cy-JohnPhos/dioxane se sont révélées cette fois efficaces, permettant la phénylation directe régiosélective de la position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec des rendements de 44% et 79%. En outre de façon intéressante, nous avons constaté que l'utilisation de deux équivalents de chlorobenzène avec la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène a permis d'améliorer le rendement de la réaction de 44% à 71% et ce sans formation du composé 2,5-diphényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **4**.

Au vue de cette première étude concluante, nous avons entrepris l'étude générale de la phénylation directe consécutive du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle avec le chlorobenzène en utilisant les trois ligands P(*o*-tol)$_3$, Cy-JohnPhos et IMes dans le dioxane et le toluène et ce de façon à comparer ces résultats avec la phénylation directe consécutive du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle avec l'iodobenzène (diagramme 4).



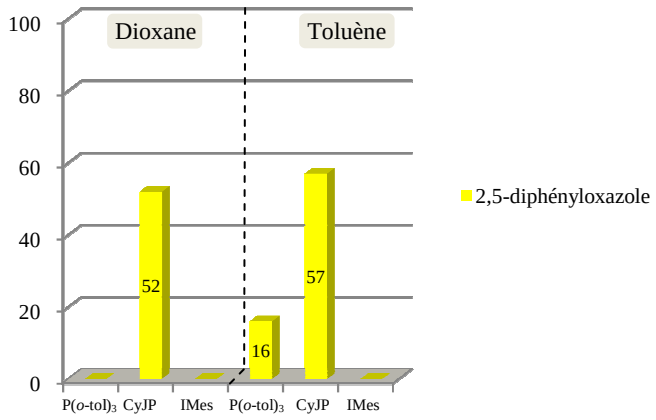


Diagramme 4

De la même façon que précédemment, ces résultats permettent d'apporter une première explication au caractère régiosélectif de la phénylation en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate avec le chlorobenzène présenté dans le schéma 58. En effet, le fait que la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane reste très efficace pour cette opération suggère que la régiosélectivité de la phénylation directe en position 2 est d'origine cinétique (diagramme 4). Par contre, le fait que la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène soit cette fois inopérante pour la phénylation consécutive de la position 5 explique clairement la très bonne régiosélectivité de la phénylation directe, avec cette même combinaison, de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec le chlorobenzène notamment en utilisant deux équivalents de partenaire halogéné. Il faut également noter que de façon étonnante l'emploi de Cy-JohnPhos dans le toluène s'est avéré plus efficace pour cette phénylation consécutive du partenaire chloré que pour celle de l'iodobenzène conduisant en effet au 2,5-diphényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **4** avec un rendement de 57%. Enfin, l'emploi de deux équivalents de chlorobenzène permet d'augmenter les rendements de couplage aussi bien dans le dioxane que dans le toluène, 70% et 69% respectivement.

Sur la base de ces résultats très prometteurs de phénylation directe régiosélective, nous nous sommes tournés vers l'étude de la généralisation du procédé de phénylation directe à l'arylation et l'hétéroarylation directes régiosélectives en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec les trois partenaires halogénés, iodés, bromés et chlorés et nous avons examiné également le couplage sélectif de partenaires iodochloroaromatiques. En outre,

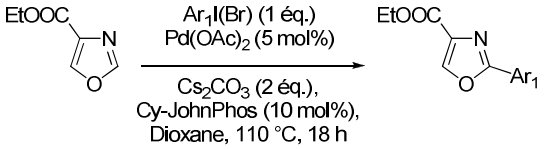
dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Henri Doucet de l'Université de Rennes, l'emploi d'un solvant "vert", le diéthylcarbonate, a été examiné pour substituer l'emploi de dioxane et de toluène.

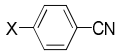
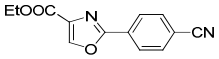
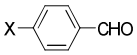
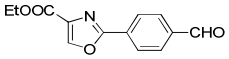
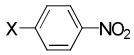
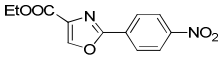
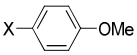
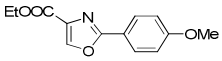
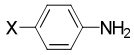
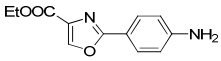
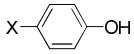
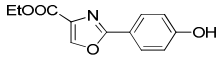
2) Etude généralisée d'arylation et d'hétéroarylation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle 1

Pour cette étude de généralisation de la méthodologie de phénylation directe de la position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle, nous nous sommes appuyés sur les observations faites précédemment qui ont fait clairement apparaître que certains systèmes catalytiques sont à la fois capables de phényler efficacement la position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**, tout en étant inefficaces dans la réaction de phénylation consécutives de la position 5. Ces combinaisons sont par conséquents des systèmes de choix pour assurer efficacement l'arylation ou l'hétéroarylation en position 2 tout en évitant l'obtention du composé di(hétéro)arylé. Selon ce raisonnement et après examen des résultats préliminaires présentés précédemment, nous avons retenu la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane pour le couplage des partenaires iodés et bromés et la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène pour le couplage des dérivés chlorés.

2.1) Arylation et hétéroarylation avec des partenaires halogénés bromés et iodés en utilisant la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane

Les premiers essais d'arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec des aromatiques et hétéroaromatiques iodés et bromés, réalisés en utilisant la combinaison sélectionnée Cy-JohnPhos/Dioxane, sont rassemblés dans le tableau 2 et 3.



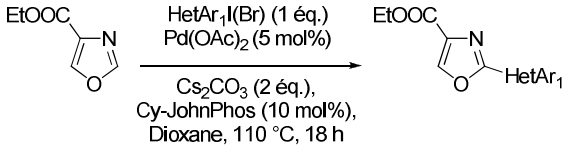
Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1		I		**5**	65 (91)[a]
2		Br		**6**	33 (60)[a,b]
3		I		**7**	47
4		I		**8**	59 (77)[a,c]
5		I		**9**	78
6		Br		**-**	n.r.

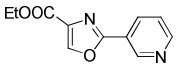
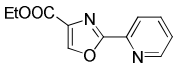
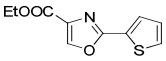
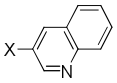
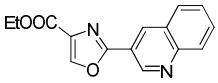
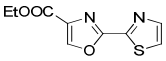
[a] Ar_1X (2 éq.). [b] 18% de 2,5-diaryloxazole. [c] 11% de 2,5-diaryloxazole.

Tableau 2

Ces conditions catalytiques se sont révélées très efficaces puisqu'une large gamme de partenaires aromatiques porteurs aussi bien de groupements donneurs qu'attracteurs ont pu être couplés avec des rendements corrects et de façon intéressante, l'utilisation de deux équivalents d'électrophile a même permis dans certains cas d'améliorer les rendements avec une faible production de composés diarylés (tableau 2, entrées 2 et 4). En outre, le couplage a été réalisé en présence de la fonction amine non protégée sans obtenir le produit d'homocouplage issu de la réaction d'amination de Buchwald-Hartwig (tableau 2, entrée 5). Seul le dérivé phénolique présent sous forme de phénate n'a pas pu être couplé, sans toutefois qu'aucun produit issu de l'homocouplage de type Ullman ne soit formé (tableau 2, entrée 6).

L'étude de l'hétéroarylation s'est révélée ensuite également très concluante puisque comme le montrent les résultats du tableau 3, de bons rendements de couplage de plusieurs hétérocycles bromés et iodés ont été obtenus et ce en utilisant un seul équivalent de partenaires halogénés.



Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1		I		**10**	83
2		Br			74 (98)[a]
3		I		**11**	59 (98)[a]
4		Br			87
5		I		**12**	90
6		Br		**13**	84
7		Br		**14**	77

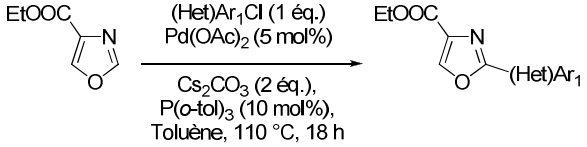
[a] $HetAr_1X$ (2 éq.).

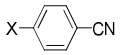
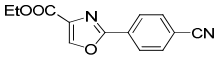
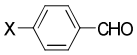
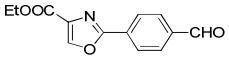
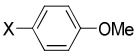
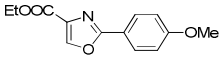
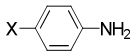
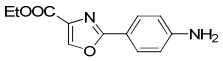
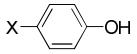
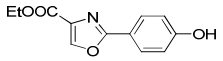
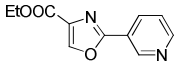
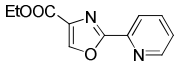
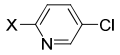
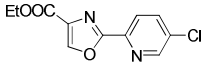
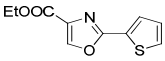
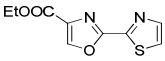
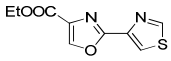
Tableau 3

Il faut noter que seul le rendement modeste de 59% de couplage de la 2-bromopyridine a nécessité une optimisation par l'emploi deux équivalents d'électrophile (tableau 3, entrée 3). Dans ce cas, le couplage s'est révélé quantitatif et de façon intéressante sans formation de l'oxazole dihétéroarylé.

2.2) Arylation et hétéroarylation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec des partenaires halogénés chlorés en utilisant la combinaison P(o-tol)$_3$/toluène

L'étude du couplage des partenaires chlorés a été entreprise en utilisant la combinaison ligand/solvant sélectionnée, P(*o*-tol)$_3$/toluène.



Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1		Cl		**5**	85
2		Cl		**6**	66
3		Cl		**8**	29 (68)[a]
4		Cl		**9**	n.r.
5		Cl		**-**	n.r.
6		Cl		**10**	96
7		Cl		**11**	98
8		Cl		**15**	47
9		Cl		**12**	97
10		Cl		**14**	59 (73)[a]
11		Cl		**-**	n.r.

[a] (Het)Ar_1X/Pd$(OAc)_2$/L (2 éq./10 mol%/20 mol%).

Tableau 4

De façon intéressante, l'examen des rendements obtenus, rassemblés dans le tableau 4, a révélé de façon générale que les dérivés chlorés aromatiques et hétéroaromatiques sont de meilleurs partenaires de couplage que leurs homologues iodés et bromés (tableau 4, entrées 1, 6, 7, 9). En effet de façon générale, l'emploi d'un seul équivalent de dérivé chloré a permis d'atteindre des taux de conversions excellents en séries chloroaromatique activé et chlorohétérocyclique. Seul le couplage du 4-chloroanisole, pour lequel l'effet donneur du groupement méthoxy rend difficile l'étape cruciale d'addition oxydante, a conduit à un faible taux de conversion (29%). Toutefois ce dernier a pu être très nettement amélioré par l'emploi de deux équivalents d'électrophile sans formation encore une fois du dérivé diarylé (68%) (tableau 4, entrée 3).

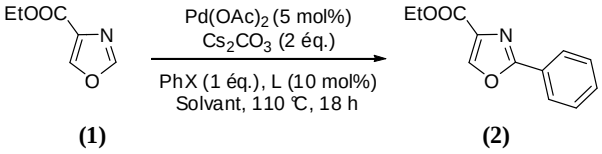
En définitive, les deux systèmes catalytiques sélectionnés, Cy-JohnPhos/dioxane et P(*o*-tol)$_3$/toluène qui avaient permis la phénylation régiosélective en position 2 de l'oxazole-4-

carboxylate d'éthyle avec respectivement l'iodo- et le chlorobenzène, ont permis également l'arylation et l'hétéroarylation d'une large gamme de partenaires aromatiques et hétéroaromatiques iodés, bromés et chlorés. Les partenaires chlorés se sont révélés de meilleurs partenaires de couplage que leurs homologues iodés et bromés permettant en effet de meilleurs rendements de couplage avec un seul équivalent d'électrophile. Par contre, les partenaires aromatiques iodés et bromés doivent être privilégiés lors de la présence de groupements désactivants fortement l'étape d'addition oxydante tels que les groupements méthoxy et amino. En outre de façon générale, cette réaction autorise la présence de nombreux groupements fonctionnels sensibles aux attaques nucléophiles, tels que les groupements nitrile et aldéhyde, ainsi que celle de la fonction amine non protégée. Par contre, les deux essais de couplage des 4-bromo- et 4-chlorophénols n'ont pas été fructueux.

A ce stade, il nous est apparu intéressant d'examiner la possibilité de couplage sélectif de partenaires chloroiodo(bromo)aromatiques. En effet, la présence latente du chlore sur le noyau aromatique permet notamment d'envisager un second processus de couplage pour la synthèse de composés polyaromatiques utilisés en chimie des matériaux (fluorescence, cristaux liquide,…). En particulier, nous avons étudié la synthèse originale d'analogues du 1,4-di-2-(5-phényloxazolyl)-benzène (POPOP) dans le troisième chapitre consacré aux applications.

3) Etude du couplage régiosélectif en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec des partenaires chloroiodo(bromo)aromatiques en vue de la préparation de systèmes polyaromatiques

Le rassemblement sur un même diagramme des résultats de l'étude préliminaire du couplage de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec l'iodure et le chlorure de phényle en utilisant le $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur en présence d'un large excès de Cs_2CO_3 montre clairement que l'utilisation de l'IMes dans le dioxane est une combinaison de choix pour le couplage de partenaires chloroiodoaromatiques (diagramme 5). En effet, nous avons constaté que l'utilisation de ce système avec l'iodobenzène a permis la formation de 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2** avec un bon rendement de 88% mais ce même système s'est avéré totalement inefficace pour le couplage du chlorobenzène.



(1) **(2)**

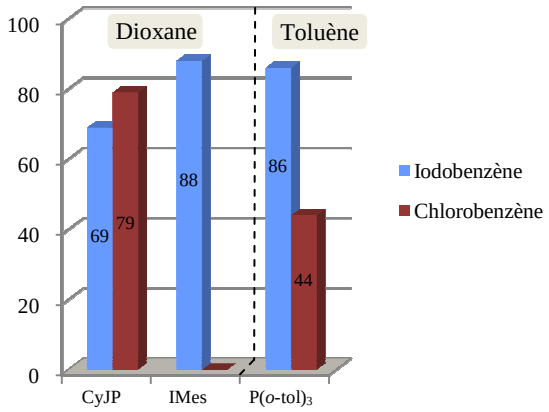
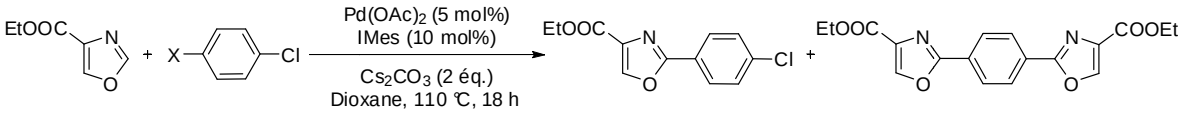


Diagramme 5

Ainsi, l'efficacité de cette combinaison IMes/dioxane pour le couplage sélectif de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec le 1-bromo-4-chlorobenzène et de 1-chloro-4-iodobenzène en utilisant le $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur, en présence de Cs_2CO_3 a tout d'abord été évaluée.



(1) **(16)** **(17)**

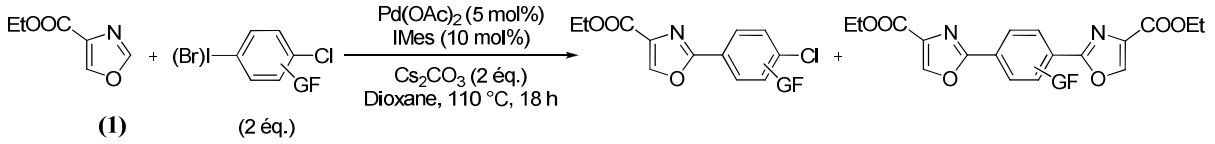
Entrée	X	Eq. E^+	N°	Rdts (%)
1	Br	1	**16**	65
2		2	**16**	85
			17	6
3		3	**16**	84
			17	8
4	I	2	**16**	80
			17	9

Tableau 5

Les résultats rassemblés dans le tableau 5 ont révélé tout d'abord que l'utilisation d'un équivalent de 1-bromo-4-chlorobenzène a conduit au 2-chlorophényloxazole-4-carboxylate **16** avec un rendement modeste de 65% sans formation de l'oxazole bis-arylé (tableau 5, entrée 1). Toutefois l'utilisation de deux puis trois équivalents d'électrophile a conduit à une conversion totale mais le produit bis-arylé **17** a cette fois été isolé avec de faibles rendements

de 6% et 8% (tableau 5, entrées 2 et 3). Des résultats quasiment identiques ont été obtenus avec l'iodochlorobenzène puisque le 2-chlorophényloxazole-4-carboxylate **16** est accompagné du composé bis-arylé **17** isolé avec un rendement de 9% (tableau 5, entrée 4).

Ainsi, nous avons poursuivi l'étude du couplage direct sélectif de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec deux équivalents de partenaires bromochloroaromatiques plus accessibles que leurs homologues iodés, porteurs de groupements attracteurs et donneurs, ces derniers étant situés variablement en position ortho de l'atome de brome ou de chlore eux-mêmes positionnés en position para l'un de l'autre (tableau 6).



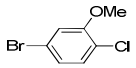
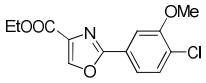
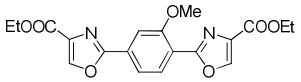
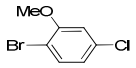
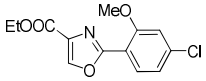
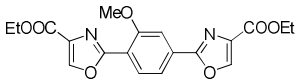
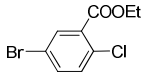
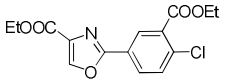
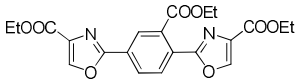
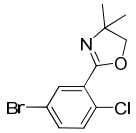
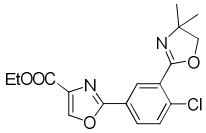
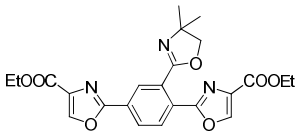
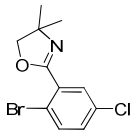
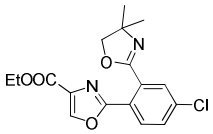
Entrées	Réactifs	Produits	N°	Rdts (%)
1			**18**	75
			**19**	12
2			**20**	38
			**19**	26
3			**21**	52
			**22**	13
4			**23**	44
			**24**	15
5			-	n.r.

Tableau 6

L'examen des résultats rassemblés dans le tableau 6 a montré d'une part que les dérivés bromochloroaromatiques les moins encombrés, c'est-à-dire lorsque le groupement attracteur ou donneur est situé en position ortho de l'atome de chlore, ont été les seuls partenaires de couplage satisfaisants conduisant aux chloroaryloxazole-4-carboxylates souhaités avec des rendements corrects de 44% à 75% (tableau 6, entrées 1, 3 et 4). Cependant, de façon générale, les dérivés chloroaryloxazole-4-carboxylates formés se sont révélés également des partenaires compétitifs de couplage puisqu'en effet les dérivés bis-oxazolylaromatiques ont été également isolés avec des rendements compris entre 12% à 26% (entrées 1, 3 et 4) lorsque l'encombrement stérique est minimale. De plus, la présence d'un groupement en *ortho* de

l'atome de brome pourrait stabiliser l'espèce palladiée et la rendre moins réactive (entrées 2 et 5).

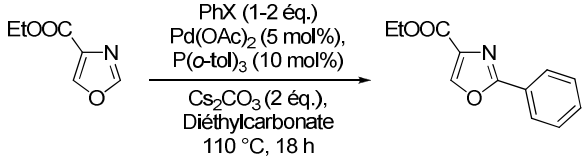
4) Etude d'un procédé "vert" d'arylation régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par utilisation du diéthylcarbonate comme solvant

Un des programmes de recherche du Dr. Henri Doucet de l'Université de Rennes, est actuellement centré, dans le cadre du développement durable, sur la mise au point de procédés métallo-catalysés plus éco-compatibles dits "verts" qui vise essentiellement à réduire la quantité de catalyseur de palladium et à substituer les solvants couramment utilisés tels que les solvants dipolaires aprotiques (dioxane, DMF, DMA) et le toluène par des solvants aisément biodégradables.[123] C'est dans ce contexte que très récemment le Dr. Doucet nous a proposé de participer à ce programme, et en particulier d'étudier la substitution du toluène et du dioxane, principalement employés dans nos procédés d'(hétéro)arylation directe en séries oxazole- et thiazole-4-carboxylates, par le diéthylcarbonate,[124] qui est un solvant facilement accessible et biodégradable.

Dans ce cadre nous avons entrepris une étude une étude préliminaire de phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** en utilisant le $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur, un excès de Cs_2CO_3 et le ligand P(*o*-tol)$_3$ dans le diéthylcarbonate comme solvant à 110 °C pendant 18 h.

[123] (a) Požgan, F.; Roger, J.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 404; (b) Roger, J.; Požgan, F.; Doucet, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1179; (c) Roger, J.; Požgan, F.; Doucet, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 425; (d) Roger, J.; Doucet, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9772; (e) Fall, Y.; Doucet, H.; Santelli, M. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 153; (f) Roger, J.; Verrier, C.; Le Goff, R.; Hoarau, C.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 951; (g) Dong, J. J.; Roger, J.; Požgan, F.; Doucet, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1832.

[124] (a) Sakakura, T.; Kohno, K. *Chem Commun*. **2009**, 1312; (b) Tundo, P.; Selva, M. *Acc. Chem. Res*. **2002**, *35*, 706; (c) Miao, X.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 813; (d) Arockiam, P.; Poirier, V.; Fiscmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Green Chem*. **2009**, *11*, 1871.



Entrées	Réactifs	Solvant	**2** (%)
1		Toluène	86
2		Diéthylcarbonate	74[a]
4		Toluène	71
5		Diéthylcarbonate	n.r.

[a] 5-arylation et 2,5-diarylation <5%.

Tableau 7

Les résultats comparatifs avec ceux obtenus en utlisant la combinaison de référence P(*o*-tol)$_3$/toluène, présentés dans le tableau 7, se sont révélés concluants pour le couplage de l'iodobenzène et la régiosélectivité a été conservée en position 2. Par contre, le remplacement par ce solvant n'a pas permis le couplage du chlorobenzène.

Ceci a suggéré que le toluène utilisé comme solvant est le facteur déterminant l'étape d'addition oxydante et notamment l'obtention d'un catalyseur plus performant. Un examen approfondi de la littérature a révélé que le catalyseur potentiellement formé *in situ* est le palladacycle d'Herrmann-Beller (HBP). En effet, une synthèse de l'HBP repose sur la réaction du Pd(OAc)$_2$ avec le P(*o*-tol)$_3$ dans le toluène à 50 °C (schéma 57).[125]

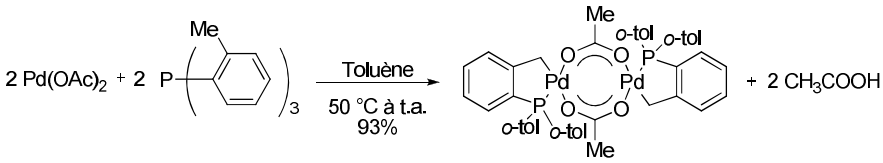
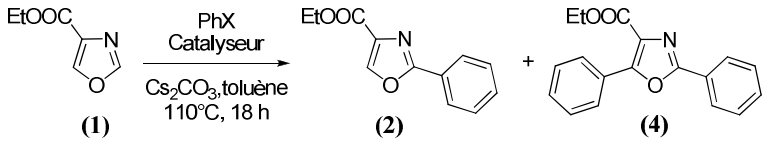


Schéma 57

Pour confirmer cette hypothèse nous avons réalisé des réactions d'arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec l'iodobenzène et le chlorobenzène en utilisant l'HBP comme catalyseur dans le toluène.

[125] (a) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T. H.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1844; (b) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848; (c) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357; (d) Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Preysing, D. V.; Schneider, S. K. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 229.



Entrée	PhX	Système catalytique	**2** (%)	**4** (%)
1	PhI	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$	81	14
2		HBP	70	30
3	PhCl	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$	71	-
4		HBP	73	-

Tableau 9

L'étude comparative présentée dans le tableau 9 montre que l'utilisation d'HBP conduit à des résultats très similaires à ceux obtenus avec la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène même si le couplage de l'iodobenzène conduit à la formation de composé diphénylé en plus grande quantité (tableau 9, entrées 2).

Ainsi, la très probable formation *in situ* de l'HBP lors de l'emploi de la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène expliquerait les bons rendements de couplage de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec une large gamme d'aromatiques et d'hétéroaromatiques chlorés, y compris les dérivés non activés et désactivés tels que le chlorobenzène et le 4-chloroanisole. Toutefois, cette explication ne serait pas généralisable aux couplages des dérivés iodés. En effet, Greaney avait observé une différence notable dans l'emploi de l'HBP et de la combinaison P(*o*-tol)$_3$ dans le toluène comme solvant lors du couplage de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec le 2-triisopropylsilyl-4-iodooxazole comme indiqué dans le schéma 58.[112]

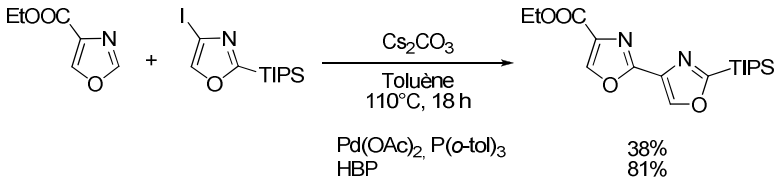
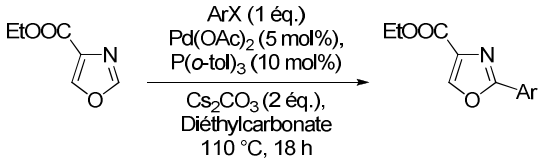
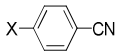
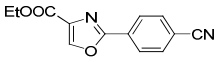
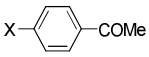
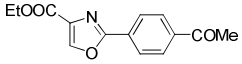
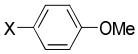
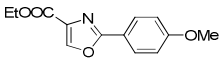
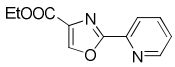
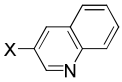
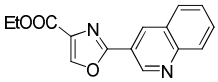


Schéma 58

Sur la base de cette analyse et par déduction, nous avons conclu que l'inefficacité de la combinaison P(*o*-tol)$_3$/diéthylcarbonate pour le couplage du chlorobenzène provient de l'inefficacité de ce catalyseur pour l'étape d'addition oxydante. Aussi, nous avons poursuivi l'étude de l'efficacité de ces nouvelles conditions catalytiques pour le couplage d'(hétéro)aromatiques iodés, bromés et chlorés "activés" (tableau 8).



Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1		I		**5**	69[a]
2		Cl			88
3		Br		**25**	56
4		I		**8**	80[b]
5		Cl		**11**	82
6		Br		**13**	80

[a] 5-arylation et 2,5-diarylation <5%. [b] 2,5-diarylation <5%.

Tableau 8

De façon générale, les résultats ont été très concluants. En effet, les arylations régiosélectives ont pu être réalisée avec le 4-iodo- et 4-chlorobenzonitrile ainsi qu'avec la 4-bromoacétophénone et le 4-iodoanisole (tableau 8, entrées 1-4). Par ailleurs, deux hétérocycles, la 2-chloropyridine et la 3-bromoquinoléine, ont été couplés avec succès (tableau 8, entrées 6 et 7). En outre de façon surprenante, le 4-chlorobenzonitrile s'est révélé meilleur partenaire de couplage que son homologue iodé.

IV. Etude de l'(hétéro)arylation directe pallado-catalysée des dérivés 2-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates par des halogéno(hétéro)aromatiques

L'étude préliminaire de phénylation directe pallado-catalysée du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle basée sur l'utilisation de $Pd(OAc)_2$ et de Cs_2CO_3 utilisé en excès avec l'iodure et le chlorure de phényle, a été utilisée comme le pivot principal à l'établissement d'une méthodologie générale régiosélective d'(hétéro)arylation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle. En effet, les systèmes ligand/solvant qui ont été retenus pour l'arylation et l'hétéroarylation régiosélectives de la position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle sont des systèmes inefficaces pour l'(hétéro)arylation de la position 5 afin d'éviter la formation des composés diarylés. Toutefois, cette étude a permis de révéler également d'autres systèmes ligand/solvant très efficaces pour la phénylation consécutive de la position 5 du 2-phényloxazole-4-carboxylate **2** (schéma 59).

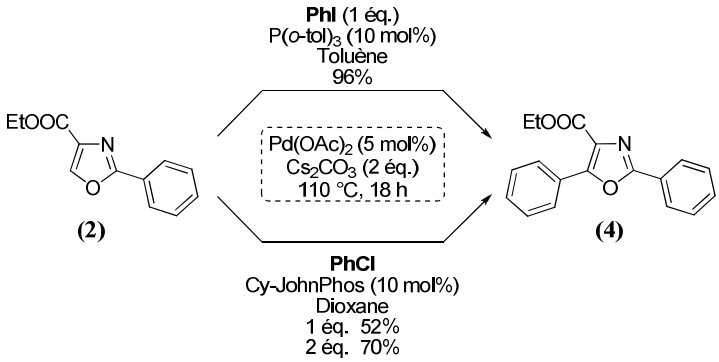
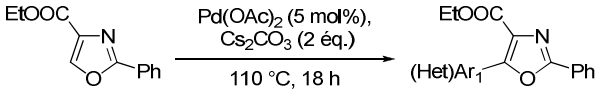


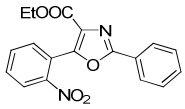
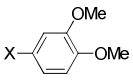
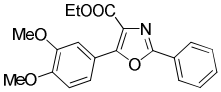
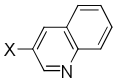
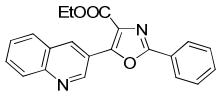
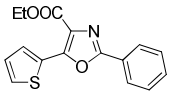
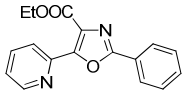
Schéma 59

En particulier, les combinaisons P(*o*-tol)$_3$/toluène et Cy-JohnPhos/dioxane se sont révélées des combinaisons de choix pour la phénylation directe consécutive de 2-phényloxazole-4-carboxylate **2** avec respectivement l'iodure et le chlorure de phényle conduisant au 2,5-diphényloxazole-4-carboxylate **4** avec des rendements de 96% et 70%.

Ainsi, une première étude d'arylation et d'hétéroarylation du 2-phényloxazole-4-carboxylate a été entreprise en utilisant la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène pour le couplage des partenaires iodés et bromés et la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane pour le couplage des dérivés chlorés (tableau 10).



(Het)Ar_1I(Br) (1 éq.), P(*o*-tol)$_3$ (10 mol%), toluène
(Het)Ar_1Cl (1 éq.), Cy-JohnPhos (10 mol%), dioxane

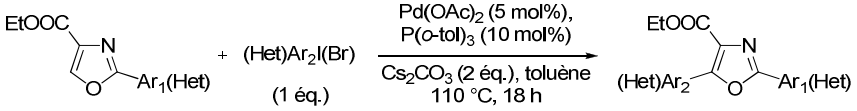
Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1		I		**26**	84
2		Br		**27**	84
3		Br		**28**	88
4		I		**29**	89
5		Cl			n.r. (72)[a]
6		I		**30**	95
7		Br			72
8		Cl			55 (72)[b]

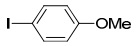
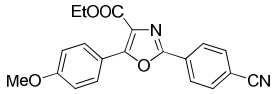
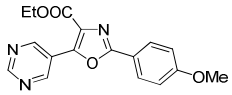
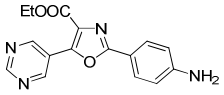
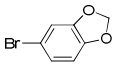
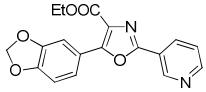
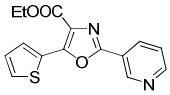
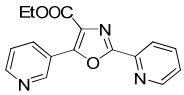
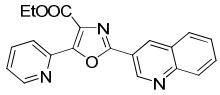
[a] Réaction dans le toluène. [b] (Het)Ar_1X/Pd(OAc)$_2$/L (2 éq./10 mol%/20 mol%).

Tableau 10

Les résultats ont été, de façon générale, très concluants avec des partenaires de couplage aromatiques et hétéroaromatiques iodés et bromés porteurs indifféremment de groupements donneurs ou attracteurs d'électrons. De même, le couplage de deux hétérocycles, le 2-chlorothiophène et la 2-chloropyridine, a révélé rapidement que la procédure de couplage des dérivés chlorés hétérocycliques nécessitent l'emploi de deux équivalents d'électrophile (tableau 10, entrées 5 et 8).

A la vue de cette étude préliminaire, les partenaires iodés et bromés ont été retenus pour l'étude d'arylation et d'hétéroarylation de la position 5 d'une gamme élargie de dérivés 2-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates.



Entrées	Substrats	Réactifs	Produits	N°	Rdts (%)
1	**5**			**31**	97
2	**8**			**32**	19
3	**9**			**-**	n.r.
4	**10**			**33**	81
5	**10**			**34**	82
6	**11**			**35**	35 (94)[a]
7	**13**			**36**	56 (100)[a]

[a] (Het)Ar_1X/Pd$(OAc)_2$/L (2 éq./10 mol%/20 mol%).

Tableau 11

Les résultats rassemblés dans le tableau 11 se sont révélés concluants. Cependant de façon générale et inattendue, le 2-aryloxazole-4-carboxylate cyané **5** ainsi que les 2-hétéroaryloxazole-4-carboxylates **10**, **11** et **13** ont montré une meilleure réactivité que les 2-aryloxazole-4-carboxylates substitués par des groupements méthoxy ou amino **8** et **9** qui n'ont pas permis de réaction.

V. Conclusion

Ainsi, la première partie de ce travail a été consacré à l'élaboration d'une nouvelle méthodologie d'arylation et d'hétéroarylation directes régiosélectives en série oxazole-4-carboxylate par des (hétéro)aromatiques iodés, bromés ou chlorés catalysée par l'acétate de palladium, en présence d'un large excès de carbonate de césium utilisé comme base, et de deux combinaisons ligand/solvant différentes, Cy-JohnPhos/dioxane et P(*o*-tol)$_3$/toluène. Ces combinaisons ont été sélectionnées pour leur grande efficacité pour la phénylation directe en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** tout en étant inefficace pour la phénylation consécutive de la position 5 du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2**, et ce afin d'éviter la formation compétitive du dérivé diarylé. Ainsi, l'(hétéro)arylation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** en position 2 a été réalisée par l'utilisation du système Cy-JohnPhos/dioxane pour le couplage des dérivés iodés et bromés tandis que la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène a été ciblée pour le couplage des dérivés chlorés. Avec ces deux procédures, un large panel de 2-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates d'éthyle ont pu être préparés avec un excellent contrôle de la régiosélectivité de la réaction (schéma 60). De plus, de façon intéressante, ces procédures se sont révélées compatibles avec la présence de fonctions sensibles aux attaques nucléophiles ainsi qu'avec la présence une fonction amine libre.

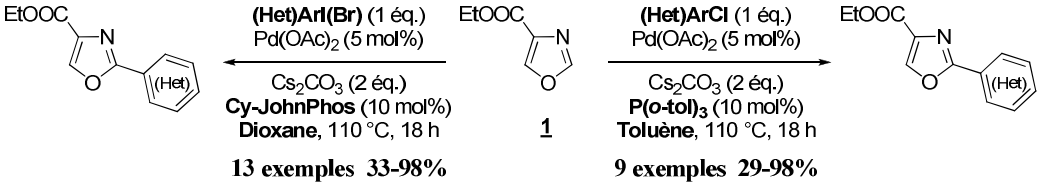


Schéma 60

Une étude du contrôle de la régiosélectivité du processus d'arylation directe de chloro(bromo)iodoaromatiques a ensuite été réalisée. Pour cela, la combinaison IMes/dioxane a été cette fois ciblée en raison de l'efficacité de ce ligand pour le couplage régiosélectif de l'iodobenzène mais totalement inefficace pour le couplage du chlorobenzène. Ces réactions ont permis d'accéder aux 2-(4-chloroaryl)oxazole-4-carboxylates avec des rendements très satisfaisants (schéma 61).

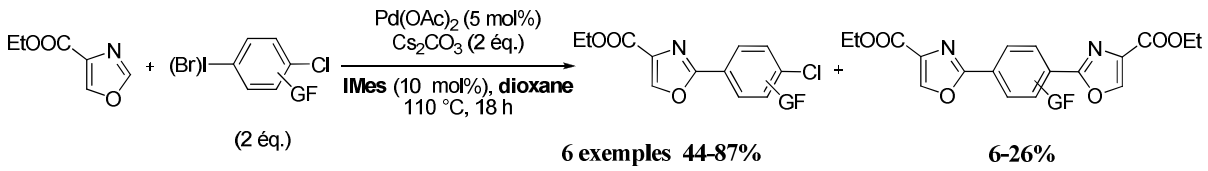


Schéma 61

Cependant, bien qu'aucun produit diarylé n'a pas été observé, les composés 2-(4-chlorophényl)oxazole-4-carboxylates se sont révélés des partenaires de couplage compétitifs conduisant aux analogues dioxazolylbenzènes avec des rendements allant de 6% à 26%.

En collaboration avec le groupe du Dr. Henri Doucet de l'Université de Rennes, le développement d'une nouvelle procédure générale d'(hétéro)arylation directe utilisant un solvant éco-compatible dit "vert", le diéthylcarbonate, a été envisagé. L'emploi de la combinaison P(*o*-tol)$_3$/diéthylcarbonate s'est révélé très efficace pour le couplage d'(hétéro)aromatiques iodés et bromés, mais aussi pour le couplage d'(hétéro)aromatiques chlorés activés (schéma 62).

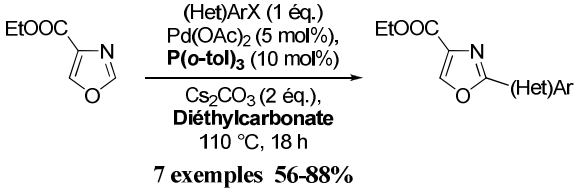
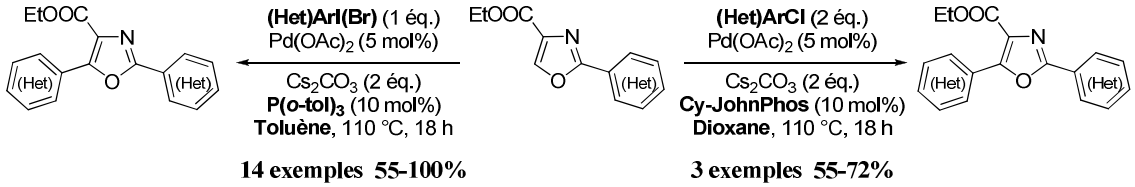


Schéma 62

Par contre, ces nouvelles conditions n'ont pas permis le couplage du chlorobenzène. Ce résultat comparé à la bonne efficacité de la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène pour le couplage des dérivés chlorés non activés et désactivés a permis de mettre en évidence que l'emploi du système catalytique Pd(OAc)$_2$/P(*o*-tol)$_3$ dans le toluène conduit à la formation *in situ* du palladacycle d'Herrmann-Beller (HBP), qui est le seul catalyseur actif dans ce cas.

La dernière partie de cette étude méthodologique d'(hétéro)arylation en série oxazole-4-carboxylate a été centrée sur une étude d(hétéro)arylation directe consécutive de 2-aryloxazole-4-carboxylates. La procédure développée repose sur l'utilisation des mêmes combinaisons employéesdans les procédures d'arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle mais en inversant les deux partenaires halogénés, à savoir la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane pour le couplage des dérivés chlorés et la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène pour le couplage des dérivés iodés et bromés. Ces deux procédures se sont révélées très efficaces puisqu'elles ont permis la préparation 2,5-di(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates avec

des rendements élevés de 55% à 100%. Toutefois de façon générale, les dérivés iodés et bromés doivent cette fois être privilégiés par rapport aux dérivés chlorés (schéma 63).



14 exemples 55-100% **3 exemples 55-72%**

Schéma 63

Chapitre II

Etude de nouvelles réactions de vinylation, d'alkylation et de benzylation directes pallado-catalysées régiosélectives en série oxazole-4-carboxylate

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication

Direct Palladium-Catalyzed Alkenylation, Benzylation and Alkylation of Ethyl Oxazole-4-Carboxylate with Alkenyl-, Benzyl- and Alkyl Halides
Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647.

I. Contexte bibliographique: réactions de vinylation, de benzylation et d'alkylation directes métallo-catalysées d'(hétéro)aromatiques

Compte tenu de la grande diversité des réactions de fonctionnalisation directe d'hétéroaromatiques en terme de type d'activation et d'agent de fonctionnalisation, que nous avons brièvement présentée dans la partie introductive de ce manuscrit, nous allons présenter ici des méthodes ou des exemples de vinylation et d'alkylation directes d'hétéroaromatiques par activation métallique catalytique reportés dans la littérature selon la nature de l'agent de fonctionnalisation, soit essentiellement les alcènes et alcynes d'une part et les partenaires halogénés d'autre part.

1) Réactions de vinylation et d'alkylation métallo-catalysées directes d'hétéroaromatiques à l'aide d'alcènes et d'alcynes

La première méthode de vinylation directe d'aromatiques catalysée par des métaux de transition a été développée en 1967 par Fujiwara et Moritani.[68a] Cette réaction qui porte leur nom, repose sur un couplage oxydant métallo-catalysé d'un dérivé aromatique avec une oléfine conduisant à l'installation de l'alcène en lieu et place de la liaison C-H. L'étape clé de métallation électrophile est induite par du palladium au degré d'oxydation (II). Après une réaction de *β*-insertion suivie d'une réaction de *β*-élimination, le palladium au degré d'oxydation (0) est réoxydé par divers agents oxydants tels que l'acétate de cuivre,[126] l'hydroperoxyde de *tert*-butyle,[127] la benzoquinone,[128] ou encore l'acétate d'argent.[82a] Bien que connue depuis plus de 40 ans, cette réaction ne connait un réel essor en série hétérocyclique que depuis ces dernières années. Ainsi, les vinylations directes du thiophène,[129] furane,[130] pyrrole[131] ont été proposées dont quelques exemples sont présentés dans le schéma 64.

[126] Fujiwara, Y.; Maruyama, O.; Yoshidomi, M.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 851.
[127] (a) Jia, C.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 2097.
[128] Boele, M. D. K.; van 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.
[129] Zhao, J.; Huang, L.; Cheng, K.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 2758.
[130] (a) Yokota, T.; Tani, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 1476; (b) Aouf, C.; Thiery, E.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 4096.
[131] Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 2528.

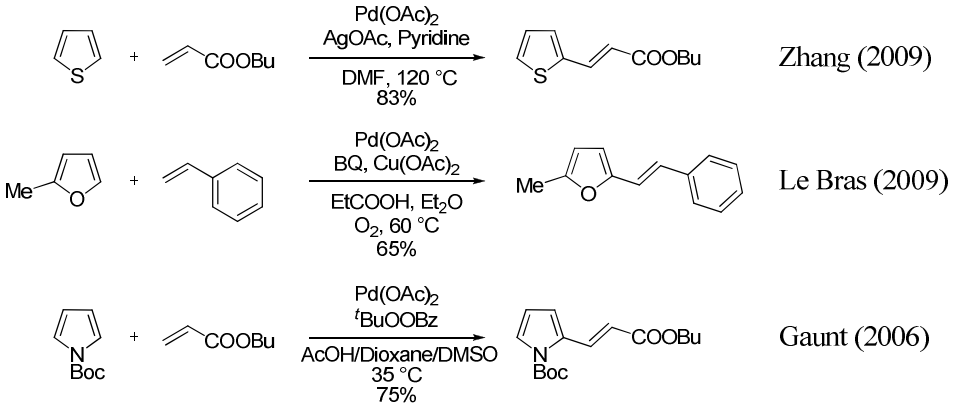


Schéma 64

Une seconde méthode de vinylation directe d'hétéroaromatiques est la réaction d'hydroarylation des alcynes, initialement développée par Murai.[132] Bien que cette réaction a été largement étendue en série aromatique avec une large gamme de catalyseurs au palladium,[133] au rhodium,[134] à l'or,[135] ou encore au nickel, l'hydrohétéroarylation d'alcynes est encore peu répandue. Quelques exemples en série oxazodiazolique[136] sont présentés dans le schéma 65.

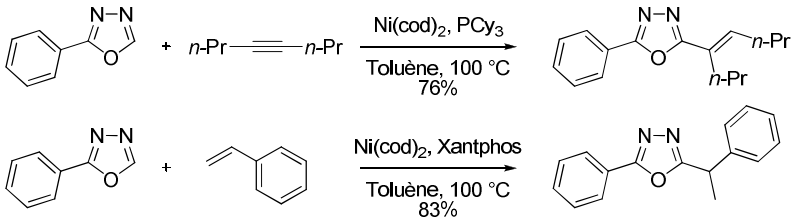


Schéma 65

De façon générale, nous n'avons pu recenser aucune application de ce mode de fonctionnalisation en série oxazolique dans la littérature.

[132] Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.
133 (a) Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 7516; (b) Jia, C.; Lu, W.; Oyamada, J.; Kitamura, T.; Matsuda, K.; Irie, M.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem*. **2000**, *122*, 7252.
[134] Tan, K. L.; Vasudevan, A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A.; Souers, A. J. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 2131.
[135] Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem*. **2003**, 3485.
[136] Mukai, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 6410.

2) Réactions de vinylation et d'alkylation directes métallo-catalysées d'hétéroaromatiques avec des partenaires halogénés

2.1) Exemples de réactions de vinylation directe métallo-catalysées avec un partenaire halogéné ou pseudo-halogéné

2.1.1) Vinylation directe pallado-catalysée

Bien que l'(hétéro)arylation directe pallado-catalysée d'hétéroaromatiques par des partenaires halogéno(hétéro)aromatiques soit actuellement la technique de fonctionnalisation directe la plus explorée, la réaction analogue avec un partenaire halogénovinylique conduisant à la vinylation directe est encore peu développée.

Le premier exemple a été proposé par Daugulis en 2005 dans le cadre du développement d'une nouvelle technique d'arylation directe de l'aniline, protégée par un groupement pivaloyle, basée sur une étape clé de palladation électrophile. Ainsi, l'équipe de Daugulis a montré que le bromoacrylate de méthyle peut être ajouté à la liste des partenaires de couplage (schéma 66).[137]

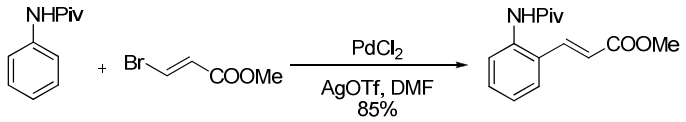


Schéma 66

Depuis, plusieurs réactions de vinylation directe pallado-catalysées ont été reportées en série hétérocyclique. En 2008, l'équipe de Guillaumet a décrit la vinylation directe pallado-catalysée du 6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine avec différents bromure de vinyles (schéma 67).[138] Cette réaction s'est avérée compatible avec la présence d'un chlore sur l'hétérocycle qui a ensuite été impliqué dans des réactions des couplages croisées.

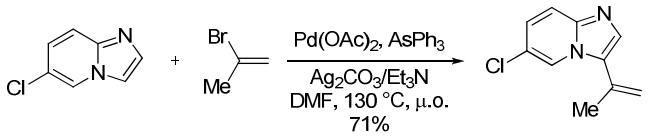


Schéma 67

[137] Zaitsev, V. G.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 4156.
[138] Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2008**, 2537.

Cette même année, Doucet a décrit une méthode générale de vinylation directe pallado-catalysée du benzoxazole, du benzothiazole et du 2-propylthiazole en utilisant un catalyseur au palladium (II) en présence de ligands bidentates avec des bromooléfines (schéma 68).[139] Ces conditions initialement développées pour l'arylation directe d'hétérocycles[108] ont permis d'accéder aux 2-vinyloxazoles et thiazoles avec des rendements élevés.

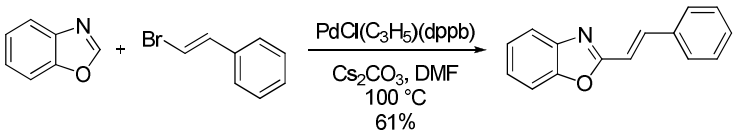


Schéma 68

L'équipe de Piguel a également proposé une procédure générale de vinylation de 5-aryloxazoles catalysée par le palladium tétrakistriphénylphosphine avec différents bromovinyles (schéma 69). Cette procédure est également efficace pour l'arylation directe d'halogénoaryles.[117]

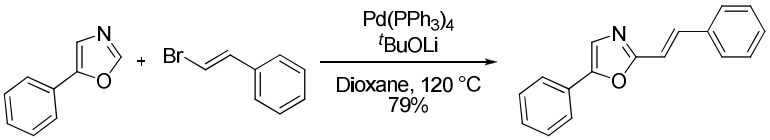


Schéma 69

Enfin très récemment, une étude générale de vinylation directe de sydnones pallado-catalysée a été effectuée par l'équipe de Moran utilisant l'acétate de palladium comme catalyseur et la triphénylphosphine comme ligand avec des dérivés vinyliques bromés et iodés (schéma 70).[140]

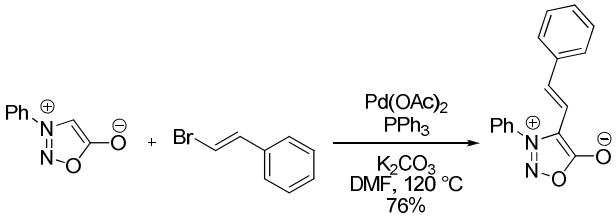


Schéma 70

[139] Gottumukkala, A. L.; Derridj, F.; Djebbar, S.; Doucet, H. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 2926.
[140] Rodriguez, A.; Fennessy, R. V.; Moran, W. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3942.

2.1.2) Vinylation directe catalysée par le cuivre

Dans le cadre du développement des techniques d'arylations directes catalysées par l'iodure de cuivre avec des partenaires halogénés, Daugulis a tout d'abord reporté un exemple de vinylation directe stéréospécifique de polyfluoroarènes avec le bromostyrène (schéma 71).[79b,c]

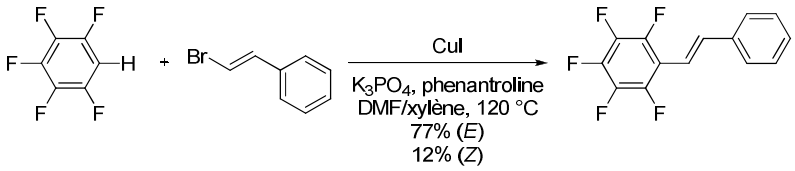


Schéma 71

Ensuite, le groupe de Piguel a proposé une procédure générale de vinylation directe du 5-aryloxazoles catalysée par l'iodure de cuivre.[120a] Le couplage de bromostyrène substitué par des groupements donneurs ou attracteurs d'électrons est effectué avec des rendements élevés. De façon intéressante, ce système catalytique permet la vinylation régiosélective en position 2 de l'oxazole nu avec un rendement de 58% (schéma 72).

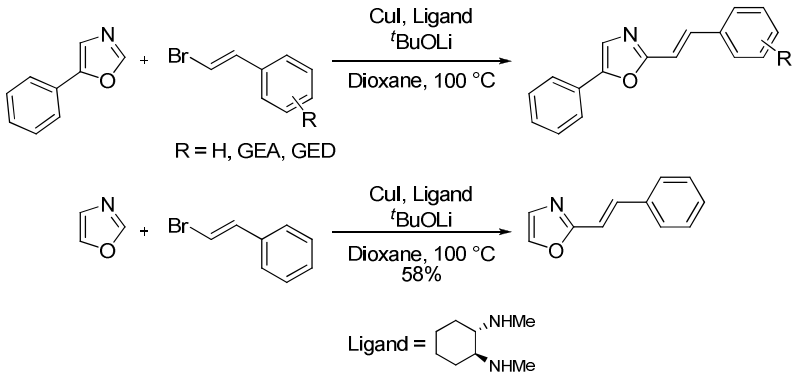


Schéma 72

2.1.3) Vinylation directe catalysée par le ruthénium

Dans le cadre des réactions de fonctionnalisation directe faisant intervenir une étape clé d'addition oxydante dans la liaison C-H d'un métal à bas degré d'oxydation, principalement le rhodium et le ruthénium,[141] Chatani et son équipe ont proposé pour la première fois

[141] (a) Lewis, J. C.; Wiedemann, S. H.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 35; (b) Ackermann, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123.

l'emploi de vinylacétate comme agent de fonctionnalisation permettant la vinylation *ortho*-dirigée d'un système phénylpyridine (schéma 73).[142]

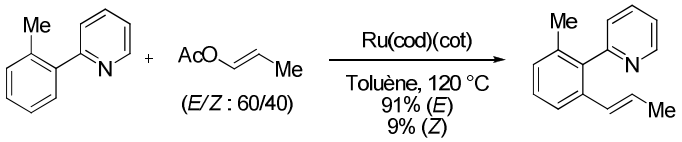


Schéma 73

Il faut noter que dans ce cas, la stéréochimie de l'alcène n'est pas conservée et évolue vers la formation exclusive de l'isomère *E*.

2.2) Exemple de réaction de méthylation directe par l'iodure de méthyle

La première réaction d'alkylation directe d'hétéroaromatiques métallo-catalysée a été proposée par Tremont en 1984.[143] Elle consiste en une réaction de méthylation ortho-dirigée du phénylacétamide par l'iodure de méthyle catalysée par l'acétate de palladium utilisé en quantité stœchiométrique (schéma 74).

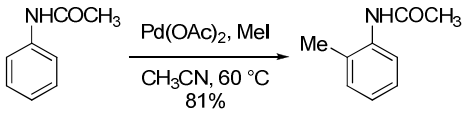


Schéma 74

2.3) Exemples de réactions d'alkylation directe par des halogénures d'alkyles

De façon générale, les réactions de fonctionnalisation directe pallado-catalysées d'hétéroaromatiques font intervenir, quelque soit le processus d'activation ou l'agent de fonctionnalisation utilisé, une étape d'élimination réductrice finale. Aussi, dans le cas de l'installation d'une chaîne alkyle possédant aux moins deux carbones adjacents, le processus de *β*-élimination est compétitif de l'étape d'élimination réductrice, ce qui rend l'utilisation de ce type de partenaire de couplage délicat.[144]

---

[142] Matsuura, Y.; Tamura, M.; Kochi, T.; Sato, M.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 9858.
[143] (a) Tremont, S. J.; Rahman, H. U. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 5759; (b) McCallum, J. S.; Gasdaska, J. R.; Liebeskind, L. S.; Tremont, S. J. *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 4085.
[144] Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 674.

Les premières réactions d'alkylation directe par un halogénure d'alkyle ont été proposées par les groupes de Catellani et Lautens. Elles reposent sur l'utilisation de norbornène qui permet d'*ortho*-diriger le processus d'activation métallique conduisant à un intermédiaire palladacycle. L'alkylation est dans ce cas obtenu par l'addition oxydante de l'halogénure d'alkyle sur le palladacyle suivi de l'élimination réductrice. Enfin, la β-élimination régénérant le norbornène conduit au complexe σ-palladié qui entre dans une réaction de couplage croisé finale de Suzuki-Miyaura (schéma 75).[145]

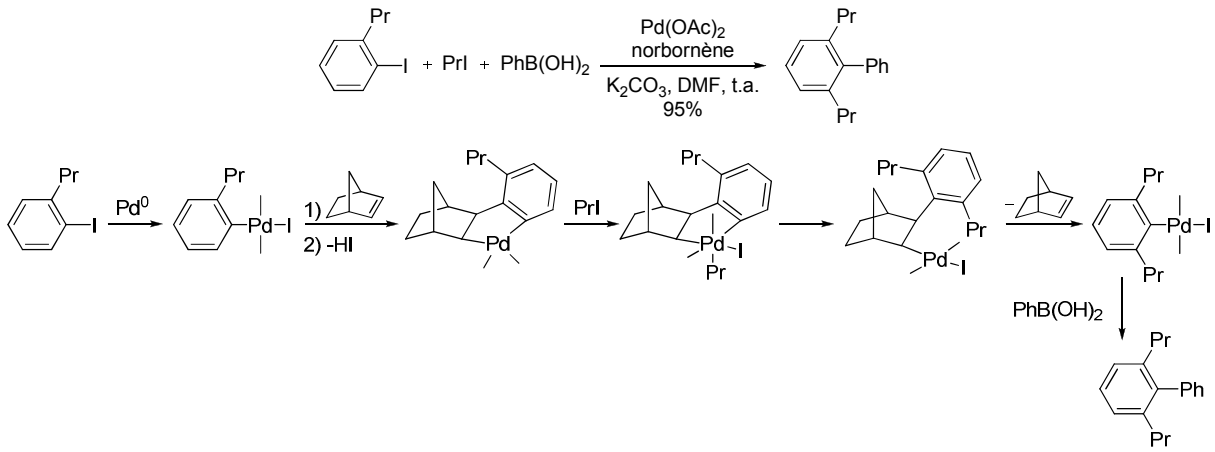


Schéma 75

L'année dernière, la synthèse de benzolactones a été envisagée par une réaction d'*ortho*-alkylation d'acide benzoïque pallado-catalysée avec le dichloroéthane ou encore le dibromométhane également utilisé comme solvant (schéma 76).[146]

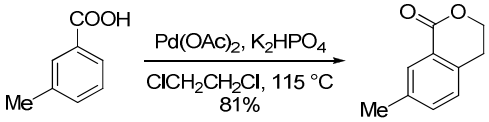


Schéma 76

En outre, de récents exemples d'alkylation directe de pérylène bis-imides par des halogénures d'alkyles, tels que l'iodohexane ou encore le bromooctane, ont été proposés par Wang et son équipe avec un système catalytique simple utilisant l'acétate de palladium, la triphénylphosphine et le carbonate de césium dans l'*o*-xylène (schéma 77).[147] De façon remarquable, l'alkylation directe intervient uniquement en position méta du PBIs avec cependant des rendements modestes variants de 22% à 55%.

---

[145] (a) Catellani, M.; Fagnola, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1994**, *33*, 2421; (b) Catellani, M.; Cugini, F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6595; (c) Catellani, M.; Motti, E.; Minari, M. *Chem. Commun*. **2000**, 157; (d) Catellani, M. *Synlett* **2003**, 298; (e) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512.
[146] Zhang, Y.-H.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 6097.
[147] Yue, W.; Li, Y.; Jiang, W.; Zhen, Y.; Wang, Z. *Org. Lett*. **2009**, 11, 5430.

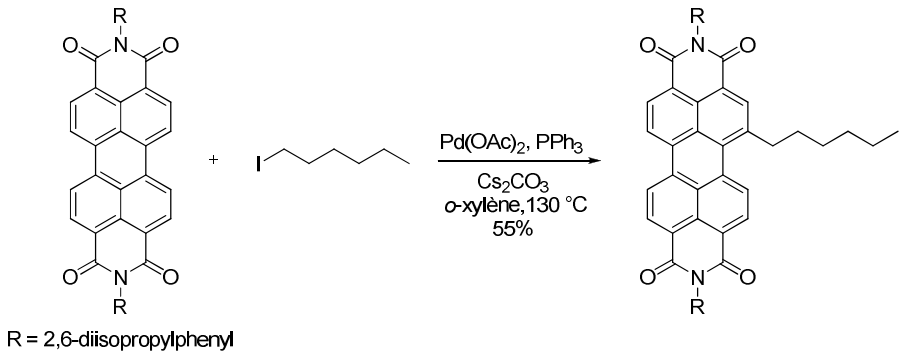


Schéma 77

Enfin, Ackermann et son équipe ont très récemment reporté une première méthode générale d'alkylation directe catalysée par le ruthénium avec différents halogénures d'alkyles (schéma 78).[148]

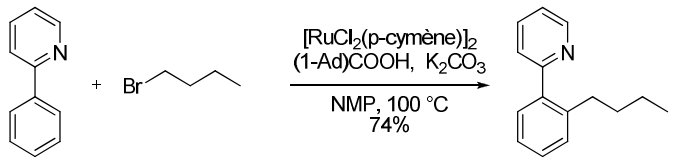


Schéma 78

2.4) Exemples de réactions de benzylation, d'allylation et de carboxyméthylation

Un examen approfondi de la littérature a permis de recenser plusieurs exemples de réactions de benzylation directe. Dès 1994, Wong et son équipe ont reporté une séquence réactionnelle de Suzuki, suivie d'une réaction de benzylation directe intramoléculaire du noyau furanique (schéma 79).[149]

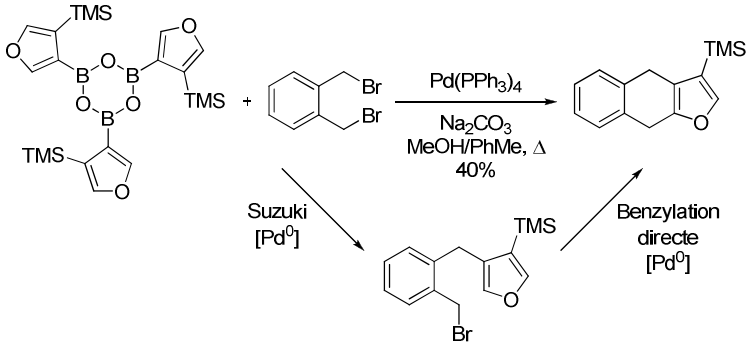


Schéma 79

[148] Ackermann, L.; Novák, P.; Vicente, R.; Hofmann, N. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 6045.
[149] Song, Z. Z.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 33.

Toutefois, ce n'est que très récemment que d'autres exemples et deux études générales de benzylation directe ont été proposées. Tout d'abord en 2007, en utilisant le même principe réactionnel de fonctionnalisation directe pallado-catalysée par un dérivé halogéné et *ortho*-dirigée par le norbornène initialement développée par Catellani, l'équipe de Lautens a reporté la benzylation directe *ortho*-dirigée du 3-nitro-2-méthyliodobenzène par le chlorure de benzyle (schéma 80).[150]

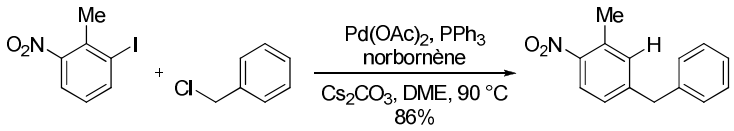


Schéma 80

En 2008, l'équipe de Daugulis a également étendu le processus d'arylation et de vinylation directes de polyfluoroarènes catalysées par de l'iodure de cuivre à l'utilisation du bromure de benzyle comme agent de couplage (schéma 81).[79b,c]

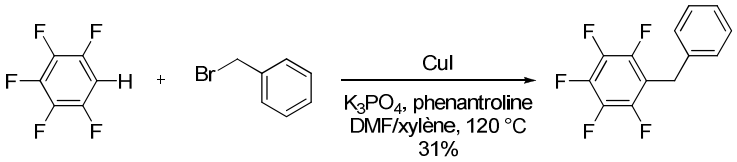


Schéma 81

Cette même année, Chang a proposé un nouvel exemple de benzylation directe intramoléculaire d'un hétérocycle, le pyrrole (schéma 82).[151]

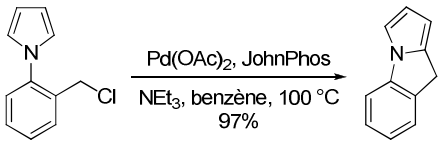


Schéma 82

Très récemment, Ackermann[152] et Fagnou[153] ont proposé deux méthodologies générales de benzylation d'aromatiques et d'hétéroaromatiques. En particulier, Fagnou a reporté le premier exemple de benzylation directe de la position 5 du noyau oxazole (schéma 83).

---

[150] (a) Mariampillai, B.; Alliot, J.; Li, M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 15372; (b) Hulcoop, D. G.; Lautens, M. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1761; (c) Martins, A.; Lautens, M. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 5095; (d) Rudolph, A.; Rackelmann, N.; Turcotte-Savard, M.-O.; Lautens, M. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 289.
[151] Hwang, S. J.; Cho, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 16158.
[152] Ackermann, L.; Novák, P. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 4966.
[153] Lapointe, D.; Fagnou, K. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 4160.

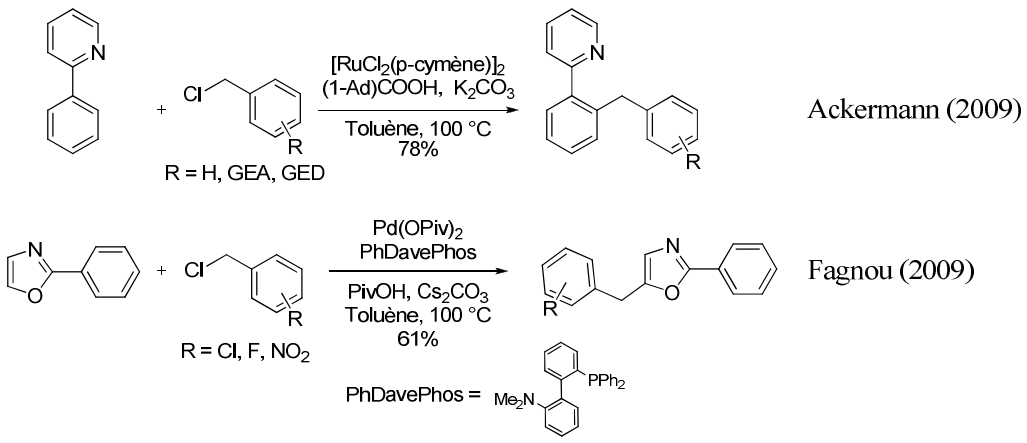


Schéma 83

En dernier lieu, nous avons également recensé deux exemples d'allylation et d'acylation directes par emploi d'un dérivé chloroacétamide[154] et acryloacétate[155] comme partenaires de couplage (schéma 84).

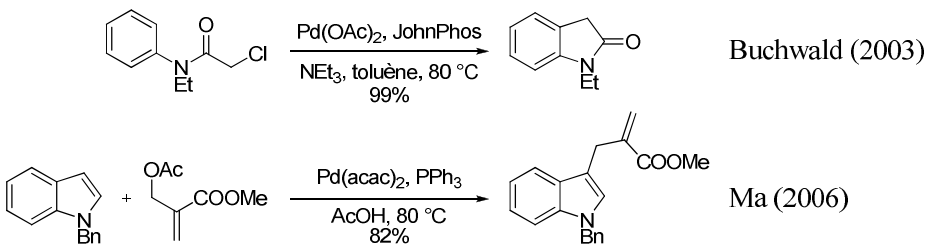


Schéma 84

3) Bilan bibliographique

Cette analyse bibliographique révèle qu'en définitive et d'une manière générale, l'extension des diverses techniques d'arylation directe d'hétéroaromatiques aux réactions de vinylation, de benzylation et d'allylation directes sont en plein développement. En particulier deux méthodologies générales de benzylation et d'alkylation directes été proposées.

Dans la poursuite de notre objectif de développement de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe du noyau oxazole, des efforts ont été centrés sur le développement d'une méthode générale de vinylation, de benzylation, d'allylation et d'alkylation directes pallado-catalysées par des partenaires halogénés en série oxazole-4-carboxylate. En particulier, le travail a été centré dans le cadre de ce manuscrit sur une étude de l'extension du

[154] Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 12084.
[155] Ma, S.; Yu, S.; Peng, Z.; Guo, H. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 9865.

procédé d'(hétéro)arylation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle à la vinylation et l'alkylation directes par des partenaires halogénovinyles et alkyles.

II. Etude de l'extension de la méthodologie d'(hétéro)arylation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle à la vinylation directe à l'aide d'halogénovinyles

1) Etude préliminaire de vinylation directe pallado-catalysée par le 1-bromo-2-méthylpropène

Comme nous l'avons montré dans la première partie, l'efficacité et la régiosélectivité du processus d'arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle catalysée par l'acétate de palladium en présence d'un large excès de carbonate de césium sont extrêmement dépendants de la nature du couple ligand/solvant utilisé.

Ainsi, nous avons décidé d'entreprendre une étude préliminaire de vinylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par le 1-bromo-2-méthylpropène dans deux solvants polaires aprotiques, le dioxane et le DMF et en utilisant une large gamme de ligands.

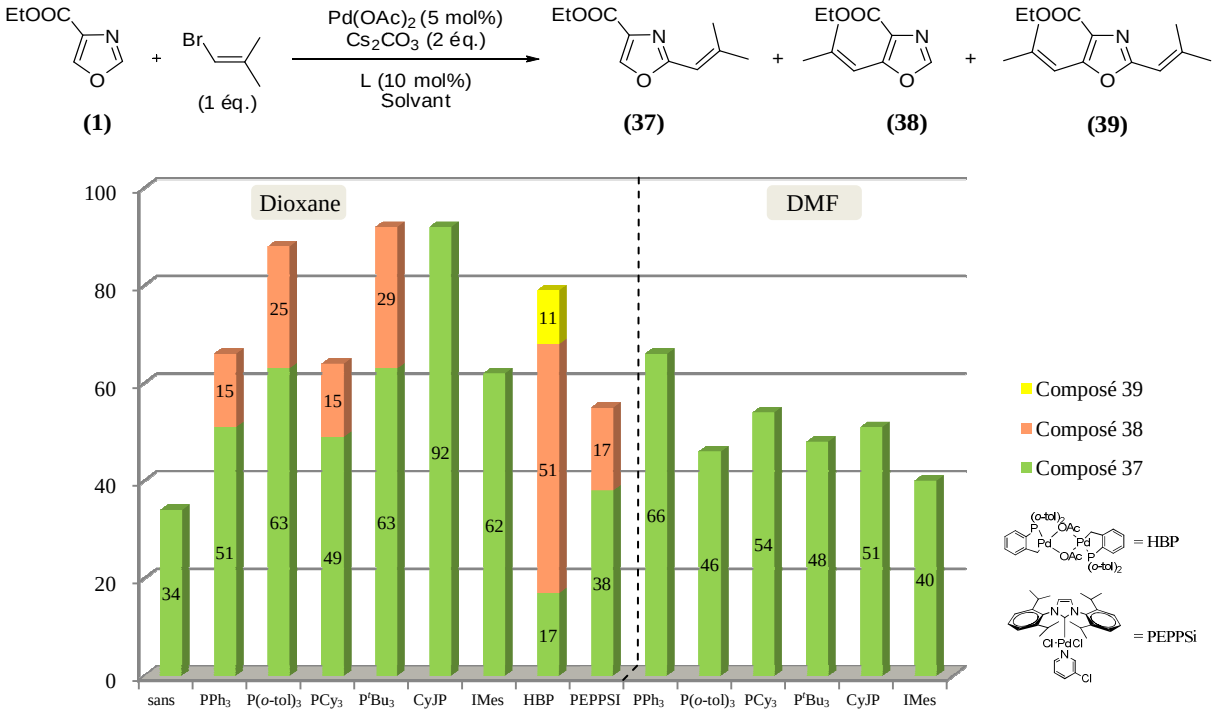


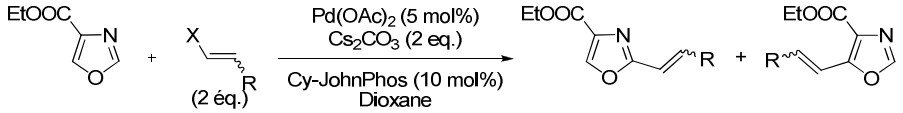
Diagramme 6

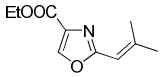
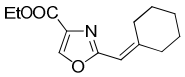
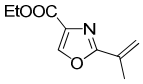
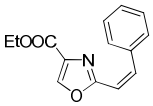
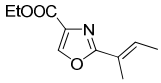
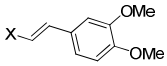
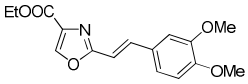
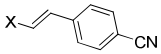
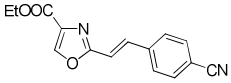
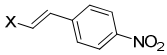
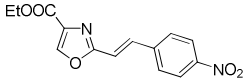
L'examen des résultats rassemblés dans le diagramme 6 a révélé que la réaction de vinylation a lieu régiosélectivement en position 2 avec cependant des rendements très variables et la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane s'est avérée être la plus efficace permettant l'accès au 2-vinyloxazole-4-carboxylate d'éthyle **37** avec un rendement de 92%.

Il faut noter que nous avons ajouté à notre liste de ligands utilisés pour l'étude d'hétéroarylation, les deux ligands HBP et le PEPPSI, qui se sont révélés efficaces pour le couplage de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec le 2,4-diiodooxazole proposé par Greaney en 2008.[112] Aussi, bien que le PEPPSI s'est révélé moins efficace en terme de rendement que tous les ligands phosphiniques, l'HBP a permis une conversion complète mais de façon surprenante la vinylation a été réalisée très majoritairement en position 5.

2) Etude de la vinylation directe catalysée par l'acétate de palladium de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle 1 avec différents partenaires halogénovinyles

L'emploi spécifique de la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane sous catalyse palladiée en présence d'un large excès de Cs_2CO_3 s'étant révélé très efficace pour la vinylation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec le 1-bromo-2-méthylpropène. Nous avons alors décidé d'étudier l'efficacité de cette réaction de vinylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle en terme de choix de l'halogène, de régiosélectivité et de stéréosélectivité avec plusieurs partenaires halogénovinyles judicieusement choisis (tableau 12).



Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1		Cl		**37**	91 (36)[a]
2		Br		**40**	70
3		Br		**41**	55[b]
4		Br		**43**	60[c]
5		Br		**44**	97[d]
6		Br		**46**	88[d]
7		Br		-	n.r.
8		Br		-	n.r.

[a] Utilisation d'un seul équivalent d'électrophile. [b] 14% de 2,5-vinyloxazole-4-carboxylate. [c] Réaction réalisée à partir d'un mélange 5:1 d'isomères *Z*:*E*, 13% de (*E*)-2-vinyloxazole-4-carboxylate isolé. [d] Réaction réalisée à partir de l'isomère *E* pur, obtention de l'isomère *E* uniquement.

Tableau 12

Ainsi, nous avons observé dans un premier temps que le 1-chloro-2-méthylpropène est un aussi bon partenaire de vinylation que son homologue bromé puisqu'en effet la formation exclusive de l'oxazole vinylé régiosélectivement en position 2 a été cette fois obtenue avec un rendement de 91% en utilisant deux équivalents d'électrophile (tableau 12, entrée 1). En fait, l'utilisation d'un seul équivalent conduit à un faible rendement de 36%. Nous avons donc choisi de poursuivre cette étude en utilisant deux équivalents de dérivé halogéné.

Ainsi, le couplage du 2-bromopropène a conduit à un rendement plus modeste (55%) probablement en raison de l'augmentation de l'encombrement stérique (tableau 12, entrée 3).

Nous avons ensuite décidé d'étudier le contrôle stéréochimique de la réaction de vinylation directe (tableau 12, entrées 4-7). Pour cela, nous avons tout d'abord préparé un mélange de

(*Z*)- et de (*E*)-bromostyrène **42** dans les proportions 5/1 par hydroboration du phénylacétylène selon la procédure proposée par Brown (schéma 85).[156]

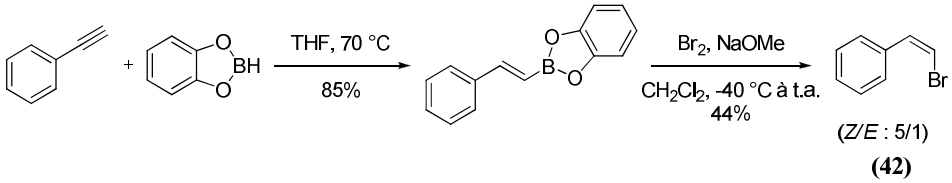


Schéma 85

De façon intéréssante, la mise en réaction de ce mélange d'isomères a conduit à la formation d'un mélange de 2-styryloxazole-4-carboxylates d'éthyle de configuration (*Z*) et (*E*) dans des proportions 5/1 similaires (tableau 12, entrée 4). Ce résultat indique clairement que la réaction de vinylation directe pallado-catalysée est stéréospécifique. Pour confirmer cette propriété, nous avons envisagé le couplage de deux halogénoalcènes de configuration fixée, les (*E*)-2-bromo-2-butène et (*E*)-3,4-diméthoxybromostyrène **45**. Ce dernier a été obtenu par une réaction d'halogénation décarboxylative de type Hunsdiecker de l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque en présence de *N*-bromosuccinimide (schéma 86).[157]

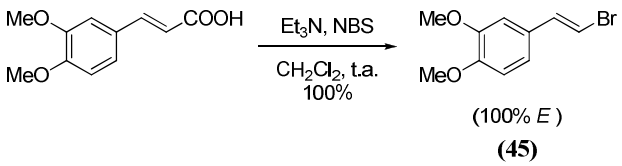


Schéma 86

Les réactions de vinylation directe avec ces deux partenaires de couplage se sont révélées fructueuses et comme attendu seuls les 2-vinyloxazole-4-carboxylates **44** et **46** de configuration (*E*), ont été isolés (tableau 12, entrées 5 et 6). De façon générale, il faut noter que pour l'ensemble des réactions préliminaires réalisées nous n'avons pas observé la formation concomittante de l'oxazole divinylé. En outre, l'oxazole vinylé **46** représente un précurseur d'accès à l'annulonine dont la synthèse sera abordée dans le troisième chapitre de ce manuscrit ciblé sur les applications.

A ce stade, nous avons étudié la possibilité de diversifier la substitution sur le noyau aromatique (tableau 12, entrée 6-8). De façon surprenante, nous avons pu constater que aussi

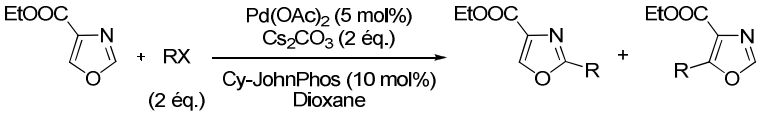
[156] (a) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Soc. Chem*. **1972**, *94*, 4370; (b) Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6456; (c) Brown, H. C.; Subrahmanyam, C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Bowman, D. H.; Misumi, S.; Unni, M. K.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 6068.
[157] Prakash, J.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7861.

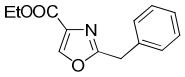
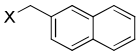
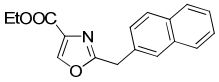
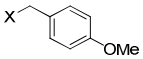
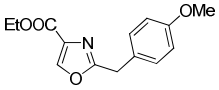
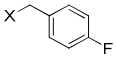
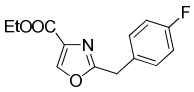
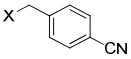
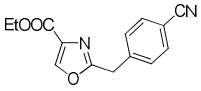
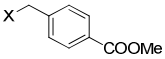
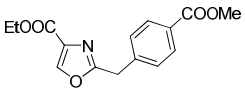
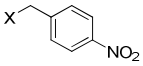
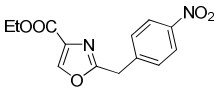
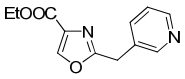
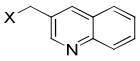
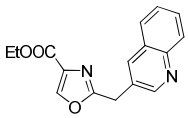
bien les dérivés du bromostyrène cyané ou encore nitré n'ont pas pu être couplés avec ce système catalytique et ce pour des raisons qui restent encore à élucider.

III. Evaluation du procédé de vinylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par des partenaires halogénobenzyles, allyles et alkyles

A ce stade de notre étude, il nous a semblé intéressant d'évaluer les conditions expérimentales de la vinylation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle basées sur l'utilisation de la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane pour le couplage de partenaires halogénobenzyles, allyles et alkyles.

L'ensemble des réactions de benzylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec deux équivalents de partenaires halogénobenzyles, réalisé sous catalyse palladiée et en utilisant le ligand Cy-JohnPhos dans le dioxane comme solvant, est rassemblé dans le tableau 13.



Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1		Br		**47**	39
2		Cl			86[a]
3		Cl		**48**	80[b]
4		Cl		**49**	91
5		Cl		**50**	82[c]
6		Cl		-	n.r.
7		Cl		-	n.r.
8		Cl		-	n.r.
9		Br		-	n.r.
10		Cl		-	n.r

[a] 14% de 5-benzyloxazole. [b] 17% de 5-benzyloxazole. [c] 11% de 5-benzyloxazole.

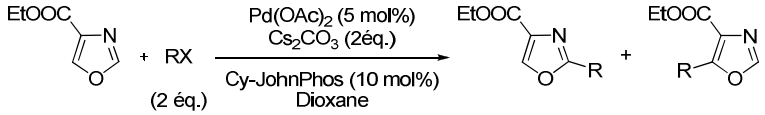
Tableau 13

Les deux essais préliminaires de couplage du bromure et du chlorure de benzyle ont montré clairement que d'une part, tout comme les partenaires halogénoaromatiques (chapitre I) et halogénovinyliques, les dérivés halogénobenzyles sont des partenaires de couplage efficaces et sont sélectivement introduits en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle. D'autre part, ces deux premiers résultats ont révélé que le partenaire chloré est finalement un meilleur partenaire de couplage puisqu'en effet, dans ce cas, le 2-benzyloxazole-4-carboxylate d'éthyle a été obtenu sélectivement avec un rendement de 86% (tableau 13, entrée 2).

Nous avons donc poursuivi notre étude de généralisation du procédé de benzylation directe en utilisant une large gamme de chlorure de benzyles. De façon étonnante là encore, nous avons rapidement constaté que les résultats de benzylation directe dépendent étroitement de la nature et de la fonctionnalisation du noyau aromatique. Ainsi, bien que les partenaires de

couplage 1-(chlorométhyl)naphtyle, 4-méthoxybenzyle et 4-fluorobenzyle ont pu être couplés avec succès (tableau 13, entrées 3, 4, 5), leurs homologues cyanés, méthoxycarboxylés ou encore nitrés sur le noyau aromatique n'ont pas pu être couplés (tableau 13, entrées 6-8). De même, l'emploi des 3-bromométhylpyridine et 3-chlorométhylquinoléine s'est révélé être un échec (tableau 13, entrées 9 et 10).

Concernant l'allylation directe, les couplages préliminaires de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle réalisés avec quelques partenaires halogénoallyles en utilisant le même système catalytique sont rassemblés dans le tableau 14. Par analogie avec les réactions de vinylation et de benzylation directes, deux équivalents d'électrophile ont d'emblé été utilisés.



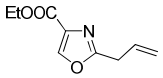
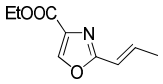
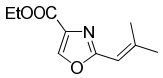
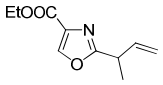
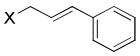
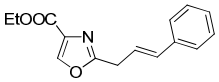
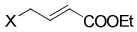
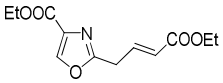
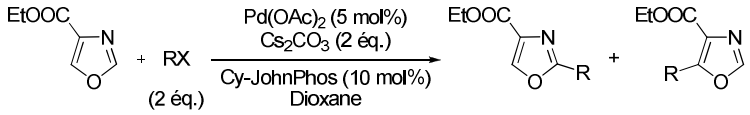
Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1		Br		-	n.r.
2		Cl		**51**	97
3		Cl		**37**	98
4		Cl		-	n.r.
5		Br		-	n.r.
6		Br		-	n.r.

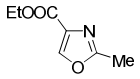
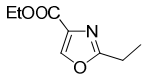
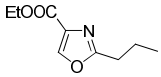
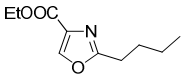
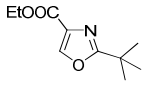
Tableau 14

Ainsi, le premier essai d'allylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** réalisé avec le bromure d'allyle s'est révélé infructueux (tableau 14, entrée 1). Cependant de façon surprenante, l'utilisation de chlorure d'allyle comme partenaire de couplage a permis d'isoler avec un excellent rendement de 97% le dérivé oxazole-4-carboxylate d'éthyle fonctionnalisé sélectivement en position 2. Cependant, l'analyse RMN ^{1}H a clairement montré que le groupement installé en position 2 n'était pas le groupement allyle attendu mais le groupement propényle. Le processus d'allylation directe a donc effectivement lieu mais il est accompagné d'une réaction d'isomérisation probablement ultérieure de la double liaison (tableau 14, entrée

2). De la même façon, le couplage du 3-chloro-2-méthylpropène a conduit au dérivé vinylé **37** (tableau 14, entrée 3). Par la suite, la mise en réaction du régioisomère 3-chloro-1-butène s'est révélée être un échec (tableau 14, entrée 4). De même, les systèmes phényl- ou méthoxycarbonylbromoallyliques n'ont pas pu être couplés (tableau 14, entrée 5 et 6).

La dernière partie de notre étude préliminaire a été consacrée aux couplages de quelques partenaires halogénoalkyles dans les mêmes conditions expérimentales. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 15.



Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1	X–Me	I		**52**	41
2	X	I		-	n.r.
3	X	I		-	n.r.
4	X	Br		**53**	60[a]
5		Cl			n.r.
6	X	Br		-	n.r.

[a] 75% par l'utilisation de P^tBu_3.

Tableau 15

La réaction de méthylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle a été réalisée avec succès en utilisant l'iodométhane avec un rendement moyen de 41%. L'utilisation de deux ou trois équivalents d'électrophile n'a pas permis d'augmenter le rendement de la réaction (tableau 15, entrée 1).

Concernant le couplage des dérivés iodo ou bromoalcanes linéaires à deux, trois et quatre carbones, seul le *n*-bromobutane a pu être couplé avec succès avec un rendement de 60% (tableau 15, entrées 2-4). Tout comme le couplage de l'iodométhane, l'augmentation du nombre d'équivalent de bromobutane ne permet pas d'améliorer les rendements. A ce stade, nous avons donc réalisé la réaction avec une large gamme de ligand encombrés et riches en électrons, tels que les ligands SPhos et XPhos de Buchwald, l'IMes, ou encore le P^tBu_3, en vu

d'améliorer les rendements et de coupler le chlorobutane (tableau 15, entrée 5). Toutefois, dans tous les cas le chlorobutane n'a pas pu être couplé et seul l'emploi de P^tBu_3 a permis d'augmenter sensiblement le rendement de couplage du bromobutane (75%) (tableau 15, entrée 4). Il faut noter par ailleurs que l'augmentation de l'effet stérique s'est révélée fatale au processus d'alkylation (tableau 15, entrée 6).

IV. Conclusion

En conclusion, l'étude préliminaire d'extension du procédé d'(hétéro)arylation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle développée dans le premier chapitre avec des partenaires halogéno(hétéro)aryles à l'utilisation d'autres partenaires halogénés, notamment des halogénures de benzyles, d'allyles et d'alkyles s'est révélée concluante. Ainsi une procédure basée sur l'emploi d'acétate de palladium, de carbonate de césium et du ligand de Cy-JohnPhos de Buchwald dans le dioxane comme solvant a permis, l'introduction directe des groupements propényle, benzyle, méthyle et butyle en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle (schéma 87). De façon intéressante, l'emploi de deux équivalents de partenaires de couplage ne provoque pas la formation d'oxazole difonctionnalisé. En outre, bien que l'installation du groupement allyle n'a pu être réalisée en raison d'une isomérisation ultérieure de la double liaison, l'emploi de chlorure d'allyle, plus accessible que le dérivé halogénovinyle, permet d'accéder de façon quantitative à l'oxazole-4-carboxylate vinylé.

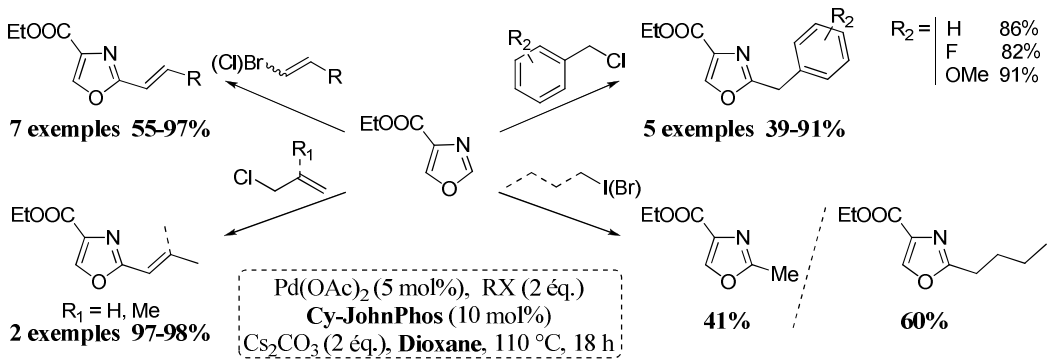


Schéma 92

A ce stade, il apparait important de pouvoir élargir la gamme des partenaires halogénostyrènes et halogénobenzyles actuellement confinée aux systèmes "simples", essentiellement méthoxylé et fluoré sur le noyau aromatique. Pour cela, il serait intéressant d'étendre le screening des ligands à chaque type de fonctionnalisation. D'autre part, pour cette étude préliminaire le dioxane a été choisi comme solvant. Toutefois, sur la base des résultats

très satisfaisants d'(hétéro)arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle réalisé avec les combinaisons P(*o*-tol)$_3$/toluène et P(*o*-tol)$_3$/diéthylcarbonate, il serait intéressant d'examiner le procédé de vinylation, de benzylation et d'alkylation directes dans ces deux solvants et là encore avec une gamme de ligand étendue.

Chapitre III

Applications des méthodologies de fonctionnalisation directe en série oxazole-4-carboxylate à la synthèse de molécules naturelles et de sondes fluorescentes oxazoliques

I. Introduction

Les nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe d'hétéroaromatiques, actuellement en plein développement, ouvrent de nouvelles perspectives synthétiques inédites notamment dans le domaine de la synthèse totale et permettent en particulier d'envisager des déconnections rétrosynthétiques tout à fait originales. Par ailleurs, cette technique répond parfaitement au besoin de simplification synthétique actuel en terme de préparation des intermédiaires réactionnels, la liaison C-H étant traité comme un groupe fonctionnel à part entière, et de façon plus générale en terme d'économie d'atome. Ainsi, les synthèses totales actuellement développées faisant intervenir ce type de processus sont parmi les plus expéditives et les plus élégantes.[158]

Actuellement, les applications des nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe développées en série oxazolique pour la synthèse totale de produits naturels sont encore très peu développées. Nous présentons ici les rares applications en synthèse totale des méthodes de fonctionnalisation directe développée en série oxazolique ces dernières années.

II. Synthèse de molécules naturelles oxazoliques par l'utilisation de réaction de fonctionnalisation directe avec des dérivés halogénés

Une première valorisation d'une méthode de fonctionnalisation directe en série oxazolique en synthèse totale a été proposée par l'équipe de Greaney, en 2008. Elle a porté sur la première synthèse des motifs bis- et tris-oxazole-4-carboxylates présents dans de nombreux produits naturels oxazoliques tels que l'hennoxazole A et l'ulapualide A, et ce en réalisant une première réaction d'hétéroarylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec le 4-iodo-2-triisopropylsilyloxazole, et en réitérant l'opération avec le 2-oxazolyloxazole-4-carboxylate ainsi obtenu et déprotégé (schéma 88).[112]

[158] (a) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1569; (b) Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 11856; (c) Leblanc, M.; Fagnou, K. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2849; (d) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 5207; (e) Blaszykowski, C.; Aktoudianakis, E.; Bressy, C.; Alberico, D.; Lautens, M. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2043;(f) Lafrance, M.; Blaquiere, N.; Fagnou, K. *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, 811; (g) Takada, S.; Abe, H.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 396; (h) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 179.

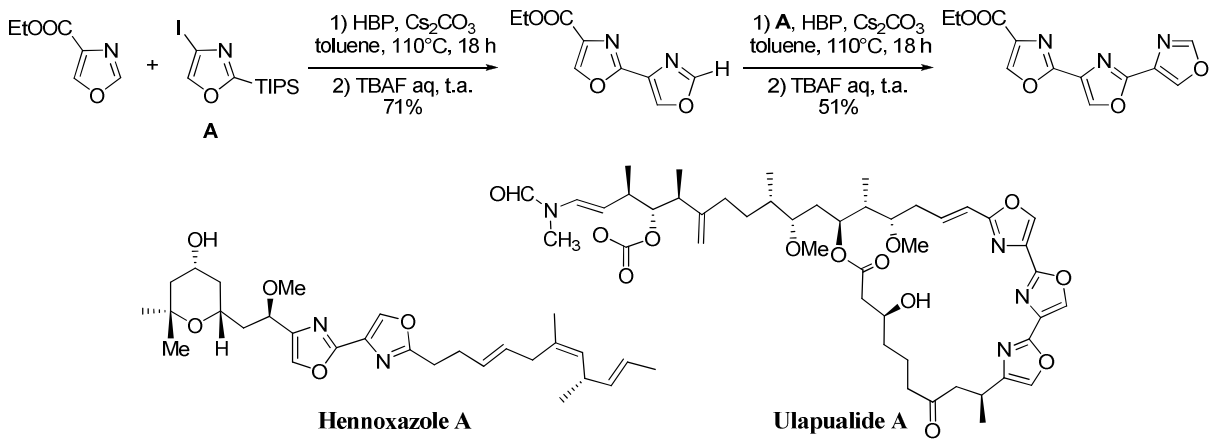


Schéma 88

A cette occasion, l'équipe de Greaney a montré que l'HBP était le meilleur catalyseur permettant cette double opération en utilisant le toluène comme solvant.

L'équipe de Greaney a également proposé la même année une méthodologie originale d'(hétéro)arylation de dérivés 2-(hétéro)aryloxazoles, préparés par une procédure de couplage croisé de Negishi à partir de l'oxazole, en utilisant l'eau comme agent dispersant des réactifs.[113b] Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse totale de deux produits naturels 2,5-di(hétéro)aryloxazoles, la balsoxine et la texaline, obtenus en deux étapes à partir de l'oxazole avec des rendements respectifs de 70% et 58% (schéma 89).

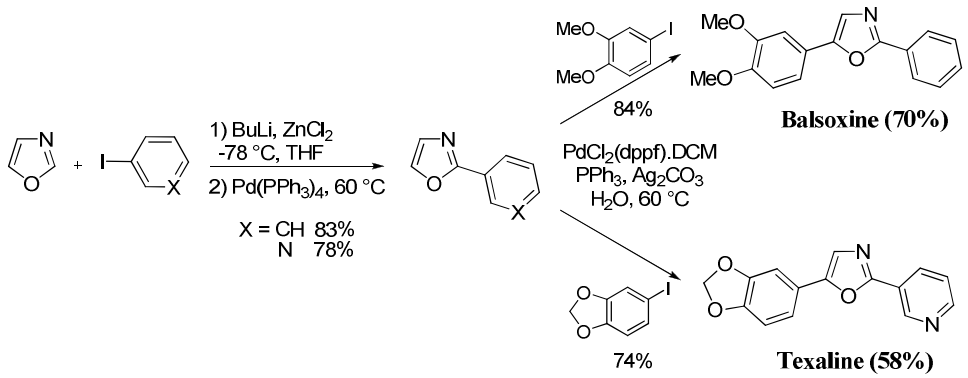


Schéma 89

Deux synthèses de la balsoxine ont ensuite été proposées par les groupes de Miura[115] et de Piguel[111] par application de deux nouvelles procédures d'(hétéro)arylation de dérivés 5-aryloxazoles préparés par condensation de van Leusen du TosMic avec des dérivés du benzaldéhyde. Ces deux nouvelles stratégies ont permis d'obtenir la balsoxine avec des rendements respectifs de 94% et 60%. Dans le même temps le groupe de Piguel a proposé la

synthèse de la texaline en utilisant la même méthodologie avec un rendement de 57% (schéma 90).

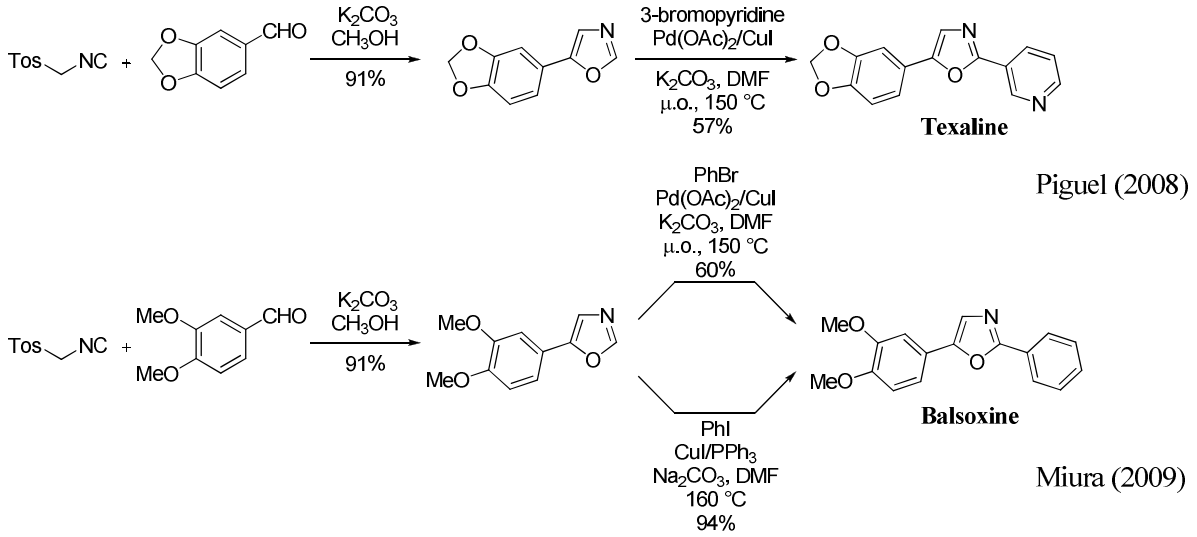


Schéma 90

Enfin très récemment, l'équipe de Piguel a développé une première méthodologie générale de vinylation directe de dérivés 5-(hétéro)aryloxazoles par des halogénovinyles qui a été appliquée à la synthèse totale expéditive de l'annulonine obtenue avec un rendement global de 65% en 2 étapes (schéma 91).[120a]

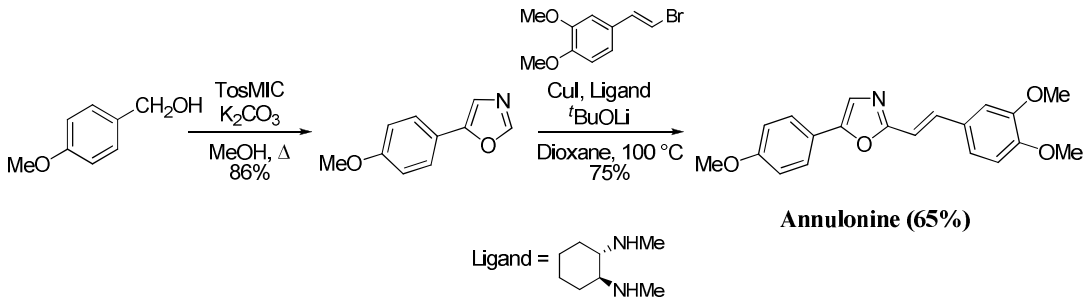


Schéma 91

De façon similaire, nous avons évalué les nouvelles méthodologies de fonctionnalisation pallado-catalysées en série oxazole-4-carboxylates pour la synthèse totale de produits naturels oxazoliques.

III. Application des méthodologies d'arylation et d'(hétéro)arylation en série oxazole-4-carboxylate à la préparation d'oxazole 2-mono ou 2,5-disubstitués

La stratégie d'accès aux produits naturels oxazoliques simples 2,5-difonctionnalisés est exposée dans le schéma 92.

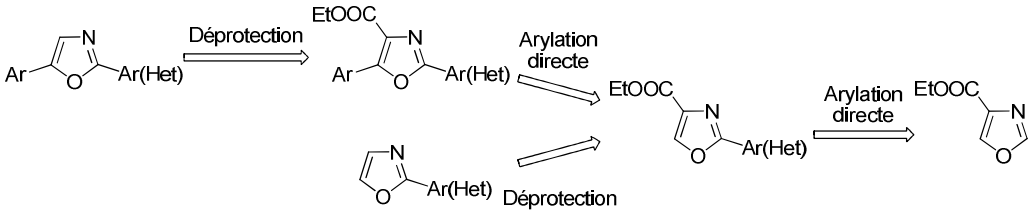
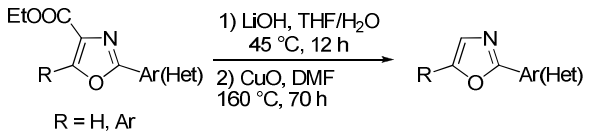


Schéma 92

Cette stratégie s'appuie sur les méthodologies générales de fonctionnalisation directe régiosélective des positions 2 et 5 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par des dérivés halogénés, que nous avons présentées dans les deux premiers chapitres. Ainsi, la viabilité de cette stratégie repose essentiellement sur la mise au point de conditions générales de déprotection de la position 4 des oxazole-4-carboxylates 2-mono- et 2,5-disubstitués.

1) Application des procédures d'(hétéro)arylations directes régiosélectives en position 2 et consécutives en position 5 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle pour accéder aux oxazoles 2-mono- et 2,5-disubstitués

La procédure de déprotection des oxazole-4-carboxylates 2-mono- et 2,5-disubstitués, que nous avons présentée dans le premier chapitre, repose sur une séquence réactionnelle d'hydrolyse de la fonction ester suivie d'une réaction de décarboxylation. Le traitement par l'hydroxyde de lithium dans un mélange THF/H_2O pendant une nuit à 45 °C a permis dans un premier temps la formation des dérivés carboxyoxazoles de façon quasi-quantitative. Les réactions de décarboxylation ont ensuite été réalisées en utilisant le protocole d'Hodgetts[93c] de chauffage à 160 °C dans le DMF pendant 70 heures et nous avons décidé de catalyser la réaction par l'oxyde de cuivre.



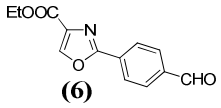
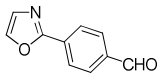
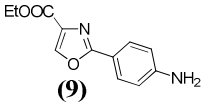
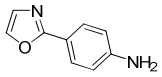
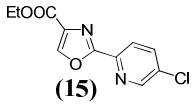
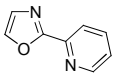
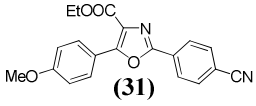
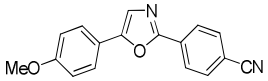
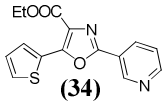
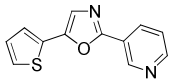
Entrée	Réactifs	Produits	N°	Rdts globaux (%)
1	 **(6)**		**52**	82
2	 **(9)**		**53**	87
3	 **(15)**		**-**	70
4	 **(31)**		**54**	97
5	 **(34)**		**55**	100

Tableau 16

Les résultats rassemblés dans le tableau 16 se sont révélés très satisfaisants puisque les composés 2-mono et 2,5-di(hétéro)aryloxazoles ont été obtenus avec des rendements élevés de 82% à 100%. De façon intéressante, la présence de fonctions aldéhyde, nitrile, ou amine est tolérée (tableau 16, entrées 1, 2 et 4). Par contre, le 2-(5-chloropyridinyl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **15** a subi une réaction de déchloration supplémentaire conduisant au 2-pyridinyloxazole (tableau 16, entrée 3).

2) Application à la synthèse de produits naturels oxazoliques 2,5-difonctionnalisées

2.1) Synthèse de deux produits naturels, la balsoxine et la texaline

2.1.1. Etude bibliographique de la synthèse de la balsoxine et de la texaline

La balsoxine est une molécule naturelle oxazolique extraite de l'*Amyris Balsamifera*.[159] La première synthèse totale de cette molécule a été proposée par Hodgetts, en 2002, en utilisant

[159] Burke, B.; Parkins, H.; Talbot, A. M. *Heterocycles* **1979**, *12*, 349.

des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura pour installer sur le 2-chlorooxazole-4-carboxylate d'éthyle les deux unités aromatiques sur les positions 2 et 5 du noyau oxazole. L'étape finale de saponification et de décarboxylation a permis d'obtenir la balsoxine avec un rendement de 11% en 7 étapes (schéma 93).[93c]

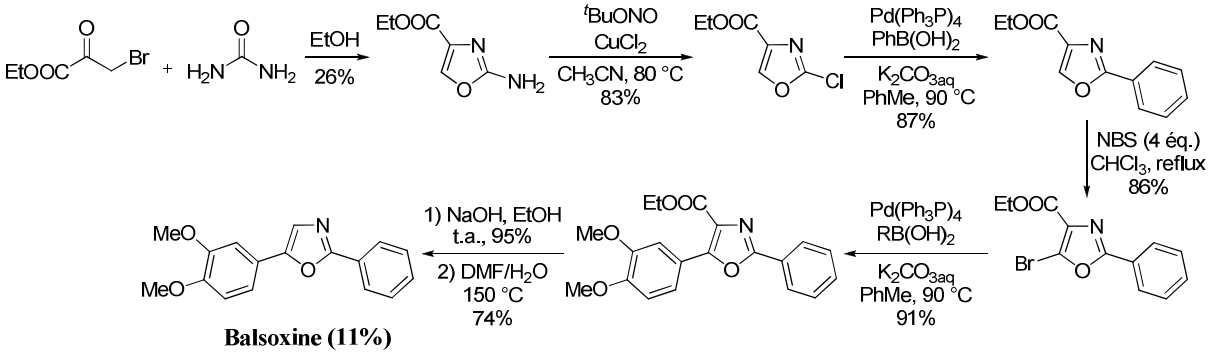


Schéma 93

La texaline est une molécule naturelle oxazolique 2,5-diarylée extraite de l'*Amyris texana* et de l'*Amyris elemifera*, qui possède des propriétés antibactériennes en inhibant notamment la croissance du bacille de Koch responsable de la tuberculose.[160] La synthèse de cette molécule envisagée par l'équipe de Copp repose sur une réaction de Robinson-Gabriel permettant la formation du cycle oxazolique et donnant accès à la texaline avec un très faible rendement global de 4% en 5 étapes de synthèse (schéma 94).[161]

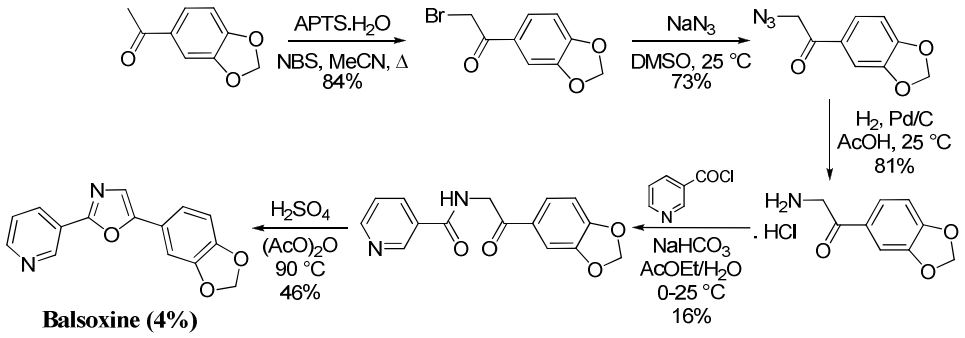


Schéma 94

Très récemment de nouvelles synthèses totales de ces deux molécules naturelles ont été réalisées par les équipes de Greaney,[113b] Piguel[111] et Miura[115] par application de nouvelles

[160] (a) Domínguez, X. A.; de la Fuente, G.; González, A. G.; Reina, M.; Timón, I. *Heterocycles* **1988**, *27*, 35; (b) Rastogi, N.; Abaul, J.; Seng Goh, K.; Devallois, A.; Philogène, E.; Bourgeois, P. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **1998**, *20*, 267.
[161] Giddens, A. C.; Boshoff, H. I. M.; Franzblau, S. G.; Barry, C. E.; Copp, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7355.

méthodologies d'arylation et de vinylation directes en série oxazolique, que nous avons présentées dans la partie introductive de ce chapitre.

2.1.2) Etude d'une nouvelle voie d'accès à la balsoxine et la texaline à partir de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle

Les deux nouvelles stratégie d'accès à la balsoxine **58** et à la texaline **59** reposent sur une exploitation directe des méthodologies d'(hétéro)arylation directe en série oxazole-4-carboxylate développées dans le premier chapitre (schéma 95).

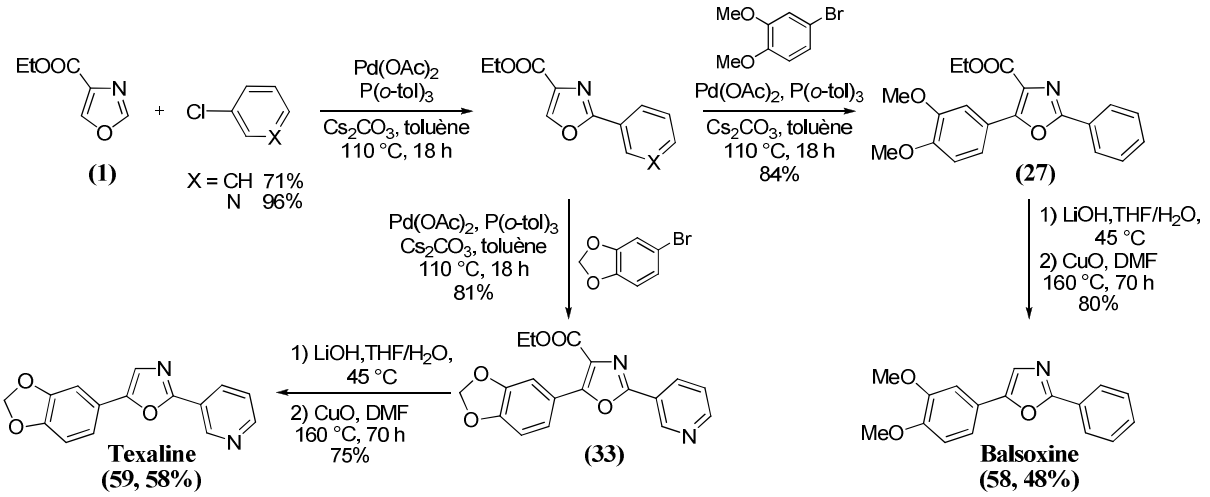


Schéma 95

Dans les deux cas et de façon intéressante, les réactions d'arylations et d'hétéroarylations régiosélectives en position 2 et consécutives en position 5 ont été réalisées avec succès en utilisant le système catalytique, $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ dans le toluène, en accord avec les méthodologies générales d'(hétéro)arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle développées dans ce travail. De plus, les deux premières arylations et hétéroarylations ont été réalisées avec les partenaires chlorés moins coûteux que les dérivés iodés ou bromés. La dernière phase d'hydrolyse et de décarboxylation a pu être réalisée avec succès, en utilisant la procédure précédemment développée, et sans une pénalisation importante des rendements globaux d'accès aux produits naturels. Ainsi, la balsoxine et la texaline ont été obtenues en 4 étapes de synthèse avec des rendements globaux de 48% et 58% respectivement.

Fort de ces deux succès, nous avons envisagé la synthèse d'un produit naturel 5-aryl-2-hétéroaryloxazole plus sophistiqué, le phorbazole C.

2.2) Etude d'une nouvelle synthèse du phorbazole C

2.2.1) Etude bibliographique de la synthèse du phorbazole C

Les phorbazoles A-D sont des molécules naturelles oxazoliques extraites d'une éponge marine appelée *Phorbas aff. Clathrata*, collectées en Afrique du Sud par l'équipe de Kashman en 1994 (schéma 96).[10a] Ces molécules sont articulées autour d'un noyau oxazole disubstitué par un noyau pyrrolique en position 2 et un noyau aromatique phénolique en position 5, les variations structurelles concernant le nombre et la position des atomes de chlore.

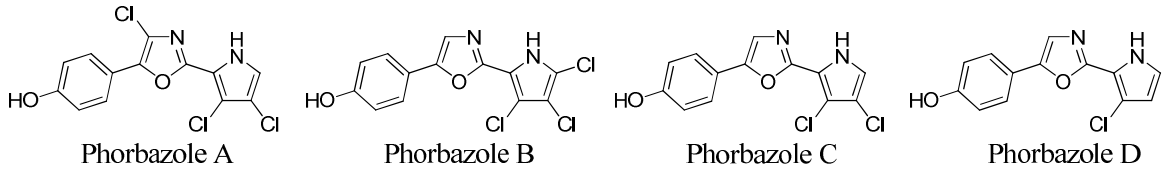


Schéma 96

De façon générale, nous n'avons recensé que deux méthodologies d'accès à ces molécules dans la littérature. Loughlin a tout d'abord proposé en 1999 la première méthode de construction du squelette de ces molécules (schéma 97).[10b]

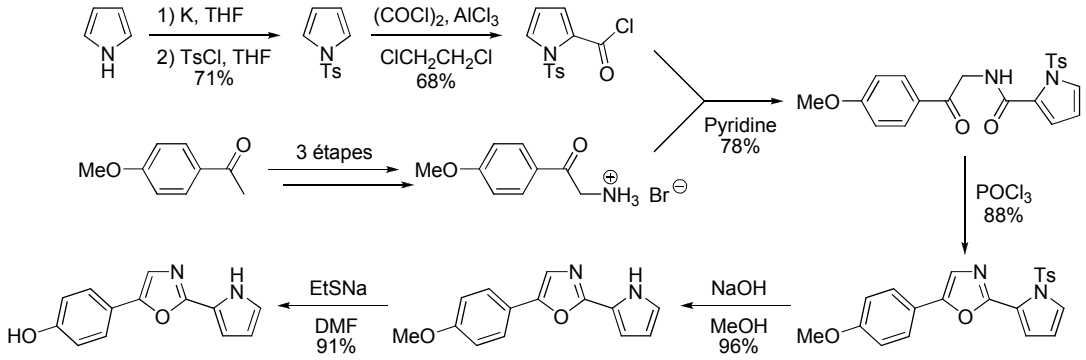


Schéma 97

La stratégie développée propose d'accéder au squelette tri(hétéro)aromatique par une réaction de Robinson-Gabriel d'un système *β*-cétoamide correctement fonctionnalisé. Deux étapes finales de déprotection du pyrrole et du phénol ont permis l'accès au squelette des phorbazoles.

La première synthèse du phorbazole C a été ensuite proposée en 2001 par l'équipe de Liebschner à partir de 4-hydroxybenzaldéhyde et de 5-méthylpyrrole-2-carboxylate d'éthyle (schéma 98).[162]

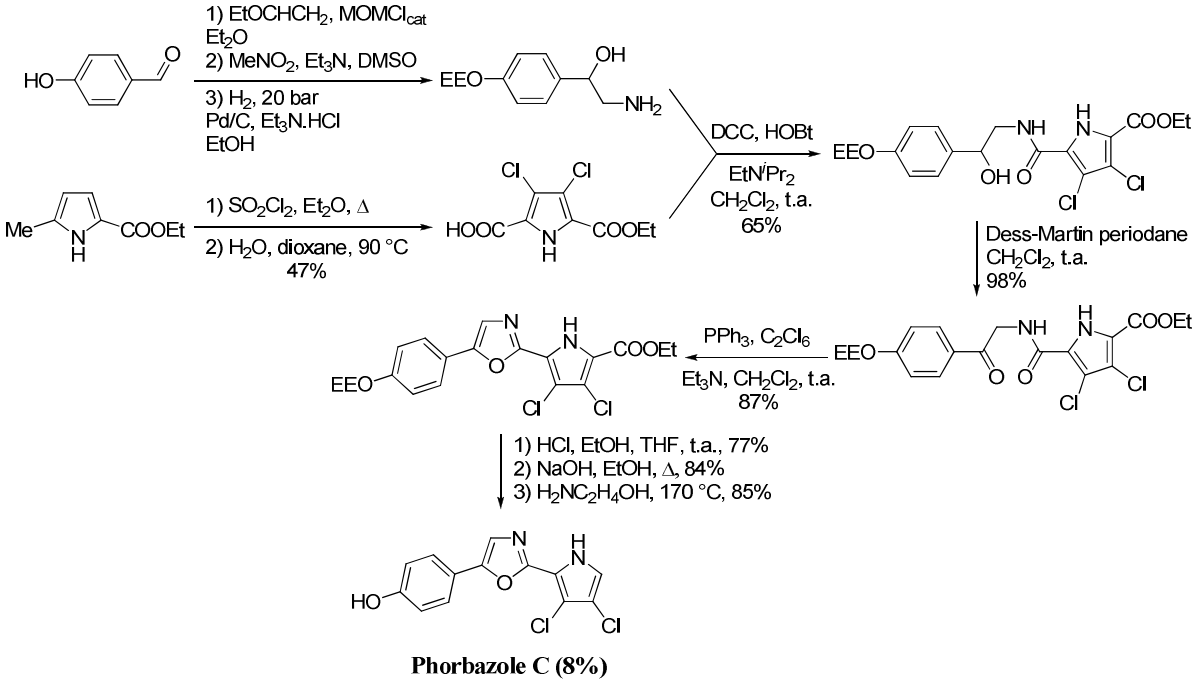


Schéma 98

Bien que similaire à la première stratégie de Loughlin, Liebschner a proposé de réaliser la fermeture du système *β*-cétoamide en utilisant la procédure de Wipf[29] sans protection du noyau pyrrolique. Un traitement acide final permet cette fois la déprotection de la fonction phénolique, ainsi que l'hydrolyse et la décarboxylation de la fonction ester en position 2 du noyau pyrrolique conduisant au phorbazole C avec un rendement global de 8%.

2.2.2) Etude d'une nouvelle stratégie d'accès au phorbazole C à partir de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle

La stratégie de synthèse envisagée, présentée dans le schéma 99, repose sur l'application des méthodologies de préparation des dérivés 2,5-di(hétéro)aryloxazoles que nous avons développées dans le premier chapitre.

[162] Radspieler, A.; Liebscher, J. *Synthesis* **2001**, 745.

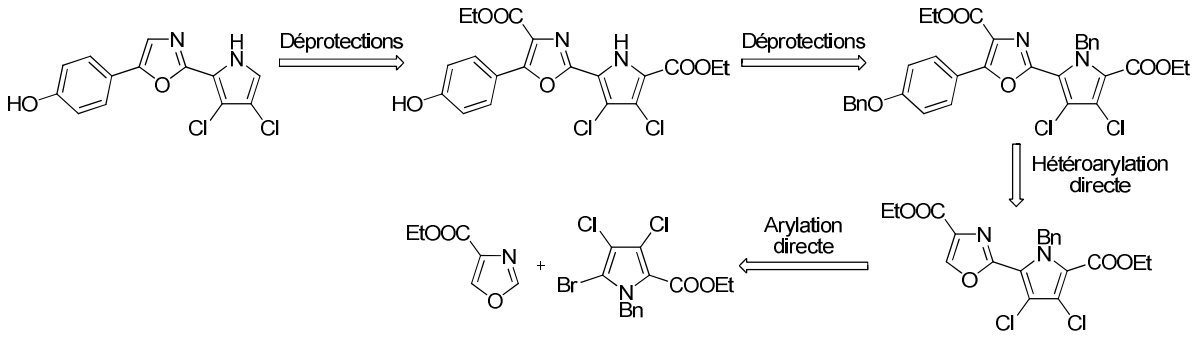


Schéma 99

Ainsi, les trois étapes clés reposent d'une part sur l'hétéroarylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec le 5-bromo-3,4-dichloropyrrole-2-carboxylate d'éthyle, puis la déprotection de la fonction phénolique et du pyrrole, et finalement l'hydrolyse et de la décarboxylation des deux fonctions esters.

Le dérivé pyrrolique protégé **63** nécessaire à la première phase de la synthèse envisagée a été obtenu en deux étapes de synthèse par une réaction d'halogénation décarboxylative de type Hunsdiecker[157] ainsi qu'une étape de protection de l'atome d'azote[163] de l'acide 3,4-dichloro-5-(éthoxycarbonyl)pyrrole-2-carboxylique **61**. Ce dernier a été obtenu par condensation de l'acétamidomalonate de diéthyle avec la 1,4-dichloro-2-butyne selon la procédure de Curran,[164] suivie d'une procédure de chloration oxydante proposée par Martell (schéma 100).[165]

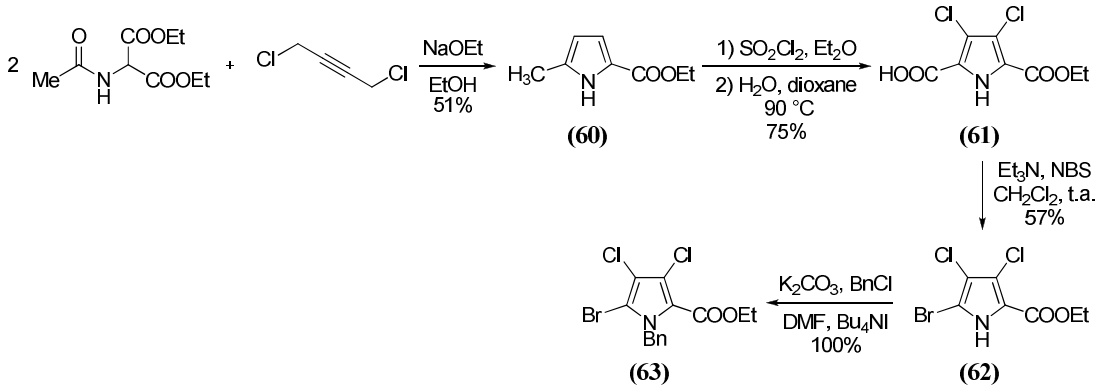


Schéma 100

La première réaction d'hétéroarylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec le dérivé pyrrolique **63** a ensuite été réalisée avec succès en utilisant, en accord avec la

[163] Handy, S. T.; Sabatini, J. J.; Zhang, Y.; Vulfova, I. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 5057.
[164] Curran, T. P.; Keaney, M. T. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 9068.
[165] Motekaitis, R. J.; Heinert, D. H.; Martell, A. E. *J. Org. Chem*. **1970**, *35*, 2504.

procédure générale d'hétéroarylation développée en série oxazole-4-carboxylate, le ligand Cy-JohnPhos dans le dioxane comme solvant, et conduisant au dérivé 2-pyrrolyloxazole **64** avec un rendement moyen de 47% (schéma 101).

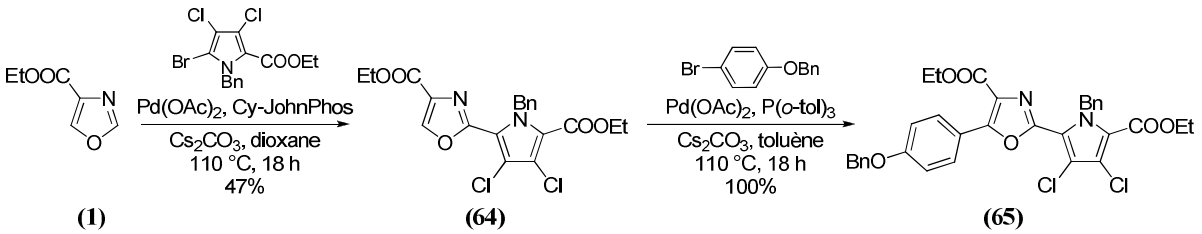


Schéma 101

Il faut noter que ce rendement modeste est dû au couplage partiel d'un des atomes de chlore, mais la position de couplage n'a pas pu être identifiée. Il faut souligner également que le remplacement du ligand Cy-JohnPhos par l'IMes, qui s'était révélé efficace pour la phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle pour le couplage des aromatiques iodés et bromés, n'a pas permis d'améliorer le rendement de couplage. Par contre, l'utilisation du ligand P(*o*-tol)$_3$ dans le toluène a permis de réaliser l'arylation consécutive de la position 5 du 2-pyrrolyloxazole **64** avec le 4-bromophénol protégé de façon quantitative.

A ce stade, nous avons tout d'abord réalisé deux essais de déprotection des groupements benzyles qui se sont révélés infructueux, et seul la déprotection de la partie phénolique a pu être observée (schéma 102).

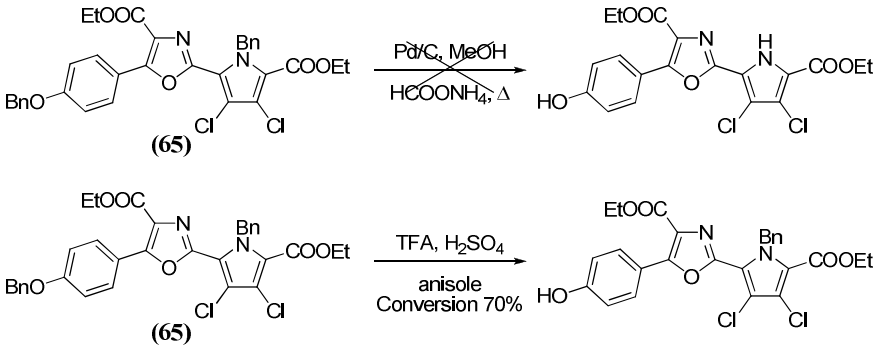


Schéma 102

Ces échecs ne nous ont pas permis de poursuivre notre progression vers le produit naturel. Toutefois sur la base de ces travaux, quelques alternatives synthétiques prometteuses sont envisagées dans la conclusion de ce chapitre.

2.3) Etude d'une nouvelle voie d'accès à l'annulonine

2.3.1) Analyse bibliographique de la synthèse de l'annulonine

L'annulonine est le premier produit naturel oxazolique isolé, extrait d'une racine de *Lolium multiflorum* en 1958. Ce produit naturel est un pigment fluorescent bleu.[9]

Actuellement, nous avons constaté très peu de développement synthétique de l'annulonine. La première synthèse totale a été proposée par Axelrod en 1962. La stratégie proposée repose sur l'utilisation d'une réaction de cyclodéshydratation de Robinson-Gabriel d'un β-cétoamide préparé par une réaction de condensation du 4-méthoxyphénacylamine avec le chlorure de 3,4-diméthoxycinnamoyle (schéma 103).[166]

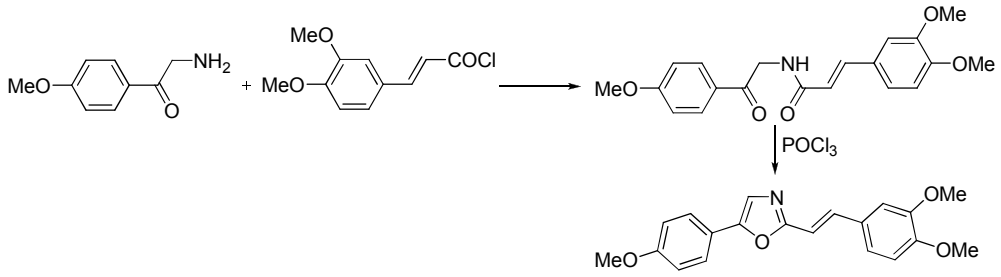


Schéma 103

Brossi et Wenis ont proposé une synthèse expédititive de l'annulonine par condensation du 2-méthyl-5-(4-méthoxyphényl)oxazole avec le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde, activée par l'anhydride acétique. Toutefois, l'annulonine n'est obtenue qu'avec un rendement très faible de 12% (schéma 104).[22]

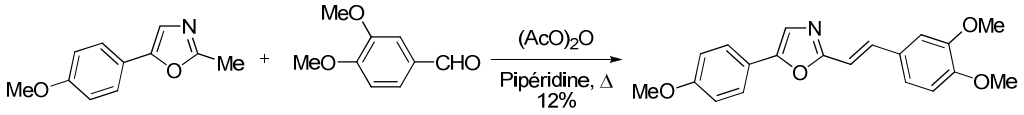


Schéma 104

L'équipe de Doyle a ensuite proposé l'accès à l'annulonine avec un rendement de 48% par condensation d'un α-diazo-4-méthoxyacétophénone avec le 3,4-diméthoxycinnamonitrile en présence de trifluorure de bore.[167] Une stratégie similaire développée par Molina propose la construction du noyau oxazole par une réaction d'aza-Wittig (schéma 105).[168]

---

[166] Karimoto, R. S.; Axelrod, B.; Wolinsky, J.; Schall, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 83.
[167] Doyle, M. P.; Buhro, W. E.; Davidson, J. G.; Elliott, R. C.; Hoekstra, J. W.; Oppenhuizen, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3657.
[168] Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2255.

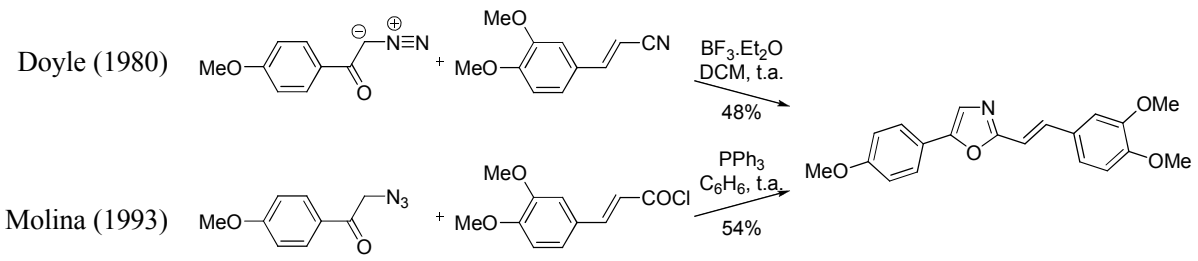


Schéma 105

Très récemment, l'équipe de Piguel a proposé la stratégie la plus expéditive et la plus efficace à ce jour d'accès à l'annulonine obtenue avec un rendement de 65% sur deux étapes de synthèse basée sur la préparation du 5-(4-méthoxyphényl)oxazole, à l'aide du réactif TosMIC, engagé ensuite dans une réaction de vinylation directe. Cette synthèse a été présentée dans la partie introductive de ce chapitre.[120a]

2.3.2) Etude de l'accès à l'annulonine à partir de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle

La nouvelle stratégie proposée, présentée dans le schéma 106, repose sur l'exploitation directe de la méthodologie de vinylation directe régiosélective en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**. L'accès à l'annulonine est ensuite envisagé en réalisant une seconde étape d'arylation consécutive en position 5 puis la déprotection de la position 4 en utilisant la procédure précédemment développée pour l'accès aux produits naturels 2,5-di(hétéroaryl)oxazoles.

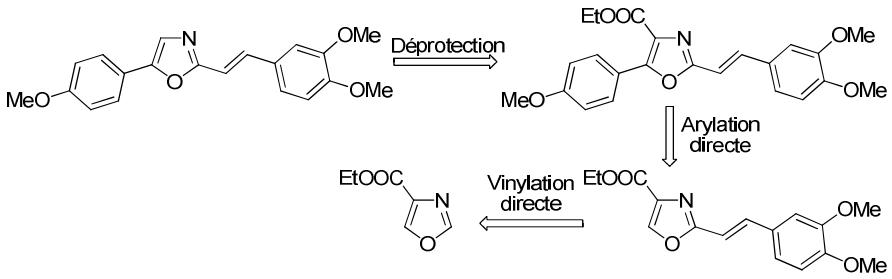


Schéma 106

La synthèse développée est présentée dans le schéma 107. La première étape de vinylation directe régiosélective de la position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec le (*E*)-3,4-diméthoxybromostyrène avait été présentée dans le second chapitre en utilisant le $Pd(OAc)_2$,

le Cs_2CO_3, le ligand Cy-JohnPhos comme système catalytique dans le dioxane conduisant au 2-vinyloxazole-4-carboxylate **46** avec un rendement de 88%. Il faut noter que de façon très satisfaisante seul l'isomère de configuration (*E*) a été obtenu.

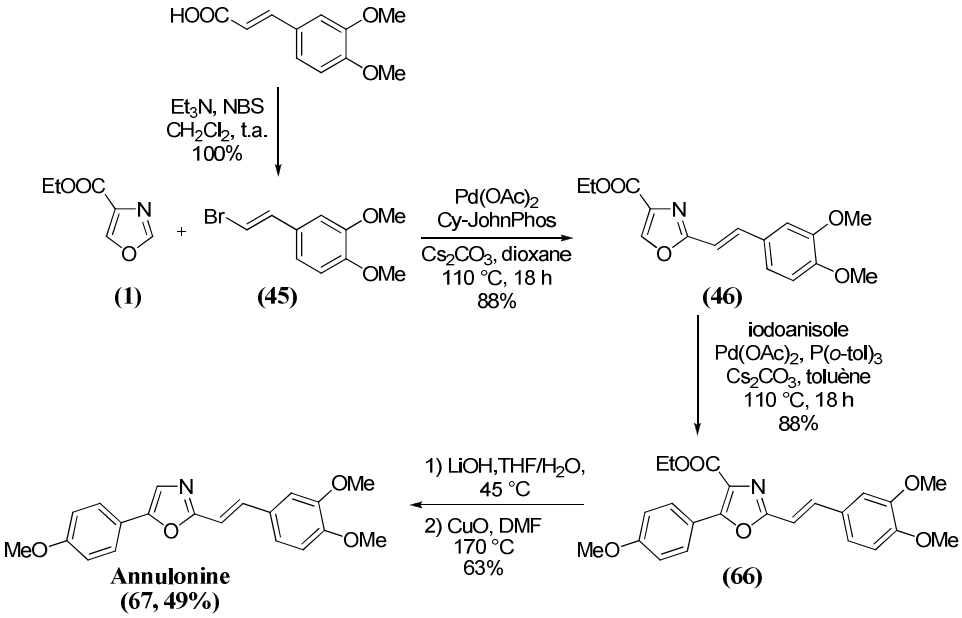


Schéma 107

Le 2-vinyloxazole-4-carboxylate **46** a ensuite été engagé dans une réaction d'arylation directe avec le 4-iodoanisole en utilisant la procédure générale développée pour l'(hétéro)arylation consécutive de la position 5 des dérivés 2-(hétéro)aryloxazoles, basée sur l'emploi de $Pd(OAc)_2$ en présence de Cs_2CO_3 avec le ligand P(*o*-tol)$_3$ et le toluène comme solvant. De façon très satisfaisante, cette procédure s'est révélée très concluante puisque le dérivé 2-vinyl-5-aryloxazole-4-carboxylate d'éthyle **66** a été obtenu avec un rendement de 88%. Cette réaction constitue une première confirmation de la bonne réactivité des dérivés 2-vinyloxazole-4-carboxylates dans un processus de fonctionnalisation directe.

La dernière séquence d'hydrolyse et de décarboxylation de la fonction ester a finalement été envisagée en utilisant la même séquence réactionnelle utilisée pour la préparation des dérivés 2-mono- et 2,5-di(hétéro)aryloxazoles, à savoir un traitement par l'hydroxyde de lithium suivi d'un chauffage à 160 °C dans le DMF en présence de CuO. Cette dernière opération a permis d'accéder à l'annulonine avec un rendement de 63%.

Cette nouvelle stratégie de synthèse totale de l'annulonine **67** obtenue avec un rendement global de 49% en trois étapes, propose pour la première fois l'installation d'une unité

styrènique en position 2 et aromatique en position 5 du noyau oxazole selon une méthodologie de fonctionnalisation directe.

IV. Etude de nouvelles voies de préparation de nouveaux fluorophores DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates par exploitation directe des procédures d'hétéroarylations sélectives de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par des dérivés iodochloroaromatiques

1) Introduction

Le développement de nouvelles sondes fluorescentes est actuellement très étudié pour l'étude des interactions moléculaires et trouve des domaines d'applications très vastes en chimie, biologie, biochimie, médecine et en physique. En particulier, le marquage fluorescent est une des techniques actuellement exploitée en médecine et en biologie pour l'étude de nombreux processus tels que la localisation subcellulaire de lipides et de protéines pour l'imagerie cellulaire, l'étude du trafic cellulaire ou encore l'étude du repliement d'une protéine et du séquençage de l'ADN,[169] le dosage de stéroïdes dans le plasma sanguin,[170] la mesure de pH intracellulaire[171] ou encore le marquage d'organelles pour déterminer leurs fonctions dans la cellule,[172] cette liste n'étant bien sûr pas exhaustive.

[169] (a) Melnick, R. L.; Haspel, H. C.; Goldenberg, M.; Greenbaum, L. M.; Weinstein, S. *Biophys. J.* **1981**, *34*, 499; (b) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515; (c) Epand, R. M.; Kraayenhof, R. *Chem. Phys. Lipids* **1999**, *101*, 57; (d) Rurack, K.; Resh-Genger, U. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 116; (e) Wang, F.; Tan, W. B.; Zhang, Y.; Fan, X.; Wang, M. *Nanotechnology* **2006**, *17*, R1; (f) Finney, N. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 238; (g) Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *Chem. Rev.* **2010**, asap.
[170] Fiet, J.; Boudou, P.; Aubin, P.; Burthier, J.M.; Villette, J. M.; Galons, H.; Morineau, G.; Micoud, C. I.; Kabani, A. E.; Soliman, H.; Julien, R.; Vexiau, P. *Immunoanal. Biol. Spéc.* **1991**, *30*, 47.
[171] Lanz, E.; Gregor, M.; Slavik, J.; Kotyk, A. *J. Fluoresc.* **1997**, *7*, 317.
[172] Zorov, D. B.; Kobrinsky, E.; Juhaszova, M.; Sollott, S. J. *Circ. Res.* **2004**, *95*, 239.

2) Contexte générale du développement de nouvelles sondes fluorescentes et description des propriétés d'un fluorophore

2.1) Le phénomène de fluorescence et le cas particulier de la scintillation

La luminescence est une émission radiative (émission d'énergie lumineuse) consécutive à une excitation induite par une autre source d'énergie que le chauffage (schéma 108).[173]

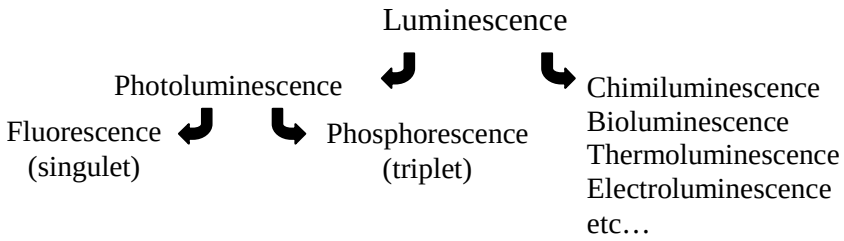


Schéma 108

Il faut cependant distinguer la photoluminescence, induite par un phénomène radiatif consécutif à une excitation électromagnétique, des autres types de luminescence tels que la chimiluminescence lorsque l'énergie est fournie par à une réaction chimique, ou encore la bioluminescence, consécutive à une réaction biochimique.

La photoluminescence comprend en fait deux types de phénomènes, la fluorescence et la phosphorescence parfaitement décrit dans le diagramme de Jablonski (schéma 109).

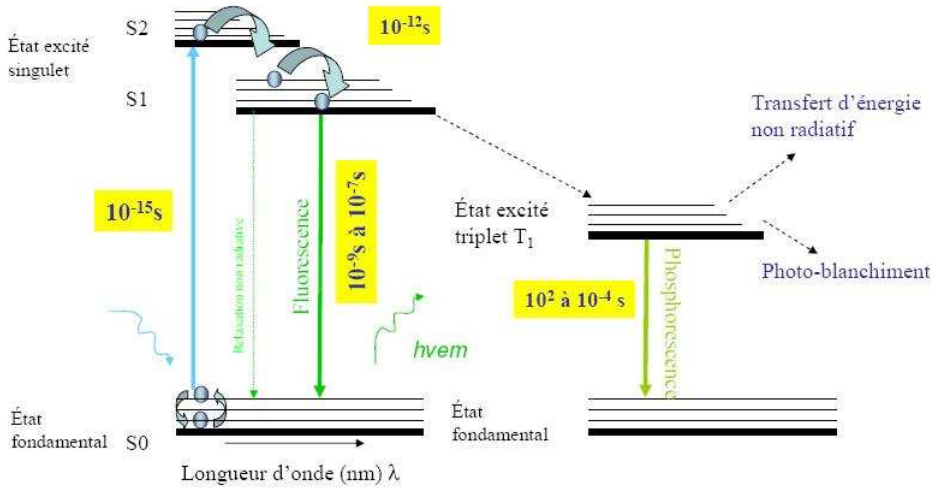


Schéma 109

[173] Valeur, B. Molecular fluorescence: principles and application, Ed. Wiley-VCH, **2001**.

Le phénomène de fluorescence a lieu suite à l'absorption d'énergie électromagnétique dans une gamme de longueur d'onde s'échelonnant généralement des rayons γ, très énergétiques produits par désintégration nucléaire, au visible provoquant le passage de l'état fondamental S_0 à un état excité S_2 instable. Une désexcitation interne se produit à un niveau moins énergétique S_1, appelé conversion interne, puis une seconde désexcitation, cette fois radiative, permet le retour à l'état fondamental. La durée de vie de l'état excité S_1 d'une molécule fluorescente peut varier de 10^{-9} à 10^{-7} seconde. Ce retour à l'état fondamental avec émission radiative n'est pas spécifique et dépend de plusieurs paramètres environnementaux.

Le phénomène de phosphorescence se distingue par un mode différent de désexcitation de la molécule, et notamment par des transitions énergiques supplémentaires entre l'état excité S_1 vers un état triplé T_1 à partir duquel la molécule retourne à l'état fondamental avec une émission radiative. En outre, la durée de vie moyenne de l'état excité triplet est plus longue de 10^{-4} à 10^{-2} seconde.

La scintillation est un phénomène de fluorescence exceptionnel pour lequel le rayonnement incident absorbé est très énergétique (de type rayons X, particules α et β ou encore rayonnement γ issus d'une désintégration nucléaire) et la désexcitation a lieu par une émission de photons dans le domaine de l'ultra-violet voire du visible.

De façon générale et dans les trois cas de luminescence, l'énergie des photons émis par la molécule fluorescente ou phosphorescente est toujours inférieure ou égale à celle des photons absorbés par la molécule et par conséquent la longueur d'onde maximale d'émission sera toujours supérieure à la longueur d'onde maximale d'excitation (équation 1).

$$h\nu_{ex} > h\nu_{em} \quad \leftrightarrow \quad \lambda_{ex} < \lambda_{em}$$

Equation 1: Loi de Stokes

2.2) Description des caractéristiques physiques d'un fluorophore

Un fluorophore peut être caractérisé par diverses données physiques que sont les spectres d'absorption et d'émission, le rendement quantique, le coefficient d'extinction, l'intensité de fluorescence ou de scintillation ainsi que la durée de vie de fluorescence ou de scintillation.

- Les spectres d'absorption et d'émission

Les spectres d'absorption et d'émission sont caractéristiques d'une molécule. En règle générale, le spectre d'émission de fluorescence est l'image inversée du spectre d'absorption (effet miroir). L'exemple de l'isothiocyanate de fluorescéine, notamment utilisé comme colorant fluorescent pour le marquage de protéine, dont les spectres d'excitation et d'émission sont représentés dans le schéma 110, est éloquant.

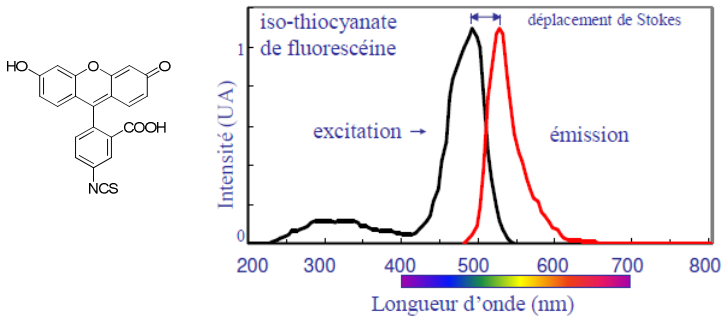


Schéma 110

D'après la loi de Stokes, la longueur d'onde maximale d'excitation étant inférieure à la longueur d'onde maximale d'émission, la distance entre les deux maxima est appelée déplacement de Stokes (Stokes shift). De façon générale, plus le déplacement de Stokes sera grand plus la détection d'une espèce fluorescente sera facile.

Bien que le spectre d'absorption dépende de paramètres environnementaux, le spectre d'émission est généralement identique. A titre d'exemple, l'excitation d'un fluorophore à trois longueurs d'ondes différentes conduit invariablement à une énergie d'émission identique et seules les intensités d'émission sont proportionnelles aux intensités d'excitation (schéma 111).

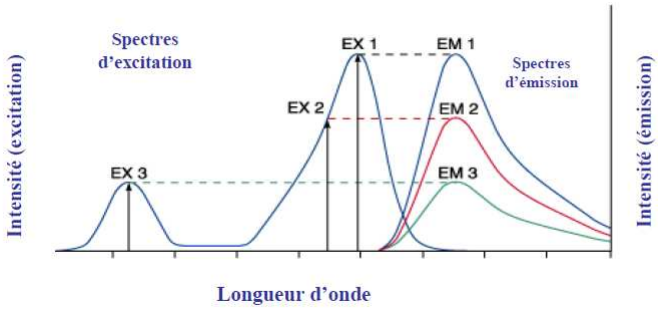


Schéma 111

- Le rendement quantique

L'efficacité de l'émission de lumière fluorescente d'une molécule est déterminée par le rendement quantique ϕ qui correspond au rapport entre le nombre de photons émis et le nombre de photons absorbés par la molécule (équation 2).

$$\phi_f = \frac{N_{ém}}{N_{ab}}$$

Equation 2

L'exploitation d'un fluorophore en tant que sonde fluorescente exige un rendement quantique proche de 1.

Cependant, la mesure des rendements quantiques absolus étant délicate, seuls sont déterminés les rendements quantiques relatifs en utilisant des fluorophores étalons. Le calcul de rendement quantique (ϕ_F) se fait ensuite en utilisant l'équation 3 dans laquelle: A est la mesure de l'absorbance à la longueur d'onde d'excitation, F est l'aire de la courbe d'émission et n est l'indice de réfraction du solvant utilisé. Les indices S et X correspondent respectivement à l'échantillon étudié et à l'étalon.

$$\phi_{F(X)} = \frac{A_S F_X}{A_X F_S}\left(\frac{n_x}{n_S}\right)^2 \phi_{F(S)}$$

Equation 3

D'un point de vue expérimental, une gamme de cinq à six concentrations dont l'absorbance (A) ne doit pas dépasser 0,1 à la longueur d'onde d'excitation afin de limiter les phénomènes de réabsorption, doit être réalisée dans un premier temps. La linéarité de l'absorbance en fonction de l'aire sous la courbe d'émission doit être vérifiée (schéma 112).

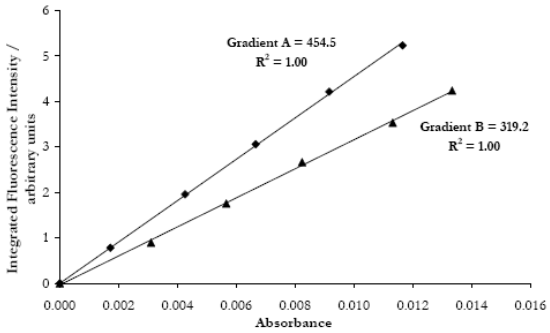


Schéma 112

Ensuite, les coefficients directeurs des droites sont proportionnels aux rendements quantiques de fluorescence (équation 4).

$$\phi_{F(X)} = \phi_{F(S)} \frac{grad_X}{grad_S} \left(\frac{n_x}{n_S}\right)^2$$

Equation 4

- Le coefficient d'extinction

Le coefficient d'extinction ε reflète la probabilité d'absorption de la molécule. Il est déterminé par la loi de Beer-Lambert (A = ε.l.c, où A est l'absorbance de la solution, l est la longueur de la cuve et c la concentration de la solution). L'intensité de fluorescence est proportionnelle à la valeur de ε. Pour un fluorophore, cette valeur est généralement comprise entre 5 000 et 250 000 $cm^{-1}.M^{-1}$.

- L'intensité de fluorescence

L'intensité de fluorescence appelée également la brillance est déterminée par le produit du coefficient d'extinction par le rendement quantique.

- La durée de vie de fluorescence τ

La durée de vie de fluorescence τ, aussi appelé le temps de déclin, correspond à la durée pendant laquelle le fluorophore demeure à l'état excité, en général de l'ordre de la nanoseconde. Toutefois, la sensibilité du fluorophore augmente lorsque ce temps est raccourci. Une mesure du temps de déclin est représentée dans le schéma 113. Après une irradiation puissante réalisée pendant un temps très court (picoseconde), la mesure de l'intensité de fluorescence est enregistrée en fonction du temps.

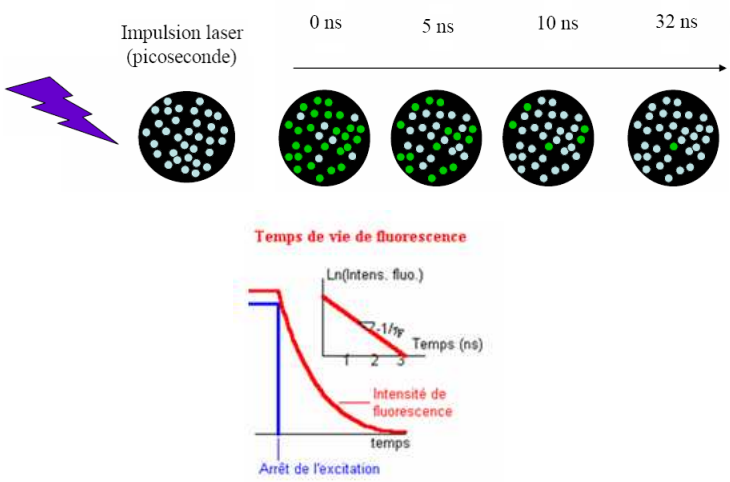


Schéma 113

L'intensité de fluorescence (I_t), qui est une fonction exponentielle indépendante de la concentration, est ensuite déterminée en utilisant l'équation 5 dans laquelle I_0 est l'intensité de fluorescence observée immédiatement après l'excitation.

$$I_t = I_0 . e^{\frac{-t}{\tau}}$$

Equation 5

Après examen des différentes caractéristiques physiques, un fluorophore sera d'autant plus intéressant que son rendement quantique, son coefficient d'extinction et son déplacement de Stokes sont importants et que la durée de vie de fluorescence est faible. Cependant, rares sont les molécules possédant toutes ces caractéristiques optimales. A titre d'exemple, la fluorescéine, qui est actuellement parmi les fluorophores les plus utilisés, possède un rendement quantique élevé de 0,9, un coefficient d'extinction important de 80 000 $cm^{-1}.M^{-1}$, une brillance de 72 000 et une durée de vie de fluorescence faible de 4 ns. Cependant son déplacement de Stokes n'est que de 26 nm.

Aussi, le développement et l'optimisation des caractéristiques recherchées d'un fluorophore dépendent de l'application visée. A titre d'exemple, l'imagerie médicale *in vivo* nécessite le développement de fluorophores possédant des zones d'excitation et d'émission situées entre 650 nm et 900 nm. Dans cet intervalle de longueur d'onde l'auto-absorbance et l'auto-fluorescence sont minimales, la lumière de pénétration à travers les tissus humains y est alors optimale.

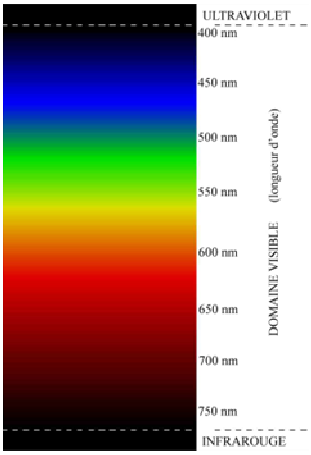


Schéma 114

Un autre exemple est celui de la scintillation qui permet de convertir des radiations ionisantes de haute énergie, difficilement détectées, en énergie radiative facilement détectable (la lumière visible). Cette propriété très intéressante est en particulier utilisée pour la détection d'énergie radiative notamment dans l'industrie nucléaire (cocktail de scintillation) mais aussi en imagerie médicale. Une des techniques est celle de la tomographie d'émission de positon (TEP ou PETscan) qui repose sur l'utilisation d'un traceur radioactif émetteur de positon semblable au glucose qui, injecté au patient par voie intraveineuse, est concentré au niveau de tissus par exemple cancéreux. Cette méthode peut également être utilisée pour la détection de la maladie de Parkinson en comparant l'activité dopaminergique d'un cerveau sain avec celui d'un cerveau atteint (schéma 115).

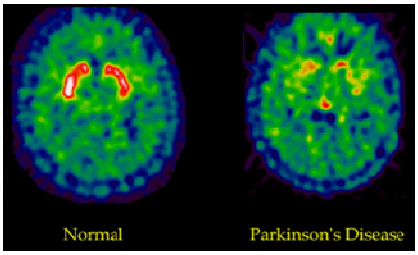


Schéma 115

Des caméras TEP équipées de scintillateur permettent de restituer des images précises de la répartition du traceur au niveau d'une partie ou de la totalité du corps et ce en 3 dimensions (schéma 116).[174]

[174] de Dreuille O.; Maszelin P.; Foehrenbach H.; Bonardel G.; Gaillard J. F. *Encycl. Méd. Chir., Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie*, 35-310-A-10, **2002**, 22.

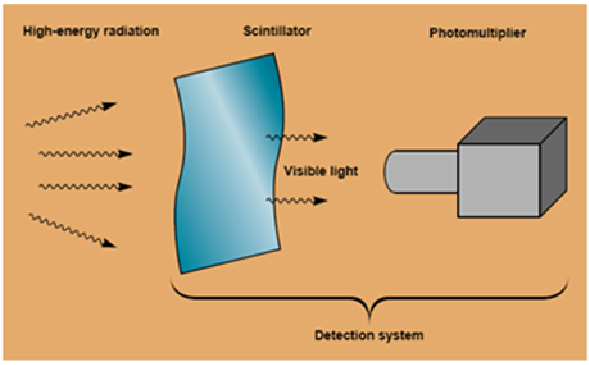


Schéma 116

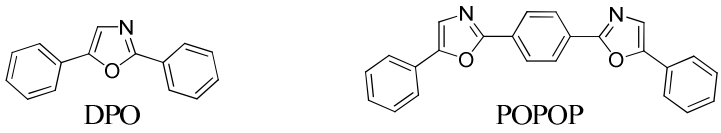
3) Etude bibliographique de l'utilisation du diphényloxazole (DPO) et du 1,4-di-2-(5-phényloxazolyl)benzène (POPOP) en tant que sondes fluorescentes et scintillateurs

Le diphényloxazole (DPO) possède des propriétés de scintillation et de fluorescence remarquables qui ont été largement exploitées pour la détection radiative et la détermination d'interactions moléculaires par scintillation de proximité (SPA),[175] dans les plastiques scintillants pour l'imagerie médicale et également dans tous les cocktails de scintillation commerciaux.[176] Le 1,4-di-2-(5-phényloxazolyl)-benzène (POPOP), qui possède des propriétés remarquables de fluorescence, reste encore très peu exploité en tant que fluorophore. Il est principalement utilisé comme scintillateur secondaire dans les cocktails de scintillation.[177,178]

Les structures de ces deux molécules fluorescentes oxazoliques sont représentées dans le schéma 117. Les caractéristiques physiques de ces fluorophores sont très intéressantes avec

[175] (a) Skinner, M. K.; Griswold, M. D. *Biochem. J.* **1983**, *209*, 281; (b) Vincze, Á.; Solymosi, J.; Kása, I.; Safrany, Á. *Radiat. Phys. Chem.* **2007**, *76*, 1395; (c) KrishnaMurthy, N. V.; Bhudevi, R. R. *J. Fluoresc.* **2008**, *18*, 29.
[176] (a) Doroshenko, A. O.; Baumer, V. N.; Kirichenko. A. V.; Shershukov, V. M.; Tolmachev, A. V. *Chem. Heterocyl. Compds* **1997**, *33*, 1341; (b) Marigoudar, P.; Lagare, M. T.; Mallikarjuna, N. N.; Aminabhavi, T. M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, *93*, 1157; (c) Vasil'eva, I. A.; Nurmukhametov, R. N.; Kiseleva, N. A. *Opt. Spectrosc.* **2005**, *98*, 753.
[177] Adadurov, A. F.; Zhmurin, P. N.; Lebedev, V. N.; Titskaya, V. D. *Nucl. Instr. and Methods Phys. Res. A* **2006**, *566*, 286.
[178] (a) Britvich, G. I.; Vasil'chenko, V. G.; Lapshin, V. G.; Solov'ev, A. S. *Instrum. Exp. Tech.* **2000**, 42; (b) Megelski, S.; Lieb, A.; Pauchard, M.; Dreschler, A.; Glaus, S.; Debus, C.; Meixner, A. J.; Calzaferri, G. *J. Phys. Chem. B* **2001**, **105**, 25; (c) Britvich, G. I.; Vasil'chenko, Kirichenko, V. N.; Kuptov, S. I.; V. G.; Lapshin, V. G.; Soldatov, A. P; Solov'ev, A. S.; Rykalin, V. I.; Chernichenko, S. K.; Shein, I. V. *Instrum. Exp. Tech.* **2002**, 66; (d) Zhu, D.; Luo, F.; Zhao, H.; Zhou, W. *J. Phys.: Conference Series* **2006**, *28*, 110.

des valeurs de coefficient d'extinction et de rendement quantique élevés, cependant le déplacement de Stokes est modeste dans les deux cas (58 nm).



DPO

$\varepsilon = 31\,617\ cm^{-1}.M^{-1}$
$\lambda_{max} = 307$ nm
$\lambda_{em} = 365$ nm
Stokes Shift = 58 nm
$\phi = 0.78$

POPOP

$\varepsilon = 48\,465\ cm^{-1}.M^{-1}$
$\lambda_{max} = 361$ nm
$\lambda_{em} = 419$ nm
Stokes Shift = 58 nm
$\phi = 0.77$

Schéma 117

Nous avons choisi de présenter ici les principales applications actuelles d'utilisation du DPO et du POPOP en chimie de détection d'onde radiative de haute énergie et d'interactions moléculaires.

3.1) Utilisation du DPO et du POPOP dans les cocktails de scintillation

Le cocktail de scintillation est composé de trois constituants, un solvant organique souvent un dérivé du benzène, un scintillateur primaire, le plus utilisé étant le diphényloxazole (DPO), ainsi qu'un scintillant secondaire, le plus fréquent étant le 1,4-di-2-(5-phényloxazolyl)-benzène (POPOP) (schéma 118).

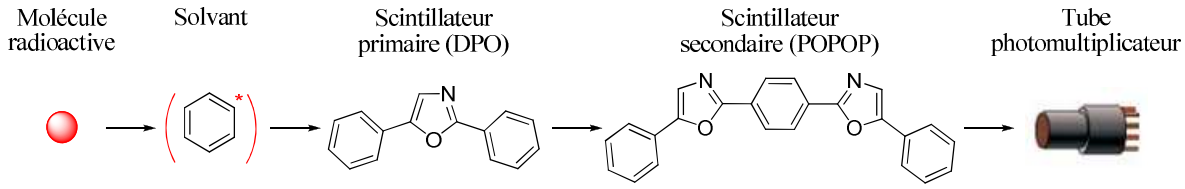


Schéma 118: Utilisation de cocktail de scintillation

Le scintillateur secondaire POPOP permet de réduire l'énergie des photons de forte énergie émis par le scintillateur primaire (UV proche), et ceci afin d'augmenter l'efficacité de la détection par un photomultiplicateur.

Le cocktail de scintillation à base de DPO comme scintillateur primaire et le POPOP comme scintillateur secondaire est par exemple utilisé pour déterminer la radioactivité de gaz, notamment le méthane,[179] ou encore pour le dosage du radon dans l'eau.[180]

[179] Zehnder, A. J. B.; Huser, B.; Brock, T. D. *Appl. Environ. Microbiol.* **1979**, *37*, 897.

L'inconvénient principal de la technique réside dans la fiabilité du comptage ou encore les problèmes environnementaux liés à l'élimination des déchets contenant des radio-isotopes. De même, les cocktails de scintillation sont souvent utilisés en biochimie pour la quantification de radio-isotopes émettant des particules β. Cette méthode n'est cependant pas totalement efficace car la valeur obtenue, donnée en coup par minute, est plus faible que le nombre réel de désintégrations (donné en désintégration par minute). Le processus ne détecte alors qu'une partie des décompositions.

3.2) Utilisation des sondes DPO dans la scintillation de proximité (SPA) pour la détection d'interactions moléculaires

La scintillation de proximité (scintillation proximity assay, SPA) a été développée et commercialisée par Amersham Pharmacia Biotech pour la détection et la quantification des interactions intermoléculaires, notamment l'interaction ligand-récepteur. La technique, représentée dans le schéma 119, repose sur l'utilisation d'un ligand marqué, notamment par du tritium, et d'une cible équipée d'un scintillateur. Ainsi, le phénomène de scintillation est observé lorsque le ligand entre en interaction avec sa cible, ce qui permet de quantifier l'interaction.[181]

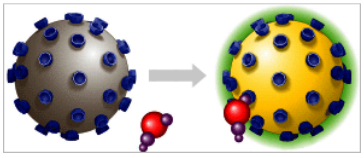


Schéma 119

Cette méthode de détection et de quantification des interactions intermoléculaires a notamment été très étudiée par Mosbach en utilisant un polymère à empreinte moléculaire scintillant. En particulier, une méthode de dosage du (S)-propanolol, qui est un antagoniste *β*-adrénergique, a été mise au point en préparant le polymère imprimé spécifique du (S)-propanolol marqué (schéma 120).[11,182]

---

[180] Chah, B.; Zikovsky, L. *Revue des sciences de l'eau* **1990**, *3*, 343.

[181] (a) Culliford, S. J.; McCauley, P.; Sutherland, A. J.; McCairn, M.; Sutherland, J.; Blackburn, J.; Kozlowski, R. Z. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **2002**, *296*, 857; (b) McCairn, M. C.; Culliford, S. J.; Kozlowski, R. Z.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 2163.

[182] (a) Haupt, K.; Mosbach, K. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 2495; (b) Ye, L.; Mosbach, K. *J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem.* **2001**, *41*, 107; (c) Ye, L.; Surugiu, I.; Haupt, K. *Anal. Chem*. **2002**, *74*, 959; (d) Ye, L.; Mosbach, K. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc*. **2002**, *723*, M3.1.1; (e) Ye, L. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc*. **2004**, *787*, G7.3.1; (f) Ye, L.; Haupt, K. *Anal. Bioanal. Chem*. **2004**, *378*, 1887.

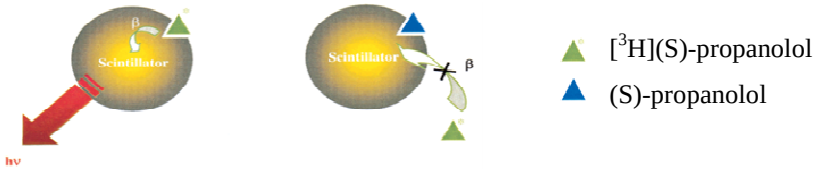


Schéma 120

La scintillation de proximité a également été utilisée pour détecter et quantifier l'avancement d'une réaction de saponification sur support solide dont le principe est expliqué dans le schéma 121.[183]

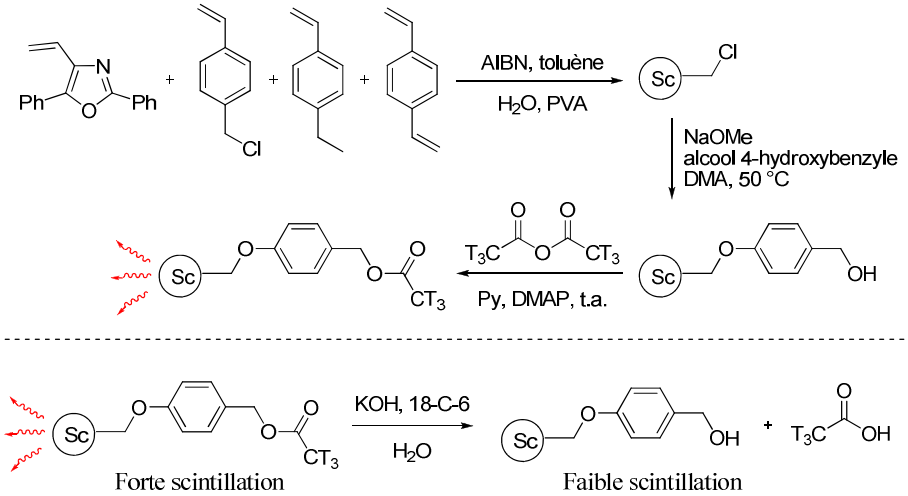


Schéma 121

L'ester tritié supporté sur bille de polymère équipé d'un scintillateur, le DPO, a tout d'abord été préparé. La réaction de saponification éteint ainsi la scintillation, séparant la partie tritié du scintillateur DPO. La mesure de la diminution de l'intensité de fluorescence dans le milieu suite à l'hydrolyse de l'ester a permis une étude cinétique précise de la réaction.

3.3) Utilisation du DPO pour la détection de potassium

En 2003, Sutherland et son équipe ont proposé la synthèse d'un éther couronne équipé du scintillateur DPO pour détecter et quantifier la concentration des ions potassium *in situ* en utilisant un compteur de scintillation.[12] La sonde fluorescente a été obtenue par greffage du

[183] (a) Clapham, B.; Richards, A. J.; Wood, M. L.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9061; (b) Clapham, B.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2253; (c) Clapham, B.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2257; (d) McCairn, M. C.; Sutherland, A. J. *Chem. Commun.* **2004**, 296.

DPO sur l'éther couronne [18-C-6] à partir du 2,5-diphényloxazole-4-carboxylate d'éthyle selon la séquence réactionnelle présentée dans le schéma 122.

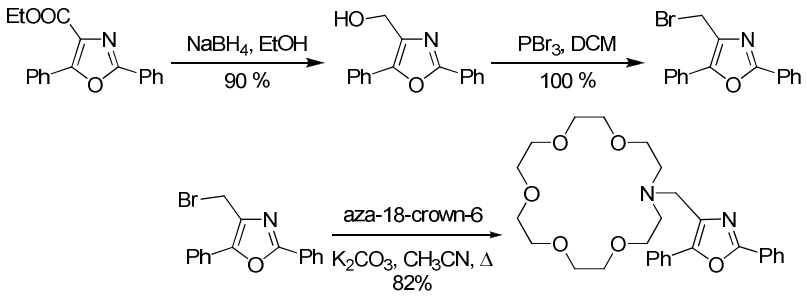


Schéma 122

Le principe de dosage est présenté dans le schéma 123. Il consiste à mesurer la forte augmentation de la scintillation lorsque l'ion potassium est encapsulé par la sonde, le ^{14}C étant utilisé comme marqueur radioactif.

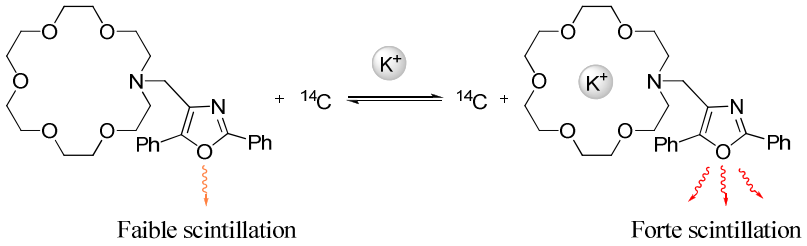


Schéma 123

3.4) Développement des sondes dapoxyles pour la mesure de pH et la détermination d'interactions de médicaments avec le HSA

Plusieurs analogues du DPO ont été développés dont les sondes originales dites dapoxyles à structure 2-pyridinyl-5-aryloxazole (schéma 124).

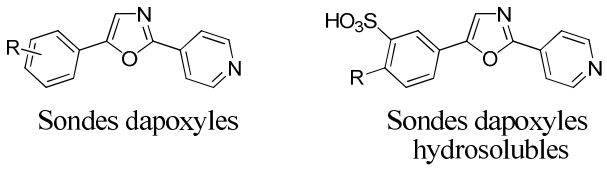


Schéma 124

Elles sont largement utilisées comme indicateur de pH ou comme sonde moléculaire en raison de leur haute sensibilité à l'environnement.[184] En effet, bien que leur fluorescence soit faible dans l'eau, l'intensité de fluorescence, le déplacement de Stokes et le coefficient d'extinction dépendent étroitement du pH.

Une des applications les plus remarquables consiste en l'utilisation de ces sondes pour la détermination des sites de liaison de médicament sur l'albumine du sérum humain (HSA) qui est la protéine principale du plasma sanguin (60% des protéines plasmatiques).[185] En effet, cette dernière est connue pour lier un grand nombre de médicament et faciliter leur transport dans la circulation sanguine. Par conséquent, l'affinité d'un médicament pour le HSA détermine la concentration en médicament libre diffusant de la circulation sanguine au site d'action.

Au final, cette analyse bibliographique révèle l'intérêt des sondes DPO pour leurs exceptionnelles propriétés de fluorescence et de scintillation. Ainsi, les sondes DPO ont été exploitées dans de large domaine de la chimie de détection pour des applications très vastes telles que la détection de radiation, la chimie analytique (dosage d'éléments), la pH-métrie et la quantification d'interactions moléculaires telle que l'interaction médicament/récepteur.

De façon générale, beaucoup de ces applications ont nécessité le développement d'analogues de DPO pour deux raisons principales, d'une part, la préparation d'analogues fonctionnalisés notamment sur la position 4, nécessaire pour le greffage du fluorophore et du scintillateur DPO. En particulier, le 2,5-diphényloxazole-4-carboxylate d'éthyle est actuellement l'analogue du DPO le plus utilisé en raison de la très bonne modularité chimique de la fonction ester. D'autre part, la synthèse d'analogues du DPO permet d'élargir le champ d'interaction protéique afin d'envisager une plus grande diversité des études d'interaction médicament/récepteur. Les travaux pionniers effectués dans ce sens sur la cible HSA sont très prometteurs. Toutefois, nous avons fait le constat qu'en définitive encore peu d'analogues du DPO sont actuellement disponibles et notamment les analogues DPO-4-carboxylates. De plus, bien que possédant tout comme le DPO des propriétés de fluorescence et de scintillation très

[184] (a) Diwu, Z.; Chen, C.-S.; Zhang, C.; Klaubert, D. H.; Haugland, R. P. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 411; (b) Diwu, Z.; Zhang, C.; Klaubert, D. H.; Haugland, R. P. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2000**, *131*, 95; (c) Zhu, Q.; Yoon, H.-S.; Parikh, P. B.; Chang, Y.-T.; Yao, S. Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5083; (d) Charier, S.; Ruel, O.; Baudin, J.-B.; Alcor, D.; Allemand, J.-F.; Meglio, A.; Jullien, L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 4785.
[185] Min, J.; Lee, J. W.; Ahn, Y.-H.; Chang, Y.-T. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1079.

intéressantes, le POPOP n'est actuellement utilisé que dans les cocktails de scintillation et aucun analogue n'a encore été développé.

Face à ce bilan et disposant d'une méthodologie générale d'(hétéro)arylation sélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle par des dérivés chloroiodoaromatiques que nous avons présenté dans le premier chapitre, nous avons entrepris la mise au point d'une nouvelle méthodologie rapide d'accès à une large gamme d'analogues DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates d'éthyle ainsi que l'évaluation de leurs propriétés de fluorescence. La stratégie d'accès aux DPO-4-carboxylates propose quant à elle d'aryler la position 2 de dérivés 5-aryloxazole-4-carboxylates (schéma 125, voie a). Cette stratégie constitue une seconde méthode d'accès aux 2,5-diaryloxazole-4-carboxylates alternative de celle développée précédemment dans le cadre de la synthèse de produits naturels. L'accès aux POPOP-4-dicarboxylates a été envisagé en préparant en particulier les dérivés 5-aryl-2-(4-chloroaryl)oxazole-4-carboxylates utilisés comme partenaire de couplage dans une seconde réaction d'arylation directe de dérivés 5-aryloxazole-4-carboxylates (schéma 125, voie b).

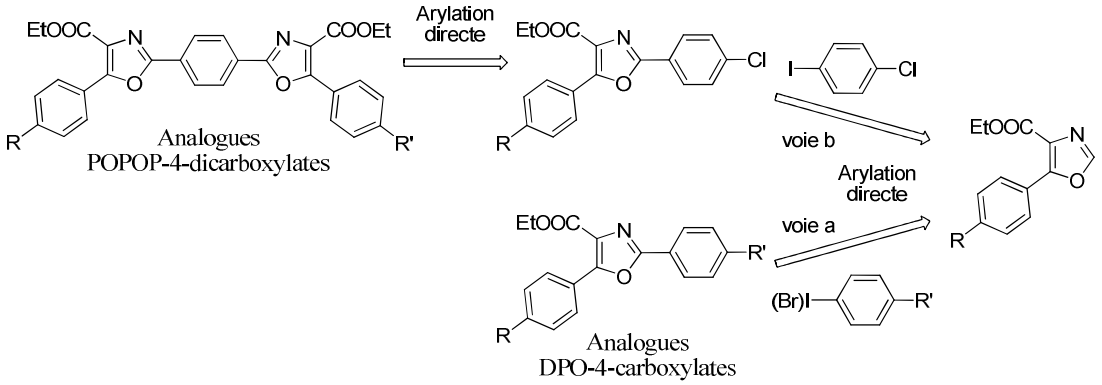


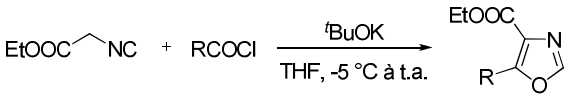
Schéma 125

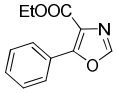
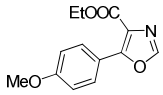
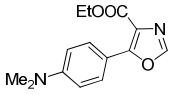
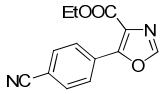
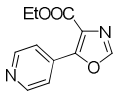
Cette stratégie nous a donc amené à préparer dans un premier temps une gamme d'(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates porteurs de groupements donneurs et attracteurs en vue d'améliorer les caractéristiques physiques d'analogues DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates préparés. Nous avons également envisagé la préparation du 5-(pyridin-4-yl)oxazole-4-carboxylate permettant d'accéder à de nouveaux analogues du dapoxyle.

4) Etude de l'arylation et de l'hétéroarylation directe de 5-aryloxazole-4-carboxylates d'éthyle: Application à la synthèse d'analogues DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates

4.1) Synthèse des 5-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates d'éthyle

La synthèse d'une gamme variée de 5-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates a été réalisée en une seule étape par condensation d'isocyanoacétate d'éthyle et de chlorure d'acide, en présence de ^{t}BuOK dans le THF, selon la méthode de Schöllkopf (tableau 17).[45]



Entrées	Produits	N°	Rdts (%)
1		**3**	82
3		**68**	71
4		**69**	75
5		**70**	80
6		**71**	66[a]

[a] La base utilisée est la triéthylamine.

Tableau 17

Cette procédure s'est révélée efficace puisqu'en effet nous avons pu préparer l'ensemble des modèles ciblés **3**, **68**, **69** et **70** avec des rendements satisfaisants de 71% à 82%, à part le 5-(pyridin-4-yl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **71** pour lequel nous avons substitué le ^{t}BuOK par de la triéthylamine. Dans ce cas, ce dernier modèle a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 66%. Il faut cependant signaler que cette méthode nécessite une procédure de purification sur colonne chromatographique délicate en raison de la présence résiduelle d'isocyanoacétate d'éthyle.

4.2) Etude de la phénylation directe du 5-phényloxazole-4-carboxylate avec l'iodure et le chlorure de phényle

Compte tenu de l'analogie structurelle des dérivés 5-aryloxazole-4-carboxylates avec l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**, bien que la présence d'un phényle porteur ou non de groupement attracteur ou donneur modifie considérablement la cartographie orbitalaire et électronique, nous avons décidé de soumettre le 5-phényloxazole-4-carboxylate **3** choisi comme référence aux trois procédures de phénylation directe qui s'étaient révélées les plus efficaces pour la phénylation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec l'iodure et le chlorure de phényle.

La comparaison de l'efficacité de ces trois systèmes catalytiques pour le couplage des deux dérivés halogénés est représentée dans le diagramme du diagramme 7.

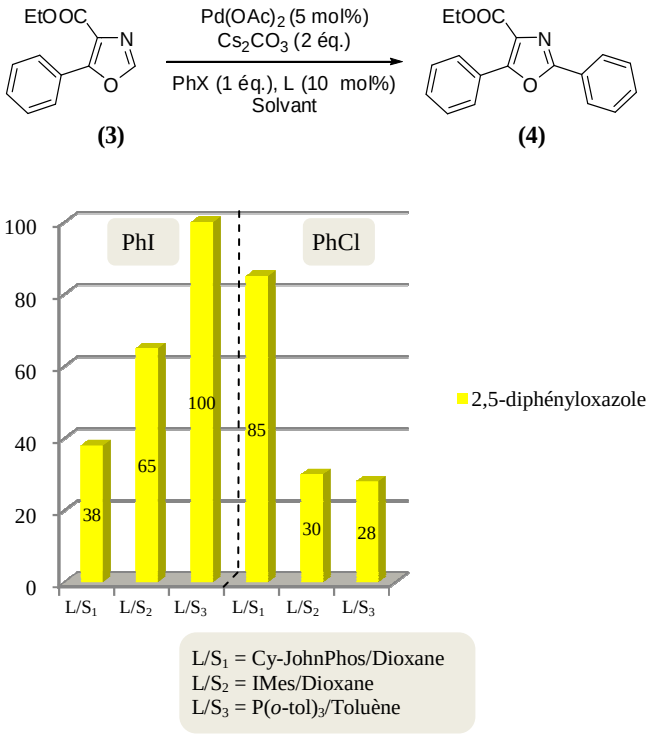


Diagramme 7

Il est apparu clairement que seuls les ligands IMes et Cy-JohnPhos dans le dioxane ont offert des résultats satisfaisants pour le couplage respectif de l'iodure et du chlorure de phényle. Le meilleur résultat de couplage du chlorobenzène obtenu avec le Cy-JohnPhos provient probablement d'une meilleure efficacité de l'étape cruciale d'addition oxydante. Par contre, la chute d'efficacité observée de ce même ligand pour le couplage de l'iodobenzène suggère un

effet d'inhibition des systèmes catalytiques mis en jeu par les ions iodures provenant de la solubilisation partielle de CsI dans le dioxane.

Au final, nous avons retenu la combinaison IMes/dioxane pour notre étude d'accès dans un premier temps aux analogues de DPO-4-carboxylates d'éthyle par le couplage direct de 5-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates avec des dérivés iodo- et bromo(hétéro)aromatiques, et notamment pour assurer le couplage sélectif du 1-chloro-4-iodobenzène en vue de la préparation des précurseurs d'accès aux analogues POPOP-4-dicarboxylates. En effet, cette étude est complémentaire de l'étude préliminaire du couplage sélectif de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec le 1-chloro-4-iodobenzène, développée dans le premier chapitre, et qui a révélé l'efficacité du ligand IMes pour le couplage sélectif de l'iode (p. 58, diagramme 5).

4.3) Etude de l'arylation et l'hétéroarylation directe de 5-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates avec des aromatiques iodés: Accès aux analogues de DPO-4-carboxylates d'éthyle

Avec l'objectif d'améliorer les propriétés de fluorescence du DPO, nous avons spécifiquement ciblé la préparation d'analogues du DPO-4-carboxylate possédant un système dit "push-pull", c'est-à-dire un groupement attracteur et donneur d'électrons installés sur les positions *para* de chacun des noyaux aromatiques. En effet, dans ce cas la délocalisation des électrons du groupement donneur vers le groupement attracteur est maximale à travers le noyau oxazole (schéma 126).

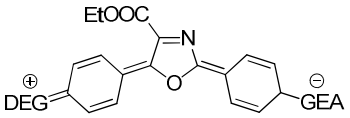
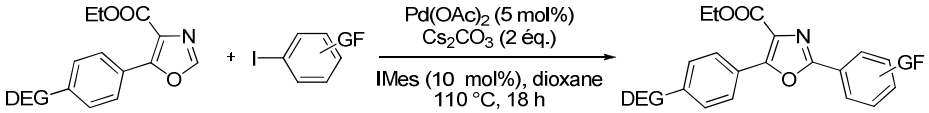


Schéma 126

En outre, nous avons décidé de préparer les modèles "miroirs", c'est-à-dire en inversant la position des groupements sur les deux noyaux aromatiques.

Les réactions d'(hétéro)arylation directe des 5-phényloxazole-4-carboxylates méthoxylé **68** et diméthylaminé **69** ont été réalisées en utilisant le $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur, le Cs_2CO_3 et le ligand IMes dans le dioxane comme solvant.



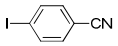
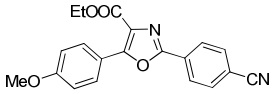
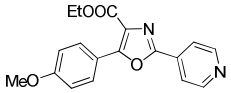
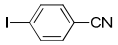
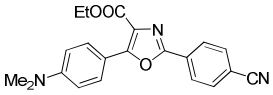
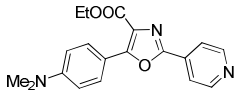
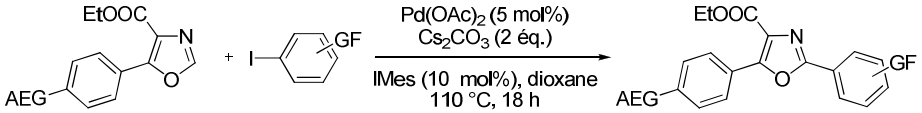
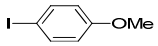
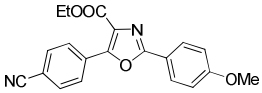
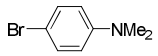
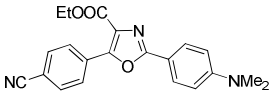
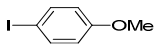
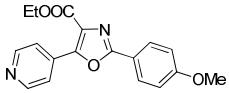
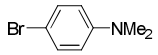
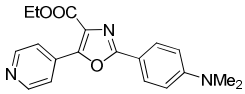
Entrées	GED	Réactifs	Produits	N°	Rdts (%)
1	OMe **(68)**			**31**	94
2				**72**	79
3	NMe_2 **(69)**			**73**	61
4				**74**	57

Tableau 18

De manière générale, les résultats rassemblés dans le tableau 18 se sont révélés très satisfaisants puisque les dérivés DPO-4-carboxylates méthoxylés **31** et **72** ont été obtenus avec de bons rendements (tableau 18, entrées 1 et 2). Toutefois, nous avons pu constater que l'efficacité de la procédure diminue légèrement lorsque le noyau aromatique est davantage enrichi en électrons (tableau 18, entrées 3 et 4).

De façon intéressante, les modèles "miroirs" ont pu être également préparés avec le même système catalytique en réalisant le couplage du dérivé 5-phényloxazole-4-carboxylate cyané **70** et le 5-(4-pyridinyl)oxazole-4-carboxylate **71** avec les deux partenaires de couplage, le 4-iodoanisole et le 4-bromo-*N*,*N*-diméthylaniline (tableau 19).



Entrées	GEA	Réactifs	Produits	N°	Rdts (%)
1	CN **(70)**			**75**	83
2				**76**	24 (92)[a]
3	Py **(71)**			**77**	82
4				**78**	45

[a] Utilisation du système Cy-JohnPhos/dioxane.

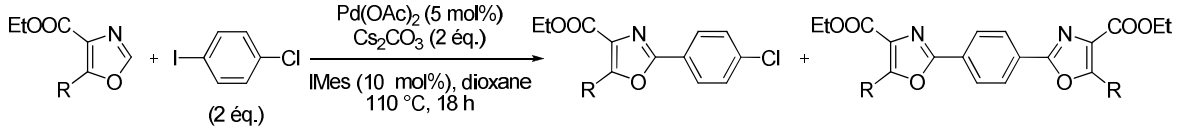
Tableau 19

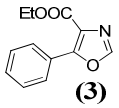
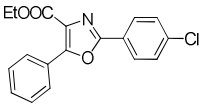
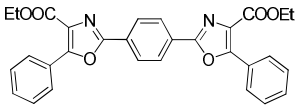
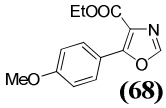
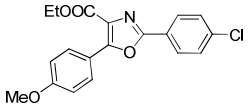
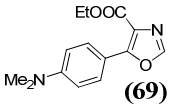
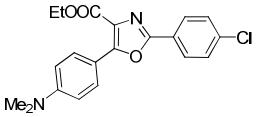
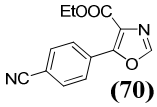
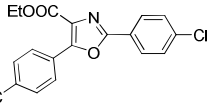
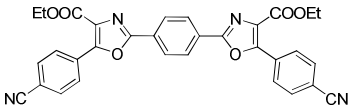
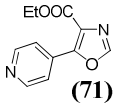
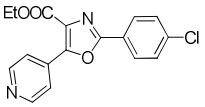
Il faut souligner cependant que l'emploi du 4-bromo-*N*,*N*-diméthylaniline a conduit à de faibles rendements de couplage, 24% et 45% (tableau 19, entrées 2 et 4). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'absence de formation de l'espèce catalytique active avec les partenaires de couplage bromé fortement désactivé par le groupement diméthylamino. En effet, l'emploi d'un ligand plus efficace, le Cy-JohnPhos, a permis d'améliorer le faible rendement de 24% à 92% (tableau 19, entrée 2). En outre, ce dernier résultat révèle une grande différence de réactivité entre le 5-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **3** et son homologue cyané **70** puisqu'en effet, au cours de l'étude préliminaire, la phénylation directe du 5-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **3** avec l'iodobenzène ne s'élevait qu'à 38% (diagramme 7). Cette différence de réactivité reste à élucider et sera discutée dans la quatrième partie de ce manuscrit consacrée à l'étude mécanistique des réactions d'(hétéro)arylation directe en série oxazole-4-carboxylate.

4.4) Etude de l'arylation directe des dérivés 2,5-diaryloxazole-4-carboxylates chlorés avec des partenaires chloroiodoaromatiques: Accès aux analogues du 1,4-di-2-(5-phényloxazolyl)benzène (POPOP)

Fort de ces résultats, nous nous sommes tournés vers la préparation des dérivés 5-aryl-2-(4-chlorophényloxazole-4-carboxylates qui sont les précurseurs d'accès aux analogues POPOP-4-dicarboxylates selon le schéma rétrosynthétique envisagé (schéma 125).

Ainsi, l'ensemble des dérivés 5-aryloxazole-4-carboxylates **3**, **68**, **69**, **70** et le 5-(4-pyridinyl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **71** ont été engagés dans des réactions d'arylation directe avec le 1-chloro-4-iodobenzène en utilisant le $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur, le Cs_2CO_3 comme base et l'IMes comme ligand dans le dioxane (tableau 20).



Entrées	Réactifs	Produits	N°	Rdts (%)
1	 **(3)**		**79**	87
			**80**	5
3	 **(68)**		**81**	46 (91)[a]
4	 **(69)**		**82**	38 (90)[a]
5	 **(70)**		**83**	66
			**84**	13
6	 **(71)**		**85**	78

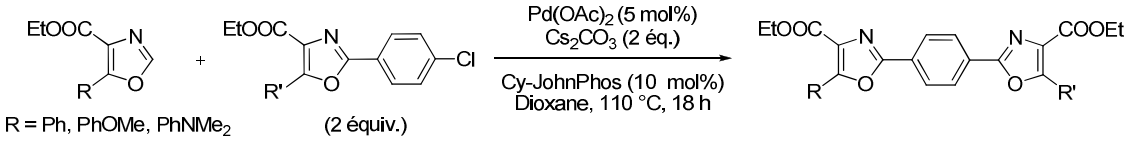
[a] $Pd(OAc)_2$/IMes (10 mol%/20 mol%).

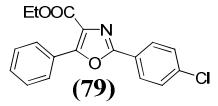
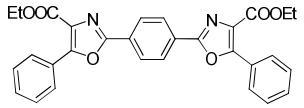
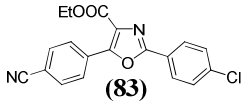
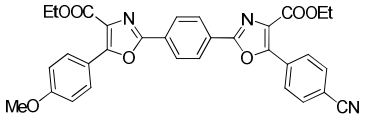
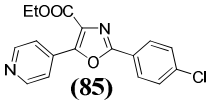
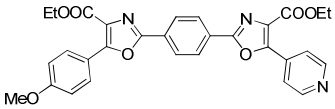
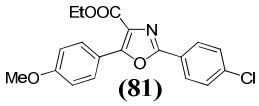
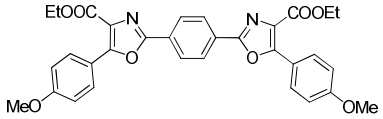
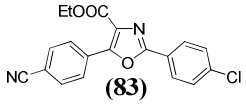
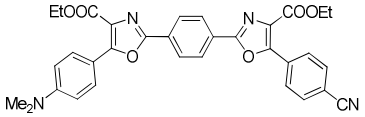
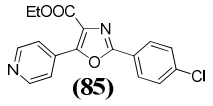
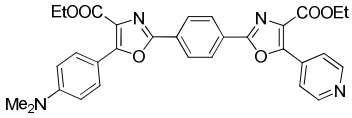
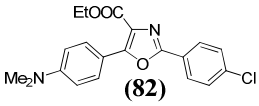
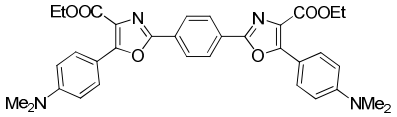
Tableau 20

Les résultats obtenus sont très satisfaisants et seuls les deux modèles méthoxylé et diméthylaminé ont procuré des rendements modestes en dérivés 2,5-diaryloxazole-4-carboxylates **81** et **82** de 46% et 38% (tableau 20, entrées 3 et 4). Toutefois, ces deux composés ont pu être obtenus quasi-quantitativement en doublant les quantités de catalyseur et de ligand (10:20 mol%). Par ailleurs, comme nous l'avons observé lors de l'étude préliminaire d'arylation sélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec un large panel de dérivés chloroiodoaromatiques, les 5-aryl-2-(4-chlorophényl)oxazole-4-carboxylates obtenus se sont révélés dans certains cas de bons partenaires de couplage conduisant aux analogues POPOP-4-dicarboxylates symétriques phénylé **80** et cyané **84** en faible quantité (tableau 20, entrées 1 et 5).

A ce stade, la gamme de dérivés 2-(4-chlorophényl)-5-aryloxazole-4-carboxylates a été utilisée comme partenaire de couplage pour la préparation d'analogues POPOP-4-dicarboxylates en réalisant une nouvelle réaction d'arylation directe des dérivés 5-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates en utilisant la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane. Ce choix est en accord avec la procédure de phénylation directe du 5-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **3** avec le chlorobenzène qui a montré que cette combinaison était la plus efficace pour cette opération conduisant au 2,5-diphényloxazole-4-carboxylate d'éthyle avec un rendement de 85% (diagramme 7).

Une première série de couplages a été réalisée avec les 5-phényloxazole-4-carboxylates d'éthyle non substitué **3**, méthoxylé **68** et diméthylaminé **69** (tableau 21).



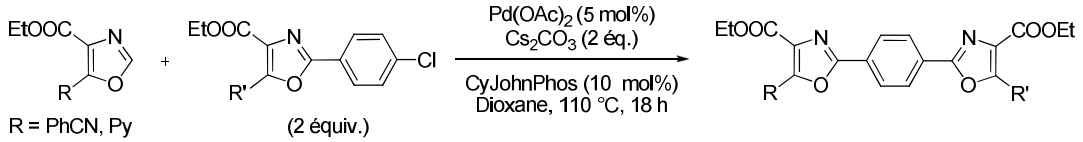
Entrées	R	Réactifs	Produits	N°	Rdts	Rdts totaux[a]
1	Ph **(3)**	 **(79)**		**80**	22%	19%
2	PhOMe **(68)**	 **(83)**		**86**	39%	26%
3		 **(85)**		**87**	77%	61%
4		 **(81)**		**88**	100%	91%
5	$PhNMe_2$ **(69)**	 **(83)**		**89**	36%	24%
6		 **(85)**		**90**	87%	68%
7		 **(82)**		**91**	99%	89%

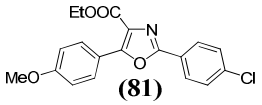
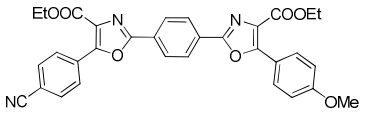
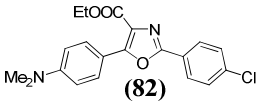
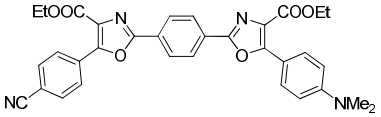
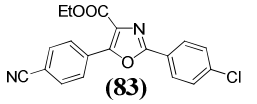
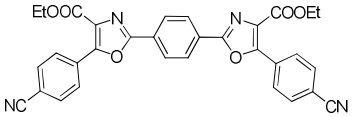
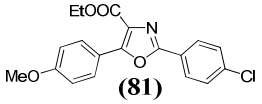
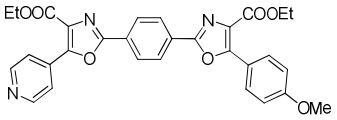
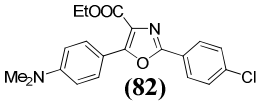
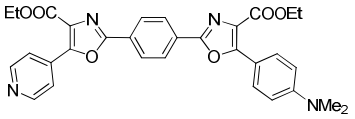
[a] rendements globaux obtenus après les deux étapes d'arylation directe.

Tableau 21

De façon étonnante, bien que la réaction de référence de préparation du POPOP-4-dicarboxylate **80** ne se soit pas révélée concluante en terme de rendement (tableau 21, entrée 1), de nombreux analogues du POPOP-4-dicarboxylates symétriques ou disymétriques ont pu être préparés avec des rendements corrects à excellents. En particulier, les analogues POPOP-4-dicarboxylates méthylé et diméthylaminé symétriques **88** et **91** ont été obtenus quasi-quantitativement (tableau 21, entrées 4 et 7). De même, deux autres analogues disymétriques arylpyridiniques **87** et **90** ont été obtenus avec d'excellents rendements de 77% et 87% (tableau 21, entrées 3 et 6). En effet, seul le couplage du 2-(4-chlorophényl)-5-(4-cyanophényl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **83** s'est révélé un mauvais partenaire de couplage pour des raisons qui restent à élucider (tableau 21, entrées 2 et 5).

Nous avons envisagé dans un second temps la préparation des analogues POPOP-4-dicarboxylates "miroirs" en réalisant cette fois l'arylation directe du 5-(4-cyanophényl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **70** et du 5-(4-pyridinyl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **71** avec les dérivés 2-(4-chlorophényl)-5-aryloxazole-4-carboxylates précedemment synthétisés.



Entrées	R	Réactifs	Produits	N°	Rdts	Rdts totaux[a]
1	PhCN **(70)**			**86**	86%	78%
2				**89**	95%	86%
3				**84**	9%	6%
4	Py **(71)**			**87**	92%	84%
5				**90**	100%	90%

[a] rendements globaux obtenus sur les deux étapes d'arylation directe.

Tableau 22

Les résultats présentés dans le tableau 22 sont très satisfaisants hormis le couplage du partenaire 2-(4-chlorophényl)-5-(4-cyanophényl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **83** qui, comme pour l'étude précédente, s'est révélé un très mauvais partenaire de couplage pour des raisons qui restent à élucider. Cependant, les échecs sont probablement implicites à la nature du partenaire de couplage puisque deux exemples d'arylation réalisés avec deux différents 5-aryloxazole-4-carboxylate méthoxylé et cyané, très différents du point de vue des effets électroniques intrinsèques, ont été peu concluants (tableau 21, entrée 2 et tableau 22, entrée 3).

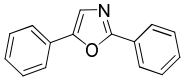
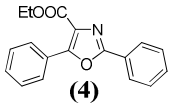
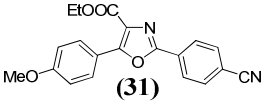
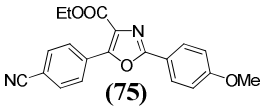
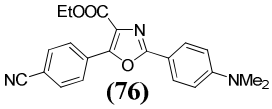
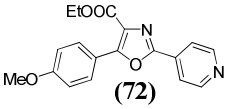
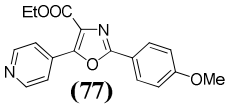
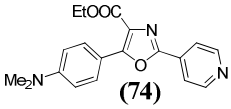
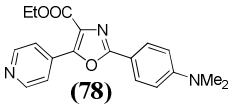
Nous avons donc développé ici une stratégie générale d'accès aux dérivés DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates et ainsi préparé une gamme originale d'analogues variés symétriques et disymétriques. A ce stade, la dernière partie de cette étude a été centrée sur la détermination des propriétés optiques de ces analogues en vue d'une comparaison des résultats avec les caractéristiques physiques de fluorescence du DPO et du POPOP.

5) Détermination des propriétés de fluorescence des nouvelles sondes DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates

Nous avons déterminé trois des quatre paramètres fondamentaux des propriétés de fluorescence à savoir le coefficient d'extinction ε, le déplacement de Stokes et le rendement quantique ϕ. Pour la détermination de ce dernier paramètre, l'harmane a été utilisée comme référence. En effet, cette sonde fluorescente possède trois bandes d'absorption maximale à 246 nm, 299 nm et 365 nm et un rendement quantique de 0,83.

5.1) Propriétés de fluorescence des analogues DPO-4-carboxylates

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la détermination des propriétés optiques des analogues DPO-4-carboxylates précédemment synthétisés rassemblés dans le tableau 23.

Entrées	Produits	UV-Visible		Fluorescence[a]		Déplacement de Stokes (nm)
		ε ($cm^{-1}.M^{-1}$)	λ_{max} (nm)	λ_{em} (nm)	ϕ	
1		**31 617**	**307**	**365[b]**	**0,78**	**58**
2	 **(4)**	29 332	300	368	0,48	68
3	 **(31)**	12 542	334	429	0,30	95
4	 **(75)**	3 484	268/337	421	0,42	84
5	 **(76)**	11 926	300/379	541	0,48	162
6	 **(72)**	4 540	325	410	0,37	85
7	 **(77)**	16 638	275	407[b]	0,34	132
8	 **(74)**	**14 677**	**380**	**490**	**0,87**	**110**
9	 **(78)**	**14 272**	**310/366**	**516**	**0,71**	**150**

[a] excitation à 360 nm. [b] excitation à 300 nm.

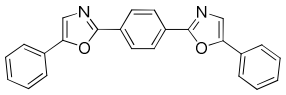
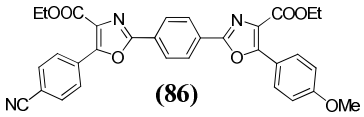
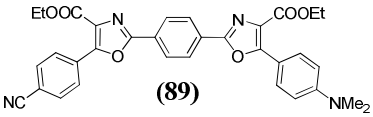
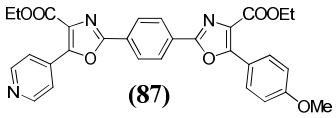
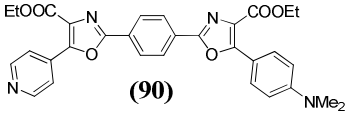
Tableau 23

Nous avons observé dans un premier temps une très nette diminution du rendement quantique pour l'analogue DPO-4-carboxylate d'éthyle **3** non substitué, la valeur des autres paramètres restant quasiment identiques (tableau 23, entrée 2). Le même effet a été observé avec les deux premiers analogues DPO-4-carboxylates cyané et méthoxylé **31** et **75** analysés avec de surcroît une chute du coefficient d'extinction et seul une forte augmentation du déplacement de Stokes a été observé (tableau 23, entrées 3 et 4). De façon attendue, l'analogue cyano-diméthylaminé **76** a révélé des propriétés similaires aux analogues cyano-méthoxylés **75** mais avec une augmentation spectaculaire du déplacement de Stokes qui s'élève cette fois à 162 nm, une valeur triple de celle du DPO (tableau 23, entrée 5). A ce stade, nous avons

déterminé les propriétés optiques des analogues 2-(4-pyridinyl)-5-phényloxazole-4-carboxylates méthoxylé **72** et **77** et diméthylaminé **74** et **78** (tableau 23, entrées 6-8). Bien que le modèle pyridino-méthoxylé **72** se soit révélé conforme à l'analogue cyano-méthoxylé **31** (tableau 23, entrée 6), son modèle "miroir" **77** a conduit à une augmentation du coefficient d'extinction et du déplacement de Stokes mais le rendement quantique reste faible (0,34) (tableau 23, entrée 7). Par contre, les analogues pyridino-diméthylaminés **74** et **78** se sont révélés particulièrement intéressants (tableau 23, entrées 8 et 9). En effet, nous avons remarqué des valeurs de rendements quantiques très satisfaisants de 0,87 et 0,71 comparables à celui du DPO (0,78). De plus, ces modèles conservent des valeurs de déplacement de Stokes très élevées par rapport à celui du DPO. Seules les valeurs de ε sont diminuées de moitié.

5.2) Propriétés de fluorescence des analogues POPOP-4-dicarboxylates

Dans un second temps, nous avons déterminé les propriétés optiques d'analogues POPOP-4-dicarboxylates (tableau 24).

Entrées	Produits	UV-Visible		Fluorescence[a]		Déplacement de Stokes (nm)
		ε ($cm^{-1}.M^{-1}$)	λ_{max} (nm)	λ_{em} (nm)	ϕ	
1		**48 465**	**361**	**419**	**0,77**	**58**
2	 **(86)**	**42 833**	**355**	**467**	**0,80**	**112**
3	 **(89)**	24 217	325/372	434	0,32	109
4	 **(87)**	58 810	350	454	0,60	104
5	 **(90)**	40 228	320	430[b]	0,36	110

[a] excitation à 360 nm. [b] excitation à 300 nm.

Tableau 24

Le POPOP possède un coefficient d'extinction plus élevé que celui du DPO, un rendement quantique important de 0,77, mais les bandes d'absorption et d'émission sont plus élevées,

361 nm et 419 nm. Ainsi, il est utilisé comme scintillateur secondaire dans les cocktails de scintillation pour faciliter la détection (tableau 24, entrée 1).

Contrairement aux observations effectuées avec les modèles DPO-4-carboxylates cyano-méthoxylé **31** et **75** (tableau 23, entrées 3 et 4), l'analogue POPOP-4-dicarboxylate cyano-méthoxylé **86** conserve un coefficient d'extinction et un rendement quantique élevé comparable à la référence mais le déplacement de Stokes est doublé (tableau 24, entrée 2). De façon étonnante, la spectaculaire augmentation du déplacement de Stokes observée par remplacement du groupement méthoxy par un groupement diméthylamino observé en série DPO-4-carboxylate (tableau 23, entrée 5) ne s'est pas confirmée en série POPOP-4-dicarboxylate puisqu'en effet le déplacement de Stokes est similaire mais aussi bien le rendement quantique que le coefficient d'extinction diminuent fortement (tableau 24, entrées 2 et 3). De plus, bien que la présence de la pyridine sur la molécule permette une forte augmentation du coefficient d'extinction, le rendement quantique reste modeste (tableau 24, entrées 4 et 5).

Cette détermination des propriétés de fluorescence d'un large panel d'analogues DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates a finalement mis à jour trois nouveaux candidats très intéressants rassemblés dans le schéma 127 avec leurs caractéristiques physiques. En particulier, l'analogue du POPOP-4-dicarboxylate cyano-méthoxylé **86** conserve toutes les propriétés du POPOP avec un déplacement de Stokes qui a doublé. Il est immédiatement exploitable dans les cocktails de scintillation en tant que scintillateur secondaire.

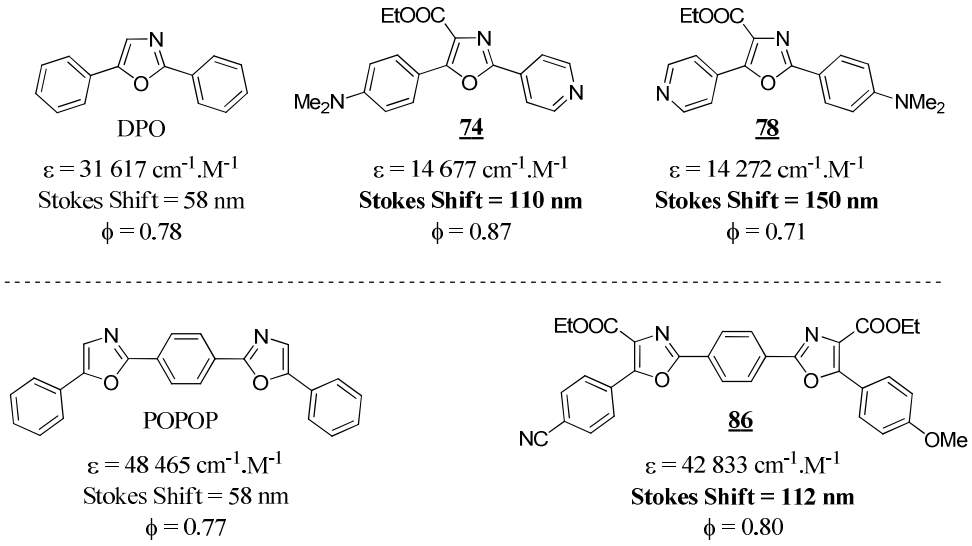


Schéma 127

Ces nouveaux analogues ont des meilleures propriétés optiques que le DPO et le POPOP avec l'avantage supplémentaire d'être équipés d'une fonction ester en position 4 qui permet leur utilisation potentielle dans les nombreuses applications brièvement présentées dans la partie introductive de ce chapitre. En effet, ces résultats sont d'autant plus intéressants que les caractéristiques physiques des simples DPO-4-carboxylate et POPOP-4-dicarboxylate d'éthyle sont très inférieures à celles du DPO et du POPOP notamment en terme de rendement quantique et de coefficient d'extinction.

V. Conclusion et Perspectives

Les méthodologies de fonctionnalisation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec des dérivés halogénés développées dans les chapitres I et II de ce manuscrit ont pu être utilisées avec succès pour proposer d'une part un accès général aux oxazoles 2-mono- et 2,5-difonctionnalisés appliqués à la synthèse totale de trois molécules naturelles oxazoliques 2,5-difonctionnalisées, la balsoxine, la texaline et l'annulonine, avec des rendements globaux de 48%, 58%, et 49% respectivement sur quatre étapes. Les synthèses ainsi développées sont exposées dans le schéma 128.

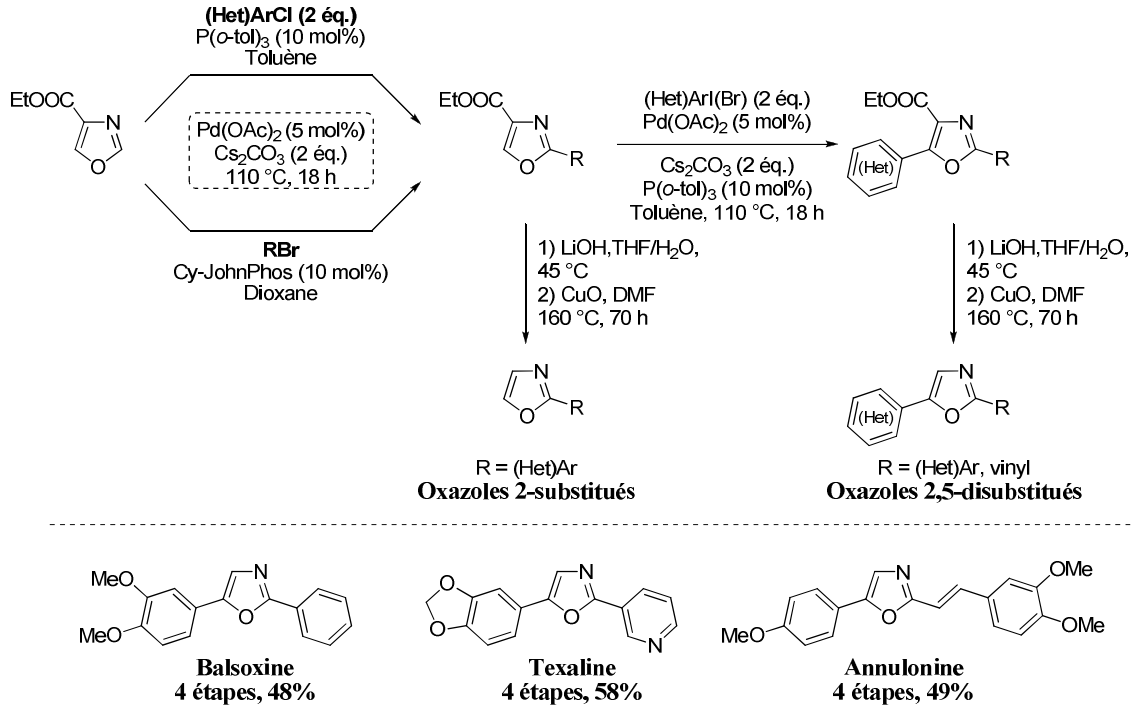


Schéma 128

Par ailleurs, une première étude synthèse totale d'accès rapide au phorbazole C a été envisagée conduisant à la synthèse d'un modèle dibenzylé et dicarboxylé exposé dans le schéma 129.

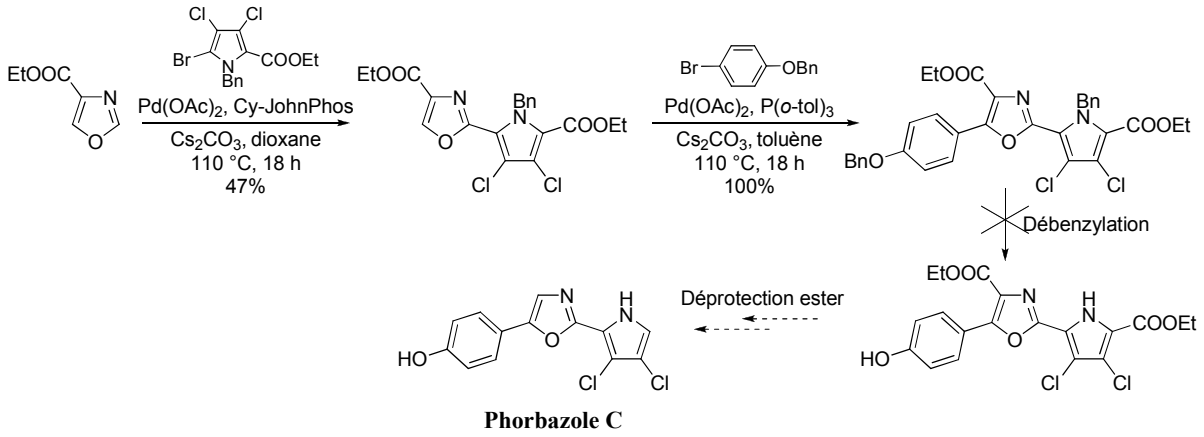


Schéma 129

Toutefois, la déprotection du pyrrole n'a été pu être réalisée, empêchant toute progression vers le produit naturel. Ainsi, sur la base de ces travaux, il serait intéressant d'examiner deux voies synthétiques exposées dans le schéma 130.

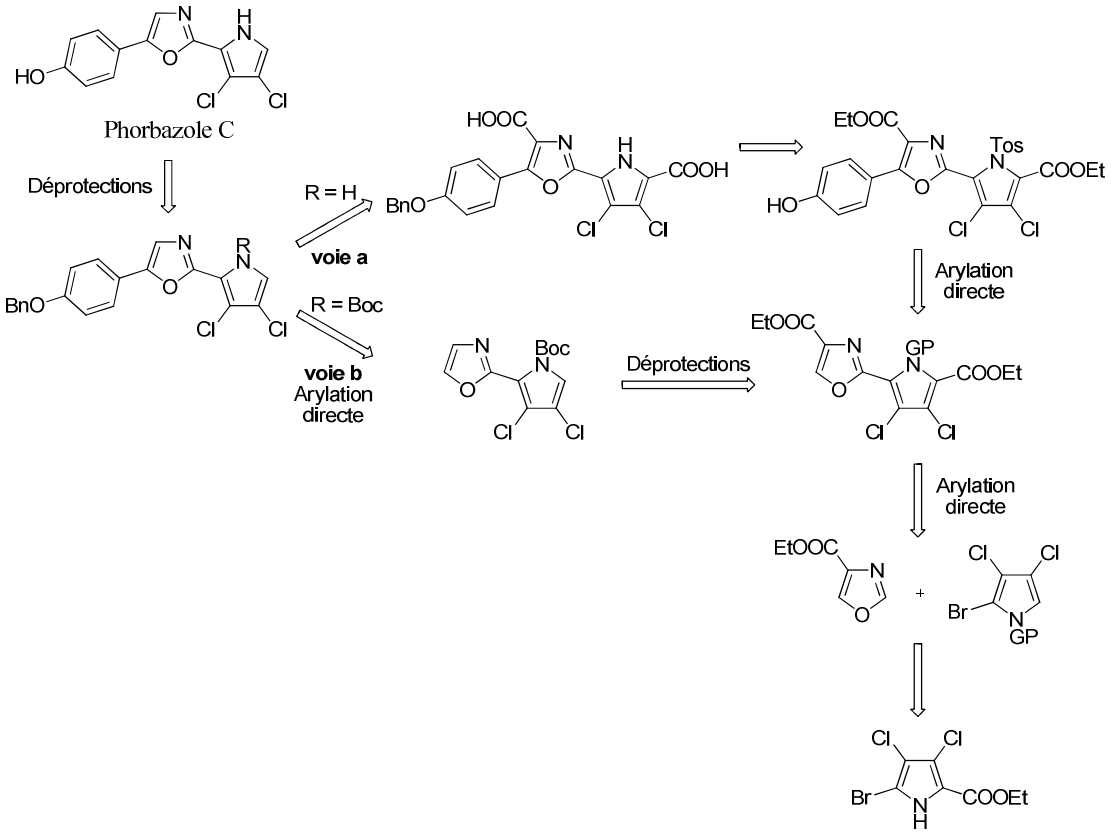


Schéma 130

Une première stratégie analogue à celle étudiée repose sur un changement de protection tosylate. Ainsi, l'hydrolyse de la fonction acide et la déprotection du pyrrole seront envisagées dans la même séquence réactionnelle de traitement par la base LiOH. (schéma 130, voie a). Une seconde stratégie alternative propose de réaliser une première étape d'hétéroarylation régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec le 2-bromo-3,4-dichloropyrrole puis d'effectuer la déprotection de la fonction ester en position 4, avant de réaliser l'arylation directe consécutive de la position 5 et finalement les étapes de déprotection (schéma 130, voie b).

Le second axe d'application a concerné la préparation d'un large panel de nouvelles sondes fluorescentes DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates. L'accès aux analogues DPO-4-carboxylates a été proposé par des réactions d'(hétéro)arylation directe de 5-aryloxazole-4-carboxylates d'éthyles avec des dérivés aromatiques iodés et bromés en utilisant la combinaison IMes/dioxane pour le couplage. Le couplage sélectif du 1-chloro-4-iodobenzène a permis ensuite l'accès aux partenaires de couplage d'une seconde réaction d'arylation directe de dérivés 5-aryloxazole-4-carboxylates d'éthyle, qui a conduit cette fois aux analogues POPOP-4-dicarboxylates (schéma 131). Cette seconde arylation directe a été réalisée en utilisant le ligand Cy-JohnPhos avec le dioxane comme solvant.

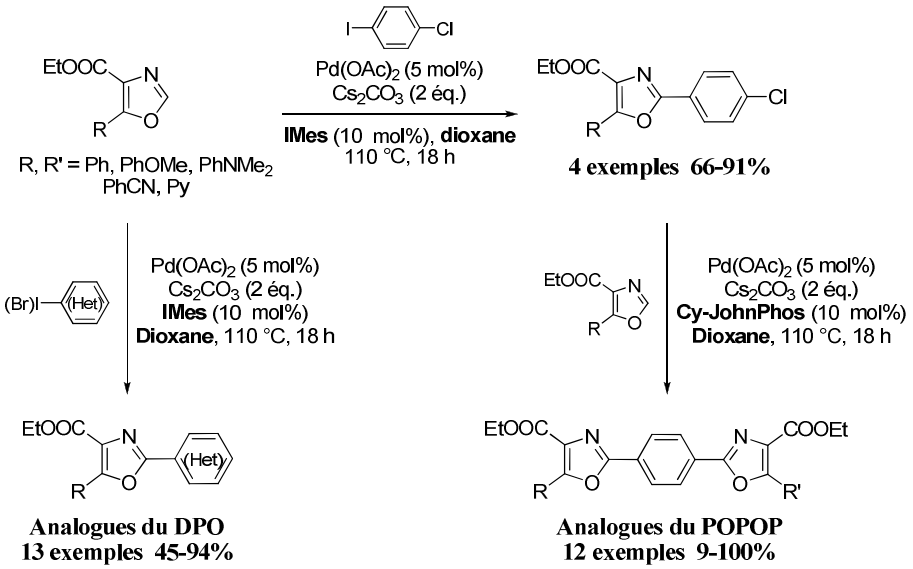
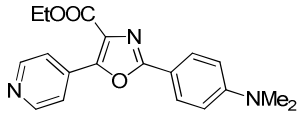


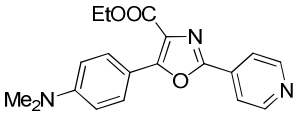
Schéma 131

La détermination des propriétés physiques de fluorescence de l'ensemble des analogues préparés a permis d'identifier trois nouveaux analogues DPO-4-carboxylates et POPOP-4-

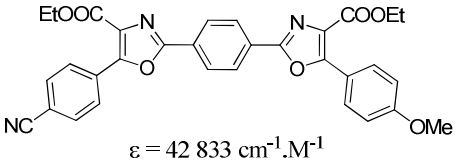
dicarboxylates d'éthyle possédant un déplacement de Stokes amélioré tout en gardant un rendement quantique très élevé (schéma 132).



ε = 14 272 $cm^{-1}.M^{-1}$
Stokes Shift = 150 nm
ϕ = 0.71



ε = 14 677 $cm^{-1}.M^{-1}$
Stokes Shift = 110 nm
ϕ = 0.87



ε = 42 833 $cm^{-1}.M^{-1}$
Stokes Shift = 112 nm
ϕ = 0.80

Schéma 132

Chapitre IV

Etude mécanistique du processus d'(hétéro)arylation directe pallado-catalysé par des halogénoaromatiques en série oxazole-4-carboxylate

Parmi les différents processus de fonctionnalisation directe d'hétéroaromatiques métallo-catalysés que nous avons exposés dans la partie introductive de ce manuscrit, la fonctionnalisation directe pallado-catalysée par un dérivé halogéné en présence d'une base est actuellement la méthode la plus utilisée pour la fonctionnalisation et notamment l'arylation en série hétérocyclique. Ce mode de fonctionnalisation directe, appelé par l'équipe de Catellani le "couplage substitutif",[186] implique une première étape d'addition oxydante du palladium(0) sur le dérivé halogéné, suivie d'une étape "d'activation" de l'aromatique ou de l'hétérocycle impliquant une perte de "HX" et terminé par une étape d'élimination réductrice (schéma 133).

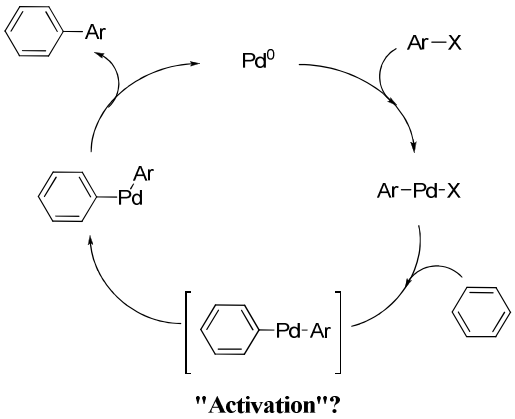


Schéma 133

Actuellement, quatre modes principaux d'activation ont été identifiés en série aromatique et hétérocyclique à partir des données expérimentales des nombreuses études réalisées, notamment depuis ces cinq dernières années, que nous allons plus particulièrement exposées.

I. Analyse historique de détermination des différents mécanismes impliqués dans l'arylation directe pallado-catalysée d'aromatiques par des halogénoaromatiques

Les groupes de recherche pionniers dans le développement des processus d'hétéroarylation pallado-catalysés d'hétéroaromatiques avec des dérivés halogénoaromatiques, notamment les groupes de Miura, Lemaire, Echavarren, ont proposé deux processus standard d'activation de l'hétérocycle que sont la S_EAr, notamment pour les hétérocycles excédentaires en électrons, et la carbopalladation de type Heck, notamment pour les systèmes hétérocycliques π-excédentaires ou possédant un caractère alcénique (schéma 134).

[186] Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Ferraccioli, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153.

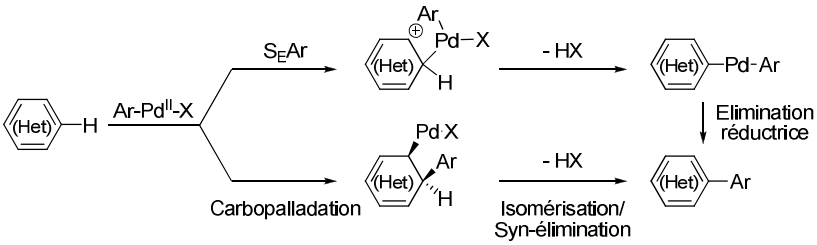


Schéma 134

Ainsi en 1997, Lemaire propose l'arylation directe du 2-cyanothiophène en utilisant le système catalytique de Jeffery[187] comme une application de la réaction de Heck impliquant un processus de carbopalladation (schéma 135).[188]

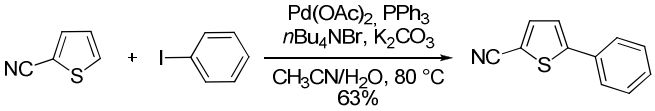


Schéma 135

De même, un mode d'activation de type Heck a longtemps été évoqué pour le couplage intramoléculaire de systèmes hétérocycliques pour la fonctionnalisation de squelettes de produits naturels dont un exemple est exposé dans le schéma 136 pour la synthèse d'analogues des latonduines.[189]

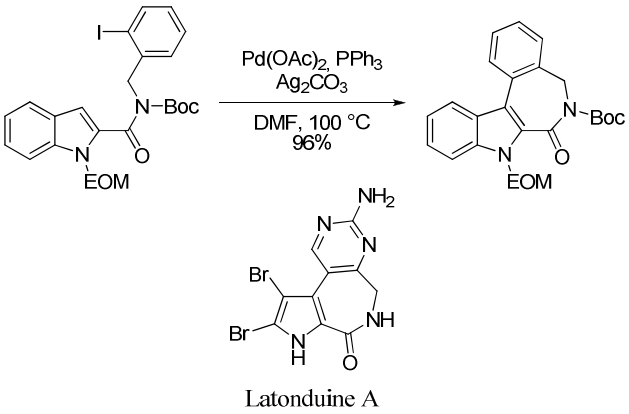


Schéma 136

En 1998, Miura propose une étude générale d'arylation directe d'une large gamme d'azoles, tels que l'imidazole, le thiazole et l'oxazole.[106] Sur la base de la régiosélectivité observée sur les positions les plus réactives dans les réactions de S_EAr, Miura a principalement proposé ce mécanisme impliquant directement le caractère nucléophile de l'hétérocycle (schéma 137).

---

[187] Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.
[188] (a) Gozzi, C.; Lavenot, L.; Ilg, K.; Penalva, V.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867; (b) Lavenot, L.; Gozzi, C.; Ilg, K.; Orlova, I.; Penalva, V.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 49.
[189] Putey, A.; Joucla, L.; Picot, L.; Besson, T.; Joseph, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 867.

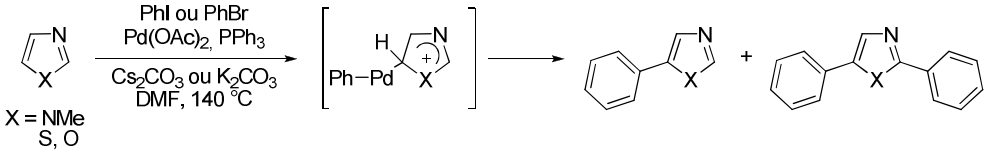


Schéma 137

En outre, les auteurs ont mis à jour pour la première fois la désactivation du système catalytique par les ions iodures. Ainsi, Miura a montré que l'efficacité du couplage est proportionnelle à l'insolubilité du sel éliminé qui dépend de l'halogène et de la base utilisée suivant cet ordre KI < CsI < CsBr < KBr. Ainsi, l'utilisation de Cs_2CO_3 doit être préférée au K_2CO_3 pour le couplage de l'iodobenzène et inversement pour le couplage du bromobenzène.

Dans la même période, l'équipe d'Echavarren a proposé des stratégies originales de formation de fragments de fullerène en utilisant des réactions d'arylation directe intramoléculaires pour former les liaisons bis-aryliques (schéma 138).[75,190]

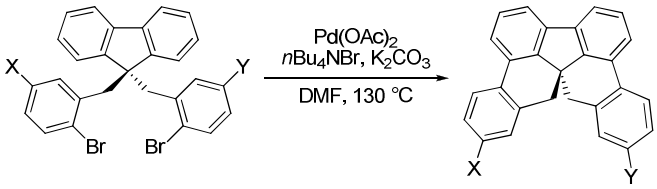


Schéma 138

Bien qu'ayant proposé un mécanisme de type S_EAr pour les réactions envisagées dans les conditions catalytiques de type Jeffery sans emploi de ligand PPh_3, le fait que des résultats comparables aient été obtenus en présence de groupements attracteurs et donneurs sur le noyau aromatique ont conduit l'équipe d'Echavarren a évoqué un autre mécanisme, en particulier la possibilité d'une addition oxydante du complexe *σ*-palladié dans la liaison C-H, le palladium passant au degré d'oxydation IV, suivie d'une double élimination réductrice.

Ce n'est en fait que depuis ces cinq dernières années que plusieurs observations expérimentales et plusieurs études mécanistiques théoriques ont permis d'une part d'écarter l'hypothèse de l'activation par addition oxydante trop énergétique, et d'autre part de mettre clairement en évidence deux autres modes d'activation pour ce type de réaction:

- En premier lieu, au cours de son étude pionnière d'arylation directe d'azoles, Miura avait pointé pour la première fois le rôle crucial de l'iodure de cuivre(I) permettant d'orienter

[190] Echavarren, A. M.; Gómez-Lor, B.; González, J. J.; de Fructos, Ó. *Synlett* **2003**, 585.

la régiosélectivité sur la position 2 en série azolique évoquant la possibilité d'un autre mode d'activation que la S_EAr faisant intervenir la propriété acide plus marquée de cette position 2. Cette orientation préférentielle lors de l'utilisation de l'iodure de CuI comme additif a été ensuite plusieurs fois constatée et très utilisée en série thiazolique.[191] Mais ce sont des études plus approfondies d'hétéroarylation directe d'hétéroaromatiques basées sur l'emploi de CuI en tant qu'additif et catalyseur unique réalisées récemment notamment par les équipes de Bellina[78,107] et Daugulis[79a] qui ont permis de rationnaliser le rôle de l'iodure de cuivre dans ce type de processus comme un mode d'activation supplémentaire basé sur une séquence de déprotonation suivie d'une transmétallation. Le cuivre aurait ainsi pour rôle d'assister d'une part la déprotonation et de stabiliser le carbanion formé qui est ensuite doublement transmétallé (schéma 139).

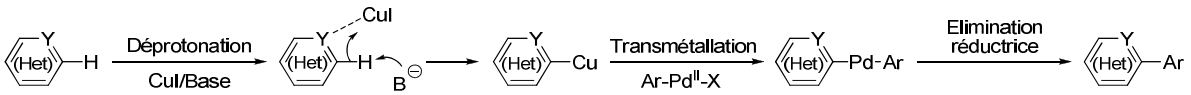


Schéma 139

Le benzoxazole est actuellement l'hétérocycle le plus étudié dans ce type de processus en raison de la forte acidité de la position 2. Ainsi de façon intéressante, Bellina a montré que le DMF pouvait se substituer à la base carbonatée généralement employée (schéma 140).[78c]

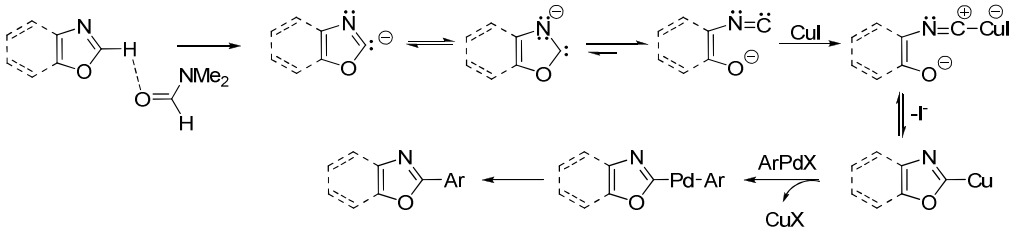


Schéma 140

Par contre, une étude récente effectuée par Zhuralev en série analogue oxazolopyridine a révélé que l'arylation directe selon ce type d'activation pouvait avoir lieu en absence de CuI, qui s'est même révélé néfaste dans ce cas pour le processus d'arylation directe (schéma 141).[192]

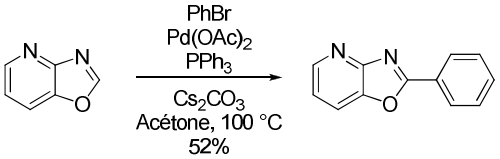


Schéma 141

[191] (a) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3111; (b) Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1700.
[192] Zhuralev, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2929.

➢ En second lieu, les travaux théoriques et expérimentaux des équipes de Fagnou et de Gorelsky, ainsi que ceux des équipes d'Echavarren et de Maseras ont permis d'identifier un nouveau mode d'activation intermédiaire entre la S_EAr et la séquence déprotonation-transmétallation appelée métallation-déprotonation concertée (CMD), représenté dans le schéma 142.

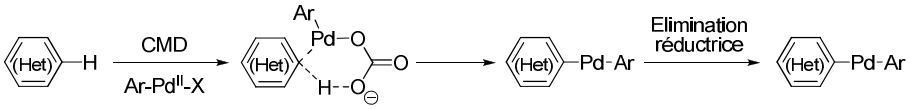


Schéma 142

En effet en 2004, des études d'effets électroniques intrinsèques et d'effets isotopiques sur les réactions d'arylation directe intramoléculaires de phénolate de benzyle ont amené l'équipe de Fagnou à suggérer une autre hypothèse au mécanisme S_EAr habituellement avancé pour ces systèmes fortement nucléophiles (schéma 143).[193]

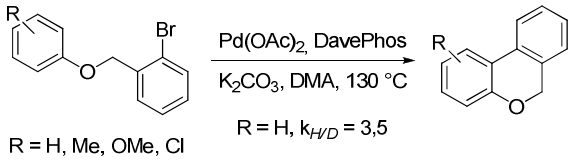


Schéma 143

En effet, l'observation d'un effet isotopique fort, $k_{H/D}$ = 3,5, qui n'exclut pas immédiatement la S_EAr pour laquelle l'arrachement secondaire du proton après formation du *σ*-complexe peut être l'étape cinétiquement limitante, associée au fait que la réaction est plus rapide avec des groupements attracteurs d'électrons, a suggéré une possibilité d'un processus concerté de palladation électrophile-déprotonation.

Cette hypothèse a été confirmée par les équipes d'Echavarren et de Maseras qui ont reconduit des études générales des effets électroniques et isotopiques associés à des calculs théoriques des énergies des différents états de transition d'un couplage directe intramoléculaire modèle (schéma 144).[76]

[193] Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186.

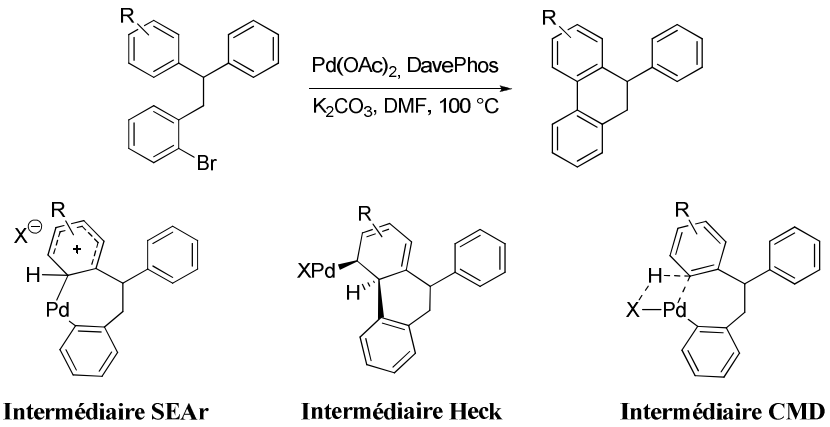


Schéma 144

Là encore, les auteurs ont observé une réactivité comparable des noyaux aromatiques attracteurs et donneurs et ont mesuré un fort $k_{H/D}$ de 6,7. Des calculs théoriques poussés ont permis d'exclure d'une part la possibilité d'une addition oxydante dans la liaison C-H, hypothèse avancée dix ans plutôt, et ont révélé également que les énergies d'activation de type 'CMD' possèdent de haut niveau d'énergie, 43,3 kcal.mol^{-1} sans intervention de la base, l'abstraction du proton étant assurée par l'halogène. Mais cette énergie d'activation chute à 23,5 kcal.mol^{-1} lorsque la déprotonation est assurée par une base carbonatée qui substitue l'halogène sur le palladium.[194] En outre de façon spectaculaire, cette énergie chute à 13,2 kcal.mol-1 lorsqu'un atome de fluor est présent sur le noyau aromatique.

Des études plus approfondies réalisées par l'équipe de Fagnou en version intermoléculaire ont révélé l'importance cruciale de la base employée.[195] En particulier, le résultat le plus important est l'effet notaire de l'emploi de pivaloate de potassium généré *in situ* par la combinaison PivOH/K_2CO_3 qui permet de diminuer de 1,3 kcal.mol^{-1} l'énergie d'activation de la séquence métallation-déprotonation concertée (CMD) par rapport à l'emploi d'une base carbonatée dont les énergies d'activation sont situées aux alentours de 26.2 kcal.mol^{-1} (schéma 145).

[194] Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 9298.
[195] (a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 8754; (b) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 16496.

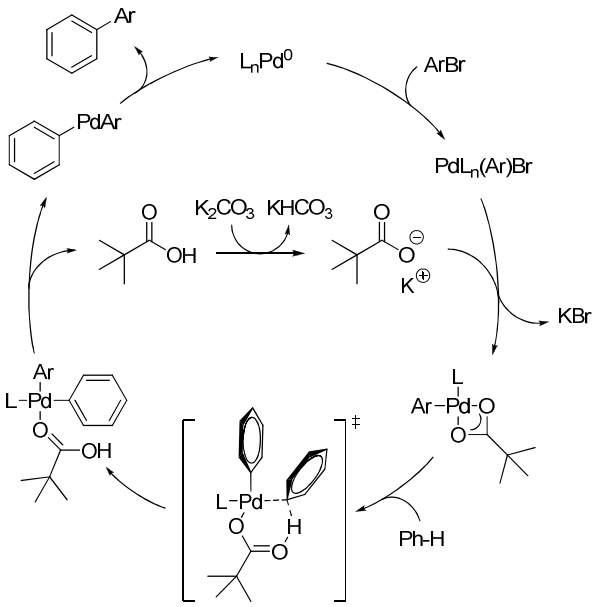


Schéma 145

Ce mode d'activation fait actuellement l'objet de nombreuses études théoriques notamment dans la détermination de la structure et des énergies des différents états transitionnels d'organisation du système catalytique.[76b,77,196]

Cette analyse historique révèle au final que le processus d'hétéroarylation directe pallado-catalysé d'aromatiques peut s'effectuer selon quatre grandes voies mécanistiques, rassemblées dans le schéma 146, que sont la substitution électrophile aromatique (S_EAr, voie a), la séquence métallation-déprotonation concertée (CMD, voie b), la séquence déprotonation-transmétallation mono ou double (D/T, voie c), ou encore la carbopalladation de type Heck (Carbopalladation, voie d).

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

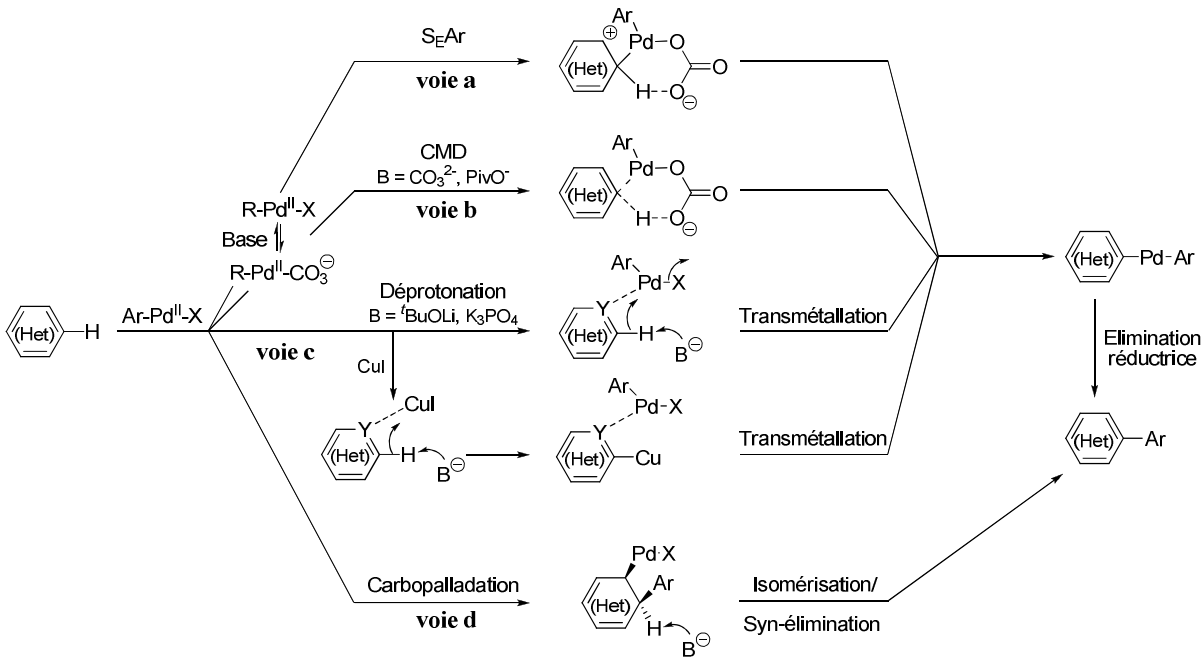


Schéma 146

Chacun de ces quatre modes d'activation implique clairement des facteurs intrinsèques (effets électroniques et acidité des protons), et extrinsèques (solvant, influence et force de la base) qui leur sont propres. Aussi, les études mécanistiques reposent sur l'examen fastidieux de ces critères un à un afin de distinguer un mode d'activation. Toutefois depuis les premières analyses de Miura, les critères retenus pour l'élucidation mécanistique des réactions d'(hétéro)arylation d'hétéroaromatiques ont beaucoup évolué ces dix dernières années au gré d'une part de l'évolution dans la découverte des mécanismes, notamment le concept 'CMD' qui n'a été réellement mis à jour en série aromatique qu'au cours de l'année 2006, et au gré d'autre part de l'évolution des paramètres ou faits expérimentaux, tels que le rôle du CuI comme additif, susceptibles de discriminer un mécanisme par rapport à un autre. Ainsi, nous avons choisi de présenter ici l'évolution historique des principaux critères retenus pour chacun des modes d'activation.

II. Description historique retenus des quatre principaux modes d'activation du couplage direct pallado-catalysé substitutif

1) Le mécanisme de type S_EAr

Cette voie mécanistique implique d'emblée les propriétés nucléophiles du noyau aromatique. Aussi, ce mécanisme a souvent été évoqué après les travaux pionniers de Miura pour l'arylation directe d'hétérocycles π-excédentaires.[106]

Cette voie d'activation est étroitement dépendante des effets électroniques exercés sur le noyau aromatique, et en l'occurrence des effets électroniques donneurs favorisant la réaction tandis que la présence d'effets attracteurs défavorise le processus. En outre, le site de réaction privilégié est le site le plus nucléophile, qui peut être déterminé par du calcul de localisation de la HOMO, mais également du point de vue expérimental par des réactions de S_EAr, notamment des expériences d'halogénation électrophile. Ainsi deux exemples d'identification mécanistique ont été menés sur la base de ces critères en 2003 et 2004 par les équipes de Gevorgyan et Li (schéma 147).[197]

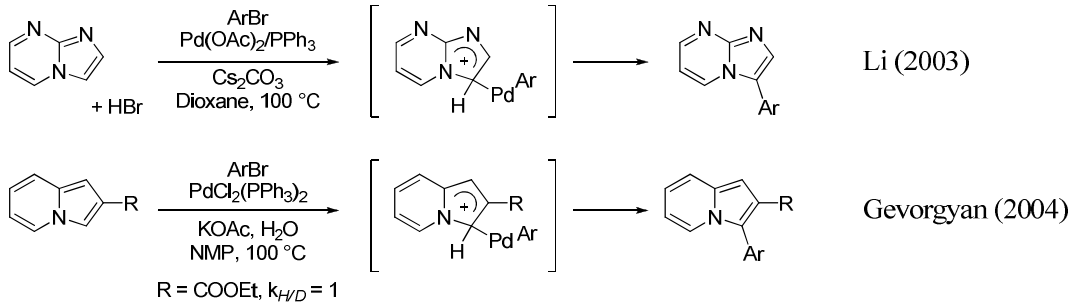


Schéma 147

En particulier, Gevorgyan a pu confirmer que le site d'arylation directe était bien le site le plus nucléophile en réalisant avec succès l'acylation de Friedel et Craft sur la position d'arylation directe.

2) La carbopalladation de type Heck

Le mécanisme de carbopalladation de type Heck a souvent été évoqué pour des réactions mettant en jeu des hétérocycles π-excédentaires comportant des doubles liaisons à fort

[197] (a) Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerrner, R. S.; Javadi, G. J.; Cai, D.; Larsen, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835; (b) Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159.

caractère alcénique notamment pour la synthèse de squelette de produits naturels indoliques, pyrroliques et furaniques.[198] De façon générale, il n'existe pas de critère particulièrement déterminant pour ce type de réaction sinon que l'étape de carbopalladation implique probablement une interaction avec la LUMO. Notons que Sharp fait l'hypothèse d'un mécanisme de type Heck pour expliquer la régiosélectivité d'arylation directe sur le système acrylate du furane-3-carboxylate d'éthyle.[74a] En particulier, il évoque une meilleure stabilisation du complexe issu de la carbopalladation dans le solvant apolaire en présence de triphénylphosphine. Aussi, dans les conditions inverses, solvant polaire sans ligand, le *σ*-complexe issu de la S_EAr serait mieux stabilisé favorisant la réaction sur la position la plus nucléophile (schéma 148).

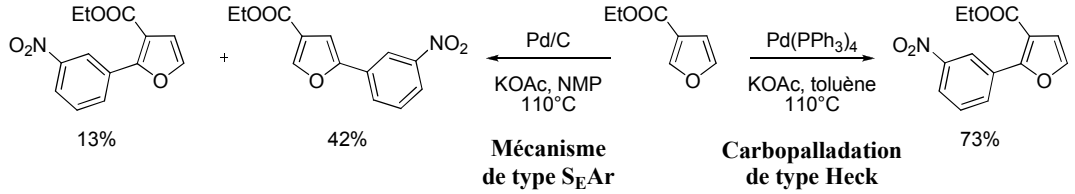


Schéma 148

En fait, le mécanisme de Heck est surtout évoqué lorsque les trois autres mécanismes ont été écartés. A titre d'exemple, après observation de la non-influence sur la cinétique réactionnelle de la présence de groupement attracteur ou donneur en para du site d'arylation directe d'imidazo[1,5-*a*]pyrazines, une mesure d'effet isotopique ($k_{H/D}$) proche de 1, et une étude d'incorporation de deutérium qui a lieu sur un autre site, Snieckus a écarté les trois premiers mécanismes (S_EAr, 'CMD', déprotonation-transmétallation). Le mécanisme de type Heck a alors été retenu (schéma 149).[74b]

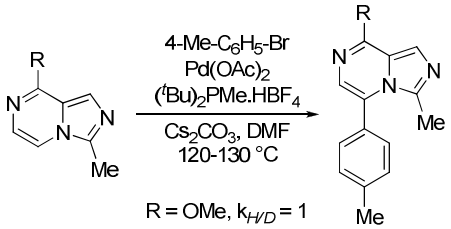


Schéma 149

Il faut noter qu'un des critères principaux du succès d'un tel mécanisme réside dans la possibilité d'inversion de configuration de l'hydrogène et du palladium permettant l'étape de

[198] (a) Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 11856; (b) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1569; (c) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 5207.

syn β-élimination après une première étape de carbopalladation syn. Ce mécanisme a également été écarté en invoquant l'impossibilité de cette isomérisation.[73b,199] Cependant, Snieckus a avancé l'hypothèse que la carbopalladation d'hétérocycles conduit à un système π-allylpalladié qui permet cette inversion (schéma 150).

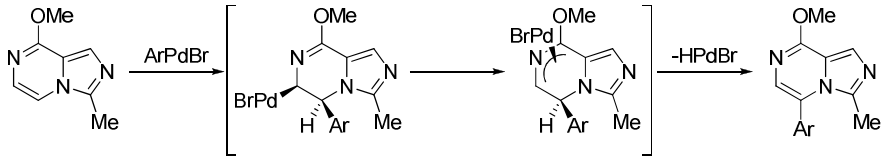


Schéma 150

En outre, certains auteurs ont essayé d'établir une preuve indirecte d'une étape de carbopalladation en laissant la possibilité d'une seconde réaction de β-élimination intramoléculaire ou intermoléculaire qui conduirait à de nouveaux composés. Ainsi à titre d'exemple Gevorgyan a pu écarter la formation d'intermédiaires issus d'une carbopalladation en permettant la possibilité d'enchainer une seconde réaction de β-insertion dans une liaison alcène qui aurait conduit à la formation d'un composé tricyclique (schéma 151).

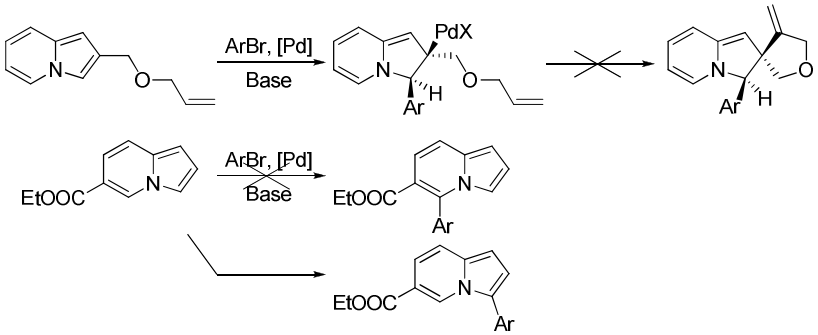


Schéma 151

3) La séquence déprotonation-transmétallation

Le facteur principal de cette voie mécanistique est lié à l'acidité des protons considérés. Aussi, l'incorporation de deutérium avec la base considérée en utilisant le plus souvent l'acétone perdeutérée permet d'évaluer la capacité de la base à déprotoner le substrat.[79d,192] Par ailleurs, suite aux travaux de Miura révélant le rôle intéressant de CuI utilisé comme additif pour contrarier le mécanisme S_EAr et favoriser l'arylation régiosélective sur la position la plus acide, l'influence du CuI a souvent été avancé dans de nombreuses études de

[199] Lu, J.; Tan, X.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 7768.

déterminations mécanistiques comme un second argument permettant d'infirmer ou de confirmer un mécanisme par déprotonation. Cependant, certains auteurs ont signalé récemment que bien qu'un mécanisme par déprotonation-transmétallation pouvait être raisonnablement évoqué selon les critères précédemment présentés, l'influence néfaste du CuI sur le processus d'arylation a été observé. L'exemple le plus démonstratif est l'étude d'arylation d'oxazolopyridine de Zhuralev[192] précédemment développée dans le schéma 141.

4) La séquence métallation-déprotonation concertée (CMD)

Comme nous l'avons souligné précédemment, ce mécanisme a été évoqué et mis complètement à jour que très récemment en 2006. Auparavant, seul était considéré la possibilité d'activation par addition oxydante du σ-complexe issu d'une première addition oxydante dans la liaison impliquant le passage au palladium(IV). L'effet isotopique déterminé par le rapport $k_{H/D}$ a été retenu dans de nombreuses études mécanistiques comme principal critère présumant de la possibilité d'une activation directe de la liaison C-H par addition oxydante ou selon une séquence 'CMD'.[76a,76c,73b,200]

Cependant, des études récentes ont révélé qu'un fort effet isotopique permettait d'évoquer le mécanisme 'CMD' mais que l'absence d'effet ne permettait pas d'écarter ce type de mécanisme. A titre d'exemple, Priego et son groupe ont fait l'hypothèse d'une activation 'CMD' pour la réaction d'arylation directe de 2-aminothiazole-4-carboxylate d'éthyle avec des dérivés iodés, bien qu'aucun effet isotopique n'ait été observé (schéma 152).[201]

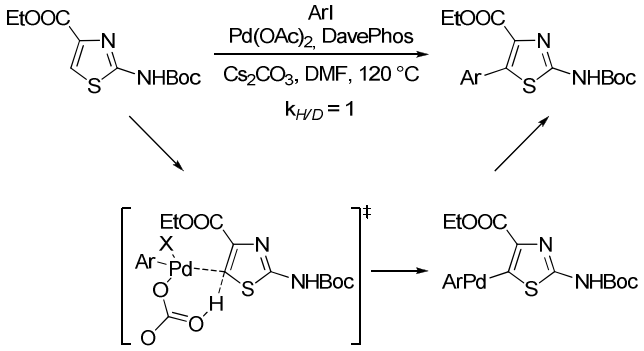


Schéma 152

[200] (a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 8754; (b) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 16496; (c) Chiong, H. A.; Daugulis, O. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1449.
[201] Priego, J.; Gutiérrez, S.; Ferrito, R.; Broughton, H. B. *Synlett* **2007**, 2957.

Dans ce cas en effet, la faible énergie d'activation de 6,11 kcal.mol^{-1} calculée peut expliquer que l'activation 'CMD' n'est plus l'étape cinétiquement limitante.

Aussi actuellement, le premier critère expérimental important retenu, déterminé récemment par Fagnou, est l'observation d'une meilleure efficacité du processus par l'emploi d'une base pivaloate à la place des bases carbonatées si toutefois celle-ci ne perturbe pas le système catalytique. En outre du point de vue des facteurs intrinsèques, il apparait que ce type de mécanisme dépend étroitement aussi bien de la valeur de la HOMO qui interagit avec le palladium que de l'acidité du proton qui interagit avec la base.

Le second critère concerne la détermination de l'énergie d'activation. Actuellement, deux méthodes principales de calcul de l'énergie d'activation des intermédiaires 'CMD' ont été proposées principalement par les équipes de Fagnou/Gorelsky et Echavarren/Maseras permettant d'évaluer la demande énergétique. En particulier, un travail très approfondi a été fait récemment en série hétérocyclique déterminant les sites préférentiels d'arylation selon le mécanisme 'CMD' qui correspond souvent avec le site de S_EAr révélant que l'interaction avec la HOMO, à savoir la métallation, est le critère le plus déterminant (schéma 153).[77b]

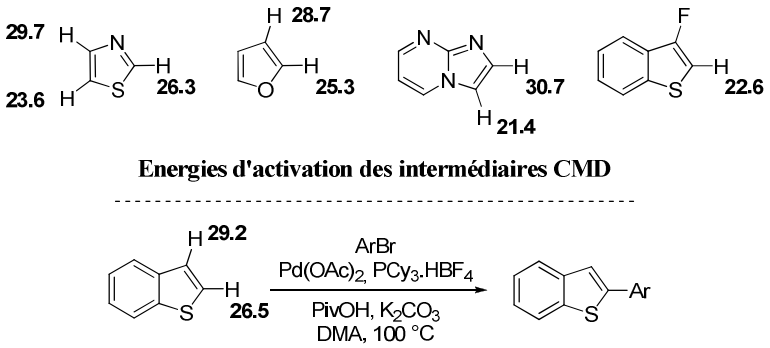
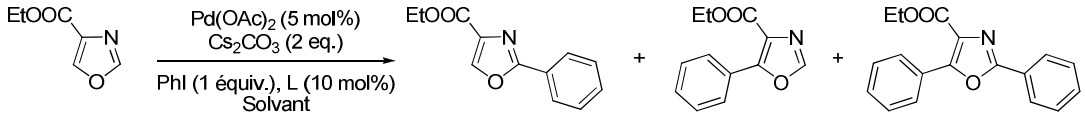


Schéma 153

III. Etude de la détermination des modes d'activation potentiellement impliqués dans les nouvelles procédures d'(hétéro)arylations directes pallado-catalysées par des halogénoaromatiques en série oxazole-4-carboxylate

1) Introduction

L'étude préliminaire de phénylation directe réalisée en 2005 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle en utilisant le $Pd(OAc)_2$, le Cs_2CO_3 utilisé en excès, avec une large gamme de ligands phosphiniques a clairement montré que d'une part la phénylation a lieu préférentiellement en position 2, et d'autre part, l'emploi de ligand riche en électrons et fortement encombrés s'est révélé très satisfaisant pour conduire la réaction sélectivement en position 2 et avec de très bons rendements. En particulier, les ligands Cy-JohnPhos et IMes dans le dioxane et le P(*o*-tol)$_3$ dans le toluène ont donné les meilleurs résultats (schéma 154).



(1)		(2)	(3)	(4)
	Cy-JohnPhos/dioxane	69%	-	-
	IMes/dioxane	88%	-	11%
	P(*o*-tol)$_3$/toluène	86%	-	-

Schéma 154

Le mode d'activation par S_EAr a dans un premier temps été retenu sur la base de plusieurs arguments déterminés en fonction des données bibliographiques de l'époque:[121]

- D'une part, l'emploi spécifique de conditions susceptibles de favoriser la réaction en position 5 selon un mécanisme de type Heck suggéré par Sharp dans une série carboxy-3-furanique, s'est révélé inefficace.

- D'autre part, la détermination du site le plus acide a été réalisée par déprotonation au LDA révélant une incorporation exclusive de deutérium en position 5. Ces résultats combinés à un effet néfaste de l'emploi d'iodure de cuivre nous ont conduits à écarter le mécanisme de déprotonation-transmétallation.

- Des calculs théoriques de localisation de la HOMO ont montré une répartition quasi-identique sur les positions 2 et 5 avec une très légère prédominance pour la position 2.

Ce résultat a d'ailleurs été confirmé par un essai d'incorporation sélectif de brome en position 2 dans un processus d'halogénation électrophile réalisé par un traitement au NBS (schéma 155).

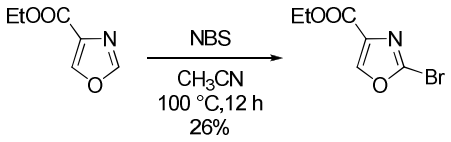


Schéma 155

Cependant, les nouvelles données expérimentales apportées dans les trois premiers chapitres de ce travail centrés sur la mise au point de procédures générales de fonctionnalisation directe consécutive des positions 2 et 5 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle, appliquées en synthèse totale de produits naturels oxazoliques 2,5-difonctionnalisés et de fluorophores de type DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates, ont révélé que cette première hypothèse d'activation S_EAr devait être remise en question. En effet, nous avons pu observer très clairement et à plusieurs reprises que la présence de cycles (hétéro)aromatiques attracteurs et donneurs a respectivement favorisé et défavorisé le couplage en position 2 ou 5 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle (schéma 156).

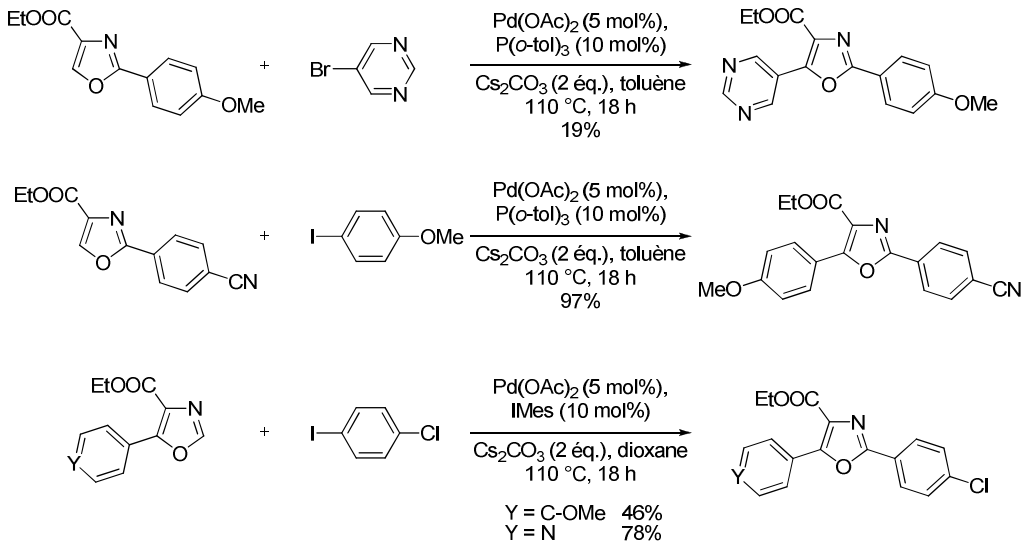
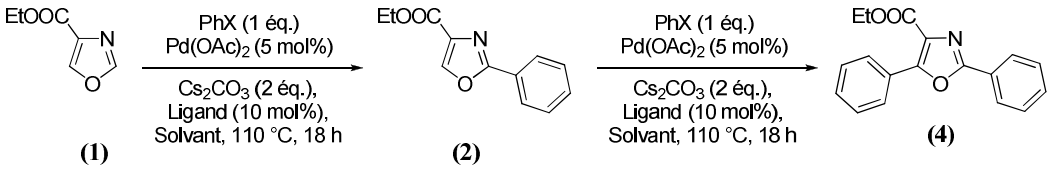


Schéma 156

Par conséquent, la dernière partie de ce travail a été centrée sur une étude approfondie d'élucidation des modes d'activation mis en jeu dans les deux procédures d'(hétéro)arylations régiosélectives des positions 2 et 5 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**. Les deux procédures expérimentales développées sont basées sur l'utilisation de $Pd(OAc)_2$ avec un large excès de Cs_2CO_3 et reposent sur l'emploi de deux combinaisons ligand/solvant

différentes, le Cy-JohnPhos/dioxane d'une part et le P(*o*-tol)$_3$/toluène d'autre part. Il faut rappeler que le choix de ces deux combinaisons avait été fait en raison de l'inefficacité de ces mêmes conditions lors de la phénylation directe consécutive de la position 5 du 2-phényloxazole-4-carboxylate **2** et ce afin de limiter la formation de produit diarylé (tableau 25).



Entrée	Combinaison ligand/solvant	PhI		PhCl	
		2 (%)	**4** (%)	**2** (%)	**4** (%)
1	Cy-JohnPhos/Dioxane	69	**27**	79	52
2	P(*o*-tol)$_3$/Toluène	86	96	44	**16**

Tableau 25

L'objectif de cette étude mécanistique vise d'une part à élucider la grande différence d'efficacité des deux systèmes qui laisse d'ores et déjà supposer l'intervention de plusieurs mécanismes et notamment des mécanismes différents sur les deux positions. De plus, l'hypothèse d'une intervention de deux modes d'activation différents pour les deux conditions expérimentales ciblées qui sont basées effectivement sur l'emploi de deux solvants de polarités différentes est également envisageable. C'est pourquoi nous avons entrepris une étude de mise à jour des modes d'activation en traitant séparemment les deux systèmes catalytiques avec les deux partenaires de couplage, l'iodure et le chlorure de phényle.

En particulier, nous avons décidé dans un premier temps d'estimer la demande électronique du processus d'arylation directe avant de réaliser une étude approfondie de l'influence de la base.

2) Etude de la demande électronique de la réaction d'(hétéro)arylation directe en série oxazole-4-carboxylate par des halogénures de phényles

2.1) Etude cinétique préliminaire du processus de phénylation directe de 5-aryloxazole-4-carboxylates

Tout d'abord une étude cinétique du processus de phénylation du cycle oxazolique substitué en position 5 par des aromatiques porteurs de substituants donneurs et attracteurs d'électrons a été réalisée (schéma 157). Les taux de conversion des réactions ont été déterminés par analyse RMN ^{1}H de prélèvements effectués toutes les trois heures.

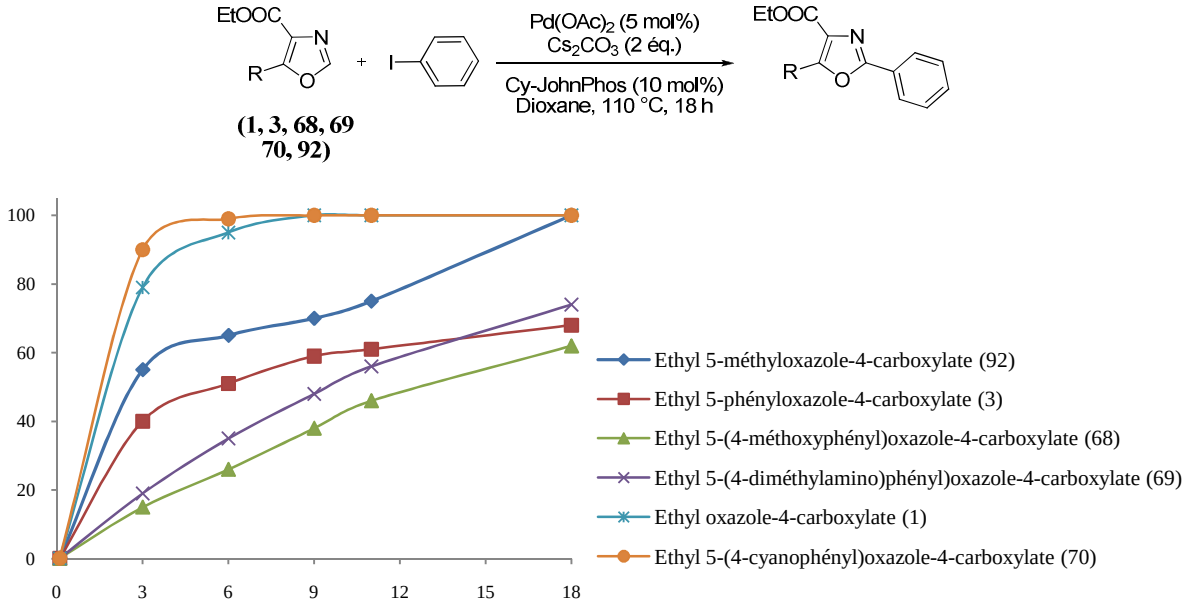


Schéma 157

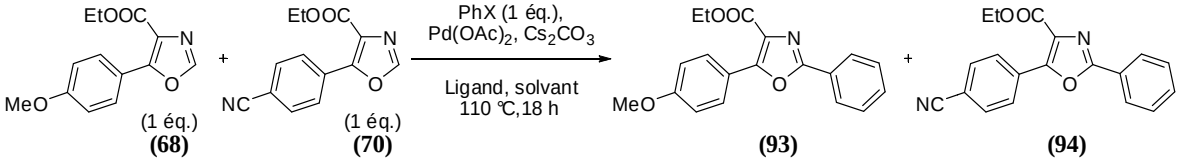
L'étude cinétique montre clairement que de façon générale les réactions impliquant les dérivés 5-aryloxazole-4-carboxylates porteurs de groupements donneurs, tels que les groupements méthyle, phényle, méthoxy et amino, sont beaucoup plus lentes que celles impliquant l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** et le 5-(4-cyanophényl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **70** qui offre par voie de conséquence de meilleurs rendements en oxazoles arylés en raison d'une meilleure préservation du catalyseur. Ainsi de façon remarquable, la phénylation directe du modèle 5-phényloxazole-4-carboxylate cyané est totale après seulement 3 heures de réaction tandis que les phénylations directes des modèles 5-phényloxazole-4-carboxylate méthoxylé **68** et aminé **69** ont produit respectivement 62% et 74% d'oxazoles diarylés au bout de 18 heures de réaction. Cette première étude cinétique révèle que la procédure d'arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle et des dérivés 5-arylés basée sur l'emploi du

ligand Cy-JohnPhos dans le dioxane est à demande électronique inverse par rapport à l'oxazole.

*2.2) Etude de l'influence des effets électroniques des substituants par des réactions de phénylations directes compétitives de 5-phényloxazole-4-carboxylates méthoxylé **68** et cyané **70***

Sur la base d'une première détermination de la demande électronique inverse du processus d'arylation directe régiosélectif avec l'iodobenzène en utilisant la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane, nous avons voulu évaluer la demande électronique du processus d'arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec les trois partenaires iodure, bromure et chlorure de phényle ainsi qu'avec l'autre combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène sélectionnée.

Pour cela, nous avons choisi de réaliser des réactions d'arylations compétitives impliquant un mélange équimolaire de 5-phényloxazole-4-carboxylate cyané **70** et méthoxylé **68**, et ce en utilisant les deux systèmes catalytiques basés sur l'utilisation des deux combinaisons Cy-JohnPhos/dioxane et P(*o*-tol)$_3$/toluène (diagramme 8).



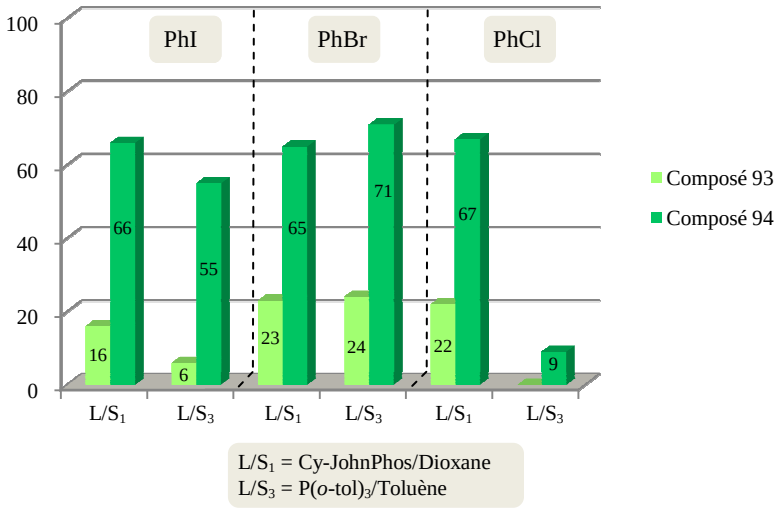


Diagramme 8

De façon spectaculaire, quelque soit le partenaire de couplage utilisé, l'iodure, le bromure ou le chlorure de phényle, le produit très majoritairement formé est issu de la phénylation directe du 5-(4-cyanophényl)oxazole-4-carboxylate d'éthyle **70**, ce qui confirme que la réaction d'arylation directe en position 2 est à demande électronique inverse. Par ailleurs, nous avons remarqué que les résultats de couplage du 5-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle cyané **70** sont parfaitement en accord avec les résultats obtenus avec les deux modèles de référence 5-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **3** (p. 124, diagramme 7) et l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** (p. 48 et 51, diagramme 1 et 3). En particulier, la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène, inefficace pour le couplage du 5-phényloxazole-4-carboxylate cyané **70** avec le chlorobenzène (diagramme 8), avait permis le couplage du 5-phényloxazole-4-carboxylate **3** qu'avec un faible rendement de 28% (p. 124, diagramme 7), et celui de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec un rendement de 44%, dans ce dernier cas seul l'emploi de deux équivalents de dérivé halogéné avait permis d'atteindre un bon rendement de 71% (p. 51, diagramme 3). Aussi, cette analyse révèle que la présence de substituants cyano perturbe fortement le système catalytique HBP formé in situ, qui est le seul catalyseur actif permettant d'effectuer l'étape d'addition oxydante sur le chlorobenzène (p. 62).

Une étude similaire a ensuite été entreprise à partir d'un mélange équimolaire de 2-aryloxazole-4-carboxylate méthoxylé **8** et cyané **5** (diagramme 9).

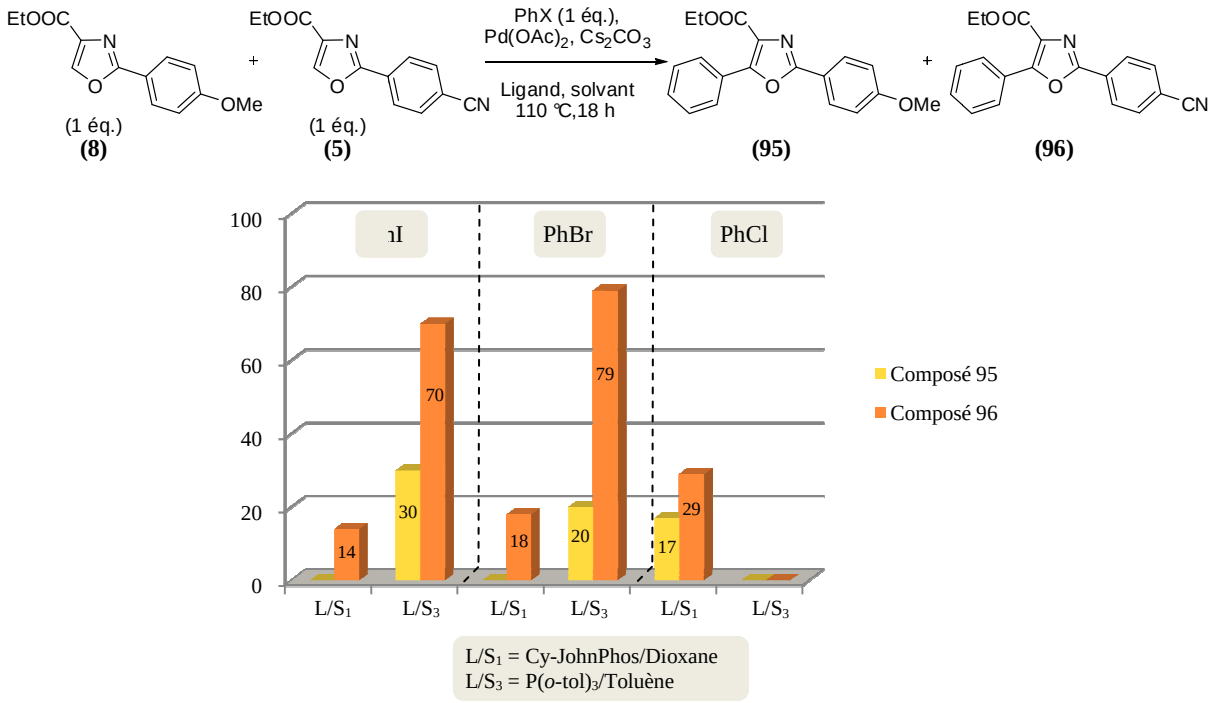


Diagramme 9

L'analyse des résultats révèle que lorsque la réaction d'arylation a lieu, à savoir par l'emploi du système P(*o*-tol)$_3$/toluène en utilisant l'iodure et bromure de phényle comme agents de couplage, le modèle cyané réagit encore très préférentiellement, révélant là encore que la réaction d'arylation consécutive est à demande électronique inverse.

Par ailleurs, les résultats d'arylation obtenus sont en concordance avec ceux obtenus avec le système de référence 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2** (p. 49 et 52), et notamment les rendements très modestes observés pour le couplage de l'iodure et du bromure de phényle avec la combinaison CyJohnPhos/dioxane et l'inefficacité de la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène pour le couplage du chlorobenzène. En effet, d'une part le couplage du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2** avec l'iodobenzène avait été réalisé avec un faible rendement de 27% (p. 49, diagramme 2) tandis que le couplage du chlorobenzène s'élevait à 52% (p. 52, diagramme 4) et seul l'emploi de deux équivalents permettent d'obtenir un bon rendement de 70%. D'autre part, le rendement de couplage du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2** avec le chlorobenzène en utilisant la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène s'élèvait à 16% (p. 52, diagramme 4).

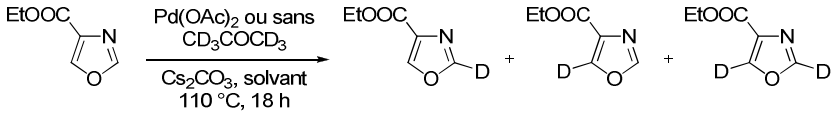
Au final, ces études de la demande électronique de phénylation directe en série oxazole-4-carboxylate par l'iodure et le chorure de phényle ont révélé que de façon générale la réaction d'arylation directe en position 2 et 5 avec les deux systèmes catalytiques est à demande inverse d'électrons. Aussi, le mode d'activation de type S_EAr peut être clairement écarté de la liste des processus d'activation potentielle pour les positions 2 et 5 en série oxazole-4-carboxylate avec les dérivés iodo-, bromo- et chloroaromatiques.

A ce stade, nous nous sommes centrés sur l'élucidation de la plus forte réactivité des 2- et 5-phényloxazoles cyanés **5** et **70**, et notamment le rôle de l'acidité des positions 2 et 5. Pour cela, nous avons décidé d'entreprendre une étude générale de l'influence de la force basique sur le processus d'arylation directe en série oxazole-4-carboxylate qui va permettre d'évaluer la viabilité et l'importance d'un mode d'activation par une séquence de déprotonation-métallation.

3) Etude approfondie de l'influence de la force et de la nature de la base sur le couplage direct pallado-catalysé en série oxazole-4-carboxylate avec l'iodure et le chlorure de phényle

3.1) Etude d'incorporation de deutérium avec la base carbonate de césium dans le dioxane et le toluène

Dans un premier temps, nous avons voulu évaluer la force basique du carbonate de césium vis-à-vis de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle dans les deux solvants, le dioxane et le toluène, en réalisant une première expérience d'incorporation de deutérium en utilisant l'acétone-*d6* comme électrophile. Les résultats rassemblés dans le tableau 26 montrent clairement que le Cs_2CO_3 est capable de déprotoner l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**.



(1) **(97)** **(98)** **(99)**

Entrée	Solvant	Utilisation de $Pd(OAc)_2$	Conversion (%)	Proportion de déprotonation		
				97 (%)	**98** (%)	**99** (%)
1	Dioxane	sans	71	15	56	-
2		avec $Pd(OAc)_2$	98	28	70	-
3	Toluène	sans	91	32	59	-
4		avec $Pd(OAc)_2$	100	30	62	8

Tableau 26

Néanmoins, bien que la réaction d'arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** a lieu préférentiellement en position 2, nous avons pu constater que l'incorporation de deutérium a lieu préférentiellement sur la position 5.

A ce stade, le mécanisme par déprotonation-métallation ne peut pourtant pas être exclu puisque le Cs_2CO_3 est aussi capable de déprotoner la position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle. Aussi dans ce cas, l'orientation préférentielle du couplage direct en position 2 pourrait être expliquée par la combinaison de deux facteurs, d'une part un possible effet d'*ortho*-direction de l'atome d'azote chelatant préférentiellement le complexe palladié issu de l'addition oxydante, et d'autre part par une gêne stérique plus importante sur la position 5 induite par la fonction ester (schéma 158).

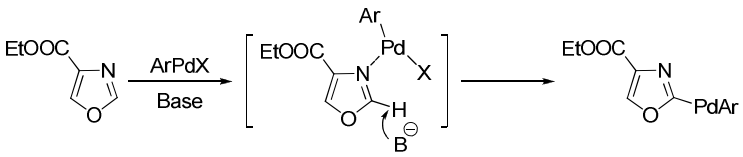


Schéma 158

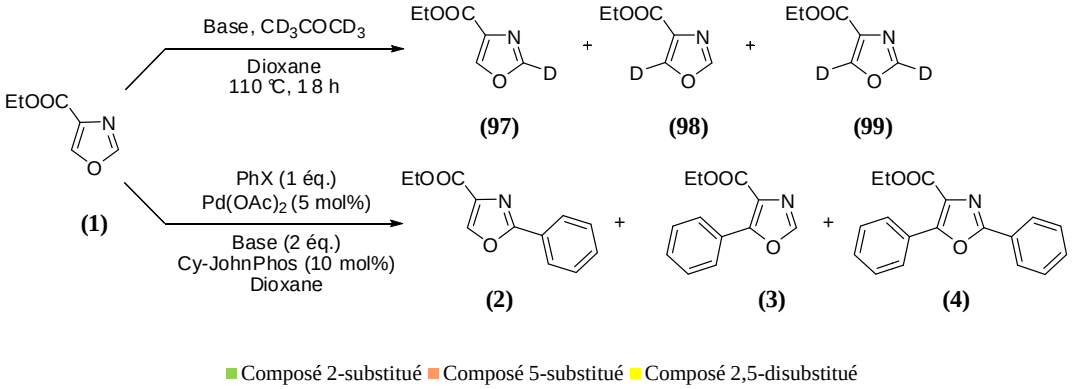
3.2) Etude de l'influence de la base sur l'arylation directe en série oxazole-4-carboxylate d'éthyle

3.2.1) Etude de l'influence de la base avec l'emploi du ligand Cy-JohnPhos et le dioxane comme solvant

A ce stade, il nous a paru important d'évaluer la viabilité d'un mécanisme par déprotonation-métallation en déterminant l'influence de la basicité sur le succès de l'arylation directe. Pour cela, nous avons décidé de combiner une réaction de phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec une réaction d'incorporation de deutérium en faisant varier la nature et la force de la base.

Les bases sélectionnées pour cette étude sont les carbonates de potassium et de sodium, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), l'acétate de potassium, le phosphate de potassium, ainsi que la combinaison carbonate de potassium/acide pivaloïque (PivOH/K_2CO_3) proposée par Fagnou pour favoriser le mécanisme de 'CMD'. La basicité suit l'échelle suivante: KOAc, PivOK < Na_2CO_3 < K_2CO_3 < Cs_2CO_3, DBU, K_3PO_4.

Une première étude a été réalisée avec la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane avec l'iodo- et le chlorobenzène comme partenaires de couplage. Les résultats comparatifs sont rassemblés dans le diagramme 10.



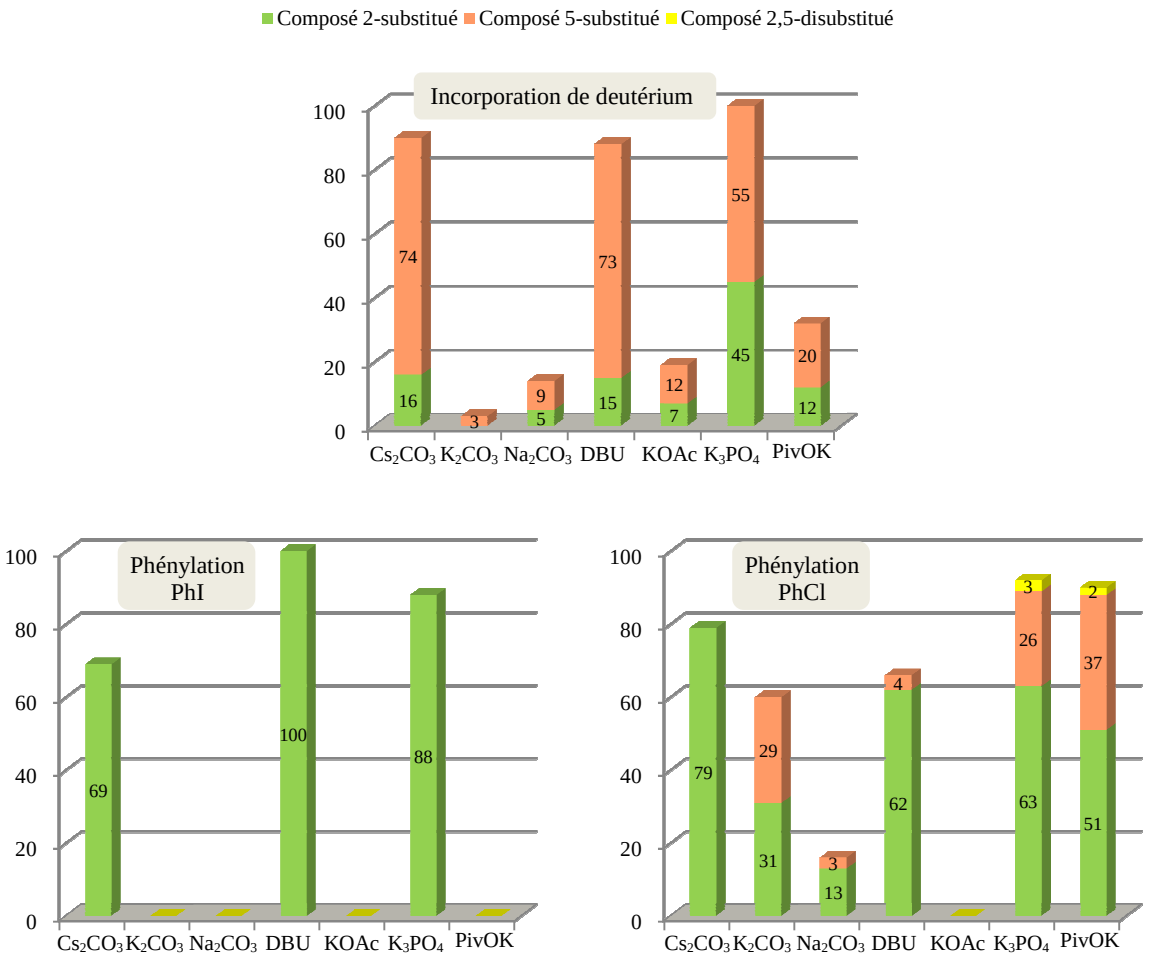


Diagramme 10: Diagrammes d'incorporation de deutérium dans le dioxane et de phénylation directe utilisant la combinaison CyJohnPhos/dioxane

L'étude de déprotonation révèle que seules deux bases supplémentaires sont capables de déprotoner l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle, le DBU et le K_3PO_4, et que comme pour l'emploi de Cs_2CO_3, l'incorporation de deutérium est également majoritaire en position 5. L'examen des résultats de phénylation directe, aussi bien avec l'iodure qu'avec le chlorure de phényle, montre clairement que d'une part toutes les réactions de phénylation directe réalisées avec une base capable de déprotoner l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** se sont révélées concluantes. En outre, on constate que les deux bases Na_2CO_3 et KOAc qui ne permettent pas

la deutération, ne permettent pas non plus la phénylation directe des deux partenaires de couplage. Cette forte corrélation suggère par conséquent l'intervention d'une activation selon une séquence de déprotonation-métallation lors de l'arylation de la position 2, lorsque la base est capable de déprotoner l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle. Aussi, comme nous l'avons souligné précédemment, la régiosélectivité de phénylation en position 2 serait due à la combinaison d'un effet directeur de l'atome d'azote avec une gêne stérique plus importante en position 5.

Par contre, ce mécanisme ne peut bien sûr pas être évoqué lors de l'emploi des bases K_2CO_3 et du PivOK dont nous avons constaté une forte efficacité pour la phénylation directe du chlorobenzène. En effet, les résultats ne sont pas concluants avec l'iodobenzène. Ces deux observations combinées suggèrent une intervention d'un mécanisme 'CMD' sur la base des observations effectuées par l'équipe de Fagnou de l'effet bénéfique du PivOK et la forte perturbation par les ions iodures.[77a,d] Or, dans notre cas, la grande différence de solubilité des sels d'iodure et de chlorure de potassium dans le dioxane explique parfaitement les observations expérimentales avec l'emploi des bases K_2CO_3 et PivOK. Toutefois de façon étonnante, nous avons observé que l'utilisation de ces deux bases a conduit à la phénylation directe majoritaire de la position 5, révélant ainsi très nettement que, contrairement au mode d'activation déprotonation/transmétallation, ce type d'activation est beaucoup plus favorable sur la position 5 indépendamment de l'effet stérique induit par l'ester. Cette stratégie est également cohérente avec le fait que ce type de mécanisme ne peut pas être *ortho*-dirigé puisque le palladium intéragit directement avec le carbone de la liaison substituée.

Finalement, le succès de la phénylation directe est restreint à l'emploi soit de bases qui permettent la déprotonation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle ou d'une base très efficace dans le mécanisme 'CMD', pivaloate ou carbonate. Le fait que le Na_2CO_3 et le KOAc restent inefficaces dans les deux cas, ajouté à tous les critères en faveur des deux mécanismes déprotonation-métallation *ortho*-dirigée ('ODM') et 'CMD' selon la base employée, indique que le mécanisme de type Heck peut être écarté.

A ce stade, nous pouvons donc proposer un premier modèle des voies d'activation qui interviennent de façon privilégiée dans le processus d'(hétéro)arylation directe pallado-catalysé des positions 2 et 5 en série oxazole-4-carboxylate dans le dioxane comme solvant présenté dans le schéma 159.

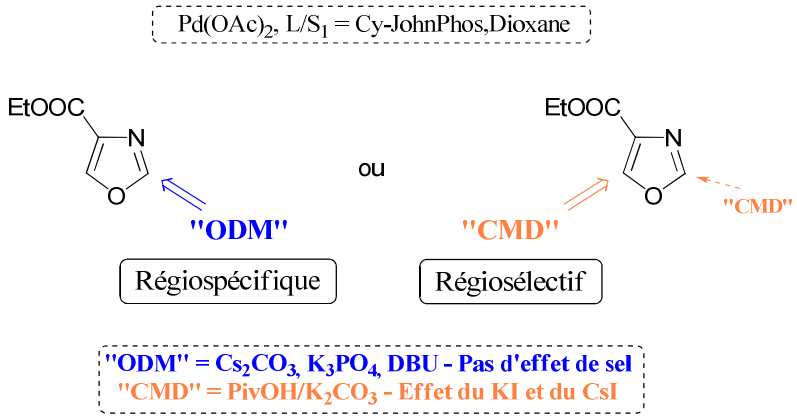


Schéma 159: Modèle des modes d'activation de l'arylation directe en série oxazole-4-carboxylate avec le ligand Cy-JohnPhos et le dioxane comme solvant

Aussi, la déprotonation-métallation *ortho*-dirigée ('ODM') et la métallation-déprotonation concertée ('CMD') sont les deux voies d'activation privilégiées mais avec cependant une différence d'efficacité et de régiosélectivité importante:

- D'une part, la voie d'activation 'ODM' est énergétiquement beaucoup plus favorable que la voie d'activation 'CMD'. Ainsi, lorsque la base est capable de déprotoner, l'arylation a lieu régiospécifiquement en position 2 par effet d'*ortho*-direction de l'atome d'azote (schéma 160).

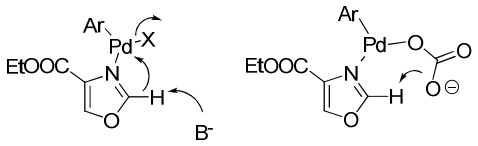


Schéma 160: Mécanisme par 'ODM' en série oxazole-4-carboxylate sur la position 2

- D'autre part, l'activation 'CMD' intervient par emploi d'une base carbonatée mais surtout elle n'est réellement efficace qu'avec l'emploi de pivaloate, qui n'est pas capable de déprotonner. Par ailleurs, le processus d'activation est régiosélectif en position 5 (schéma 161).

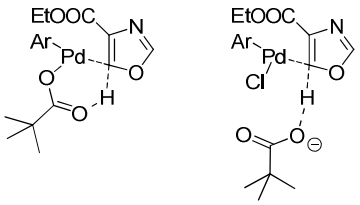
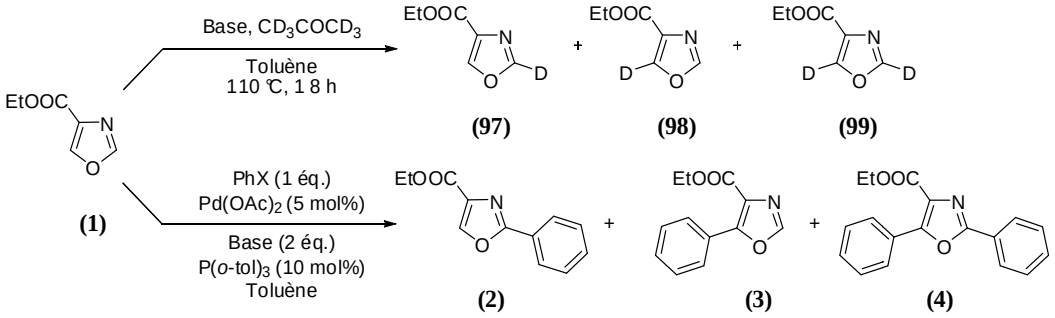


Schéma 161: Activation 'CMD' interne et externe en série oxazole-4-carboxylate sur la position 5

- En outre, de bons résultats de couplage de l'iodobenzène ont été obtenus avec le K_3PO_4, et l'emploi des bases K_2CO_3 et PivOK, généré *in situ* par la combinaison K_2CO_3/PivOH, n'a permis pas le couplage de l'iodobenzène. Ces deux observations combinées révèlent clairement que seul le mécanisme 'CMD' est fortement perturbé par les ions iodures éventuellement resolubilisés, notamment l'iodure de potassium et de césium dans le dioxane.

3.2.2) Etude de l'influence de la base avec l'emploi du ligand P(o-tol)$_3$ et le toluène comme solvant

A ce stade, nous avons voulu vérifier la dépendance de ce modèle de description des modes d'activation sur les positions 2 et 5 de l'oxazole-4-carboxylate vis-à-vis du solvant et du système catalytique utilisé. Pour cela, nous avons entrepris une étude similaire avec la seconde combinaison, P(*o*-tol)$_3$/toluène, qui permet également la phénylation directe régiosélective en position 2 avec l'iodure et le chlorure de phényle (diagramme 11). Toutefois, les analyses des résultats doivent tenir compte de la formation du catalyseur HBP qui est notamment le seul catalyseur actif pour le couplage du chlorobenzène.



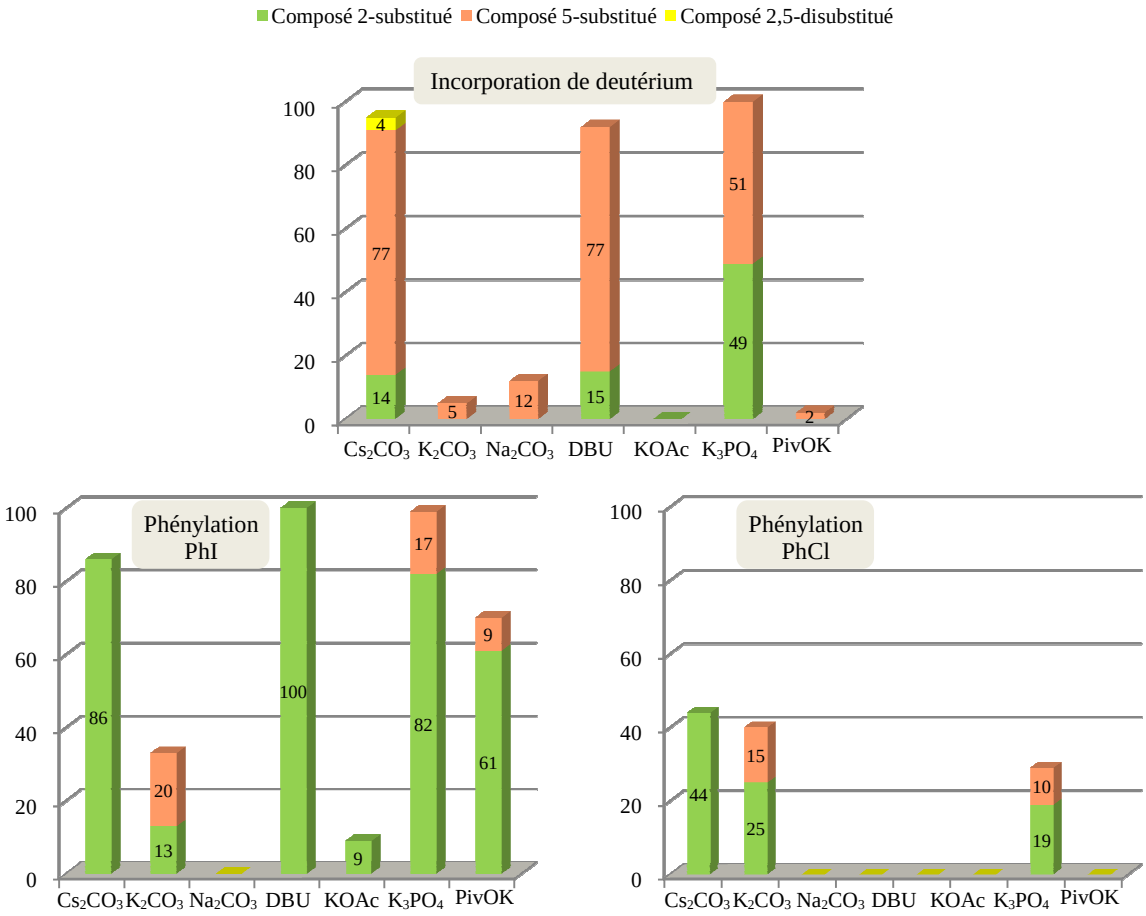


Diagramme 11: Diagrammes d'incorporation de deutérium dans le toluène et de phénylation directe utilisant la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène

De façon surprenante, nous avons obtenu tout d'abord les mêmes résultats d'incorporation de deutérium dans le toluène que lors de la première étude réalisée dans le dioxane. Ainsi, seules les deux bases DBU et le K_3PO_4 se sont révélées capables de déprotoner l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**, la déprotonation a lieu très majoritairement sur la position 5 de façon encore plus marquée. De façon similaire également à l'emploi de la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane, les couplages directs de l'iodobenzène ont été concluants par l'emploi des deux autres bases capables de déprotoner (DBU et le K_3PO_4), et de la même manière également le couplage est régiosélectif en position 2.

D'autre part, de même qu'avec l'emploi de Cy-JohnPhos/dioxane, les bases K_2CO_3 et PivOK sont les deux seules bases qui ont permis d'obtenir une réaction de couplage de l'iodobenzène tout en étant inefficaces pour l'incorporation de deutérium, et avec l'emploi de PivOK le couplage est cette fois régiosélectif en position 2 par une activation 'CMD' (61%).

En définitive, ces résultats de couplage observés avec l'iodobenzène se sont révélés parfaitement en accord avec le modèle de description des deux voies d'activation retenues à savoir l'activation 'ODM' et le 'CMD' mais avec deux différences notoires. En effet, bien que l'activation 'ODM' soit toujours énergiquement plus favorable que l'activation 'CMD', les deux activations sont régiospécifiques de la position 2 (schéma 162).

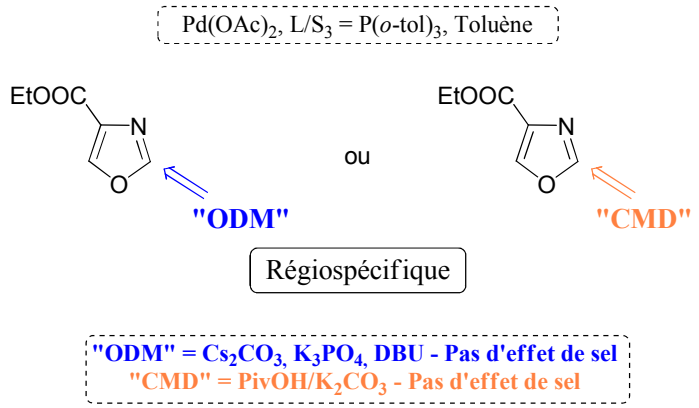
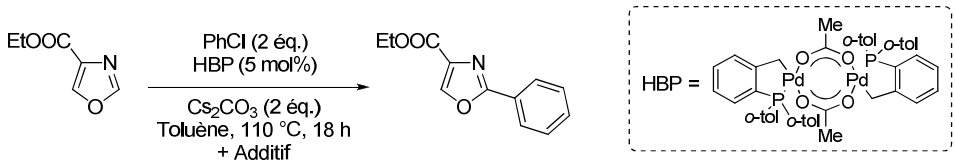


Schéma 162: Modèle des processus d'activation intervenant en utilisant la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène

En outre l'emploi de l'iodobenzène est cette fois possible puisque les sels d'iodures ne sont pas resolubilisés dans le toluène. Par contre, l'examen comparé des résultats de couplage de l'iodure et du chlorure de phényle a révélé immédiatement une différence notoire entre les deux partenaires de couplage, qui s'explique par une intervention d'un système catalytique, l'HBP, qui est le seul catalyseur actif pour réaliser l'étape d'addition oxydante. Aussi, seuls les bases carbonatées, Cs_2CO_3 et K_2CO_3, restent viables pour réaliser l'arylation directe avec le chlorobenzène parmi les cinq bases capables de réaliser l'arylation directe de l'iodobenzène selon les deux modes d'activation différents. Cette observation suggère imméditement que l'emploi du DBU, de K_3PO_4 ainsi que de PivOK induirait une perte d'efficacité du palladacycle d'Herrmann-Beller (HBP). Nous avons pu confirmer cette hypothèse en réalisant dans un premier temps avec succès le couplage du chlorobenzène en utilisant l'HBP et le Cs_2CO_3 comme base (tableau 27, entrée 1), et nous avons effectivement constaté une perte

d'efficacité totale du système catalytique en employant le DBU, K_3PO_4 et l'acide pivaloïque comme additif (tableau 27).



Entrée	Additif	Equivalents	Rdts (%)
1	sans	-	73
2	DBU	2	n.r.
3	K_3PO_4	2	n.r.
4	PivOH	30 mol%	n.r.

Tableau 27

Ainsi, seul l'emploi d'une base carbonatée reste compatible avec l'utilisation du catalyseur HBP. En particulier, seul l'emploi du Cs_2CO_3 permet le couplage du chlorobenzène avec un rendement de 44% selon essentiellement un mode d'activation 'ODM'. En effet, le résultat obtenu avec le K_2CO_3, qui n'est pas capable de déprotoner et qui opère selon un mode d'activation 'CMD', sont relativement modeste (25%, diagramme 11). En outre, ces résultats révèlent que l'HBP n'est probablement pas le catalyseur actif lors du couplage de l'iodobenzène avec la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène mais cette hypothèse reste à vérifier.

3.3) Conclusion: Description générale des modes d'activation impliqués dans les réactions d'arylations directes en série oxazole-4-carboxylate

En résumé, cette première étude nous a permis de retenir les deux modes d'activation principaux, l'activation 'ODM' et le 'CMD', pour l'arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**, avec cependant une différence d'efficacité et des positions préférentielles ciblées qui dépendent essentiellement du solvant employé selon le cahier des charges suivants (schéma 163):

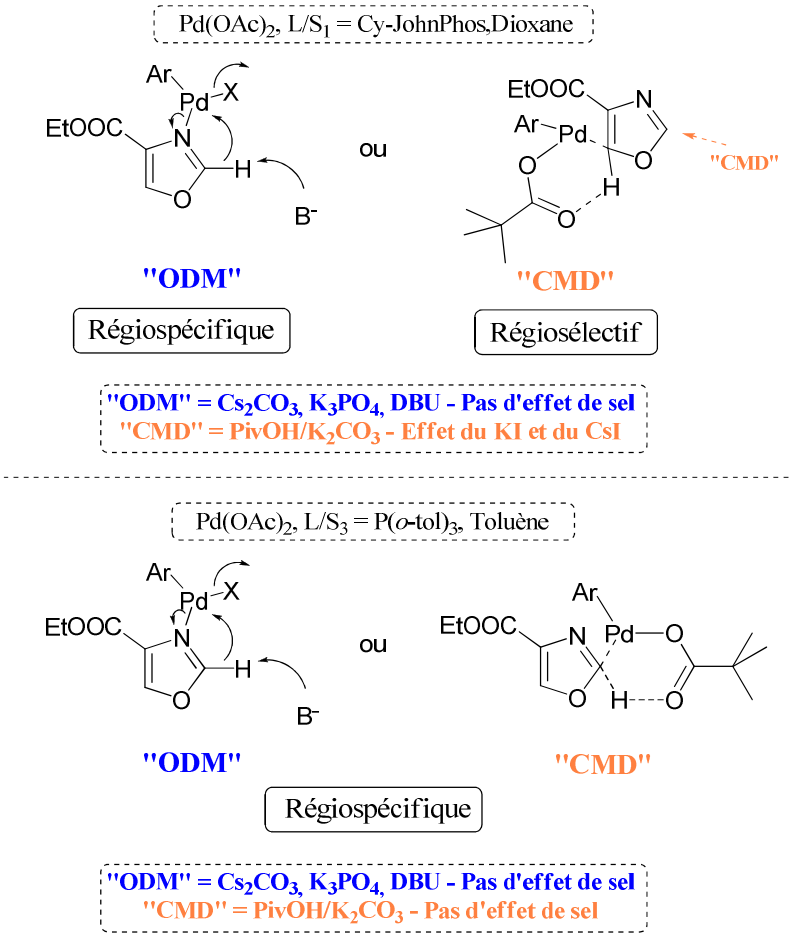


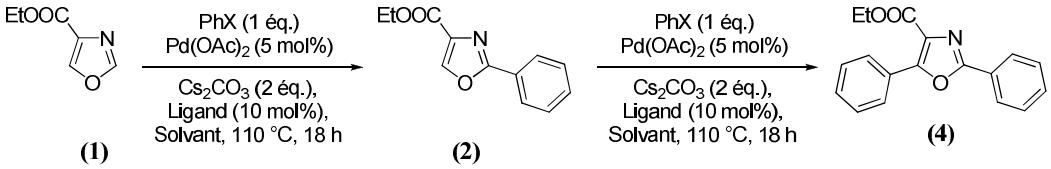
Schéma 163: Description générale du modèle des activations et de leur site d'action intervenant dans le processus d'arylation directe en série oxazole-4-carboxylate

- L'activation 'ODM' intervient d'une part avec l'emploi d'une combinaison base/solvant capable de déprotoner l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle à savoir les bases les plus fortes, Cs_2CO_3, DBU, K_3PO_4, dans le dioxane et le toluène. Elle est énergétiquement plus favorable que l'activation 'CMD' et régiospécifique en position 2 en raison d'un effet *ortho*-directeur de l'atome d'azote indépendamment du solvant.
- Le second mécanisme 'CMD' peut également intervenir mais il est peu efficace avec une base carbonatée et l'emploi de PivOK est nécessaire pour une exploitation correcte.
- L'activation 'CMD' intervient sur les positions 2 et 5 avec une légère prédominance pour la position 5 dans le dioxane.
- L'activation 'CMD' intervient très majoritairement sur la position 2 dans le toluène.

Il faut souligner que le premier modèle d'arylation dans le dioxane a été établi avec l'emploi seul du ligand Cy-JohnPhos et dans le toluène avec le ligand P(*o*-tol)$_3$. Ainsi, il est désormais nécessaire de réaliser une étude croisée, à savoir l'emploi du Cy-JohnPhos dans le toluène et

le P(*o*-tol)$_3$ dans le dioxane, afin de confirmer que le solvant est effectivement le seul facteur de variation du site d'action des modes d'activation.

Toutefois, ce modèle de réactivité permet de rationnaliser l'efficacité en terme de rendement et de régiosélectivité sur la position 2 des processus d'(hétéro)arylation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** développés dans le premier chapitre. Cependant, il faut rappeler que le choix de ces conditions a été effectué en examinant l'inefficacité de ces conditions lors de la phénylation directe consécutive de la position 5, comme nous le rappelons dans le tableau 28, et de ce fait, nous avions éliminé les deux autres conditions.

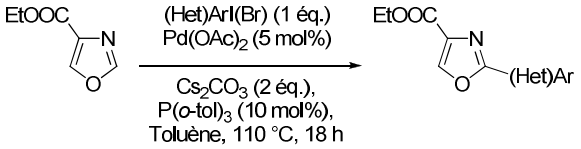


Entrée	Combinaison ligand/solvant	PhI		PhCl	
		2 (%)	**4** (%)	**2** (%)	**4** (%)
1	Cy-JohnPhos/Dioxane	69	**27**	79	52
2	P(*o*-tol)$_3$/Toluène	86	96	44	**16**

Tableau 28

Ainsi à ce stade, ce modèle de réactivité nous amène à l'analyse critique suivante:

- Tout d'abord, il serait possible d'examiner le couplage régiosélectif des dérivés iodo- et bromoaromatiques de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec le système P(*o*-tol)$_3$/toluène, en utilisant le Cs_2CO_3 ou encore la combinaison Cs_2CO_3/PivOH, pour avoir les deux modes d'activation sur la même position. Une première étude d'(hétéro)arylation régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec des (hétéro)aromatiques iodés et bromés a été réalisée avec succès, ce qui a permis de confirmer notre hypothèse (tableau 29).



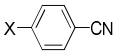
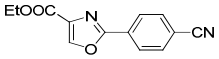
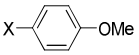
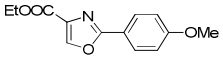
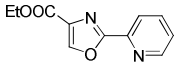
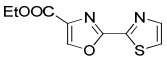
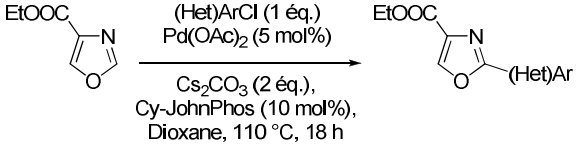
Entrées	Réactifs	X	Produits	N°	Rdts (%)
1		I		**5**	79
2		I		**8**	88
3		Br		**11**	85
4		Br		**14**	16

Tableau 29

➢ L'activation 'ODM' étant cinétiquement plus rapide en position 2, le couplage des dérivés chlorés via ce mode d'activation avec le système Cy-JohnPhos/dioxane pourrait être envisagé. Des réactions supplémentaires d'(hétéro)arylations directes régiosélectives de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec des (hétéro)aromatiques chlorés ont été également très concluantes (tableau 30).



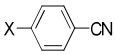
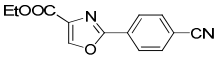
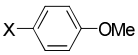
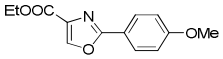
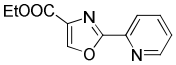
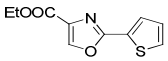
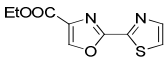
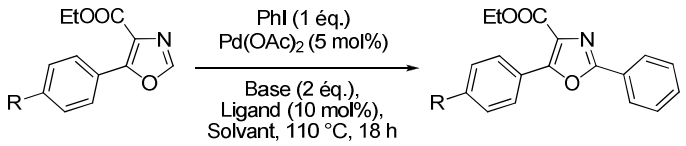
Entrées	Réactifs	Produits	N°	Rdts (%)
1			**5**	90
2			**8**	48
3			**11**	79
4			**12**	94
5			**14**	39

Tableau 30

➢ Ces deux dernières séries d'expériences précédentes renforcent donc le modèle de réactivité présenté, et à ce stade il pourrait être exploité pour proposer des conditions spécifiques adaptées aux objectifs en terme d'efficacité et de régiosélectivité. En premier lieu, il serait intéressant de mettre au point une procédure d'arylation directe sélective de la position 5 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**. Pour cela, il faudrait choisir une base qui renforce le mécanisme 'CMD', préférentiel en position 5 dans le dioxane, et qui n'est pas capable de déprotoner afin d'éteindre le mode d'activation 'ODM' régiospécifique en position 2. Des essais avec le PivONa sont actuellement envisagés au laboratoire. Le choix du sodium permettrait en effet de diminuer la basicité et d'éviter la solubilisation des ions iodures dans le cas de l'emploi des dérivés iodoaromatiques. En outre, des essais dans des solvants plus polaires susceptibles de renforcer la sélectivité sur la position 5 par le mécanisme 'CMD' sont également en cours. Il faut noter que ce changement doit s'accompagner d'un ajustement de la basicité du pivaloate employé pour éviter la déprotonation.

➢ Le dernier point de l'analyse concerne la tentative d'exploitation de ce modèle de réactivité de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle comme base de reflexion pour appréhender la réactivité des dérivés 5-aryloxazole-4-carboxylates et 2-aryloxazole-4-carboxylates dans le processus d'arylation directe pallado-catalysé avec les dérivés iodo- et bromoaromatiques. Ainsi, nous avons rassemblé les résultats des réactions de phénylation directe des trois modèles 5-phényloxazole-4-carboxylates non substitué **3**, cyané **70** et méthoxylé **68** avec l'iodobenzène en utilisant les deux combinaisons sélectionnées pour le modèle de référence l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**, à savoir Cy-JohnPhos/dioxane et P(*o*-tol)$_3$/toluène, avec les trois bases Cs_2CO_3, PivOK et K_3PO_4 (tableau 31).



Entrée	R	Combinaison ligand/solvant	Base		
			Cs_2CO_3	PivOK	K_3PO_4
1	H (**3**)	Cy-JohnPhos/dioxane	38	6	26
2	OMe (**68**)		61	18	30
3	CN (**70**)		96	13	53
4	H (**3**)	P(*o*-tol)$_3$/toluène	65	24	27
5	OMe (**68**)		70	54	46
6	CN (**70**)		99	83	61

Tableau 31

Tout d'abord, on peut faire le constat qu'avec les deux bases capables de déprotoner (Cs_2CO_3, K_3PO_4), le modèle cyané **70** est plus réactif que les deux autres, ce qui suggère l'intervention du mode d'activation 'ODM' (tableau 31, entrée 3). Par contre, la meilleure réactivité du modèle méthoxylé **68** par rapport au modèle nu avec l'emploi de la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane suppose d'avantage l'intervention supplémentaire d'activation 'CMD' qui serait plus favorable avec le renforcement de la HOMO (tableau 31, entrée 2).

Concernant l'emploi de PivOK, on constate d'emblée que seul l'emploi de toluène permet d'obtenir des résultats satisfaisants avec les modèles méthoxylé **68** et cyané **70** (tableau 31, entrées 5 et 6). Ces résultats sont en accord avec un mode d'activation 'CMD' qui serait défavorisé dans le dioxane en raison de l'effet d'inhibition des ions iodures resolubilisés. Ce mécanisme justifie aussi l'augmentation du rendement de 24% à 54% pour le couplage du 5-phényloxazole-4-carboxylate **3** et du modèle méthoxylé **68** respectivement dans le toluène en raison d'une plus forte augmentation de la HOMO (tableau 31, entrées 4 et 5). Par contre de façon étonnante, le très bon rendement du modèle cyané semble démontrer que le mécanisme 'CMD' est aussi favorable lorsque l'acidité du proton augmente (tableau 31, entrée 6). En effet, l'activation 'ODM' ne peut pas intervenir puisque cette base est déjà inactive dans le dioxane (13%).

Il apparait donc clairement que les 5-aryloxazole-4-carboxylates observent le même modèle de réactivité que l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle décrit dans le schéma 163 (schéma 164).

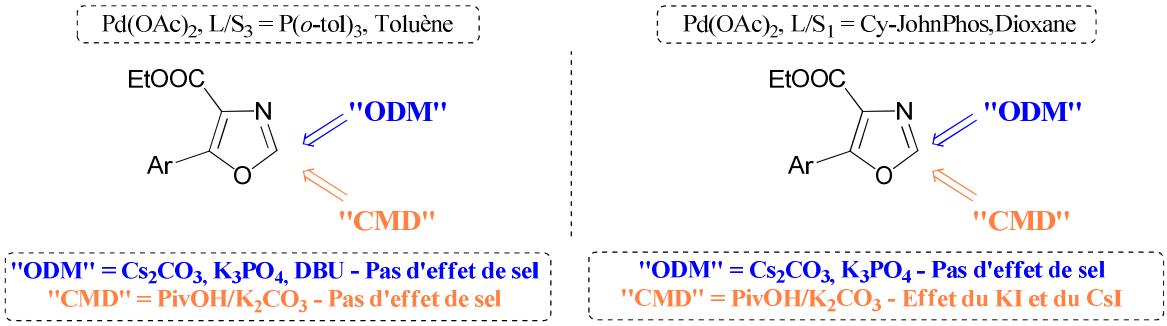
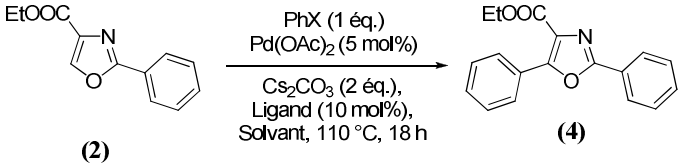


Schéma 164

A ce stade, il serait donc judicieux de confirmer totalement le mécanisme 'CMD' par emploi de PivONa mais également en employant le chlorobenzène dans le dioxane. Ainsi, une bonne réactivité devrait être retrouvée.

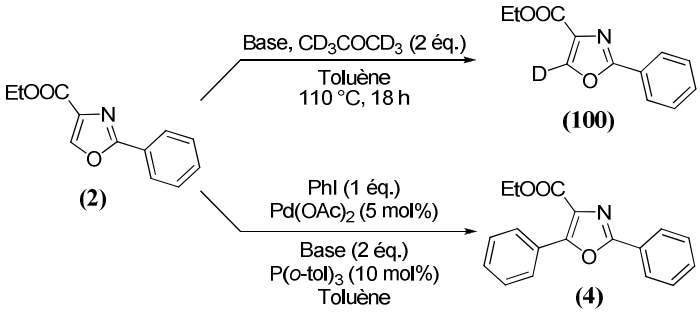
Concernant l'examen de la réactivité des dérivés 2-aryloxazole-4-carboxylates, nous avons ciblé dans un premier temps, des réactions de phénylation directe avec l'iodure et le chlorure de phényle afin d'expliquer la grande différence de réactivité des deux combinaisons qui nous ont servi de pivot pour l'établissement des deux méthodologies d'(hétéro)arylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle. Ces résultats sont rassemblés dans le tableau 32 dans lequel on peut observer l'inefficacité croisée des deux combinaisons, Cy-JohnPhos/dioxane et P(*o*-tol)$_3$/toluène, pour le couplage respectif de l'iodure et du chlorure de phényle.



Entrée	Combinaison ligand/solvant	PhI	PhCl
1	Cy-JohnPhos/Dioxane	**27**	52
2	P(*o*-tol)$_3$/Toluène	96	**16**

Tableau 32

Nous avons entrepris une première étude de phénylation directe avec un large panel de bases (tableau 33).



Entrée	Base	Déprotonation **100** (%)	Proportion **4** (%)
1	Cs_2CO_3	**33**	**96**
2	K_2CO_3	5	25
3	Na_2CO_3	4	7
4	DBU	29	9
5	KOAc	5	8
6	K_3PO_4	28	33
7	PivOK	**3**	**64**

Tableau 33

De façon très étonnante et contrairement au modèle oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1**, l'incorporation de deutérium est cette fois très limitée et reste modeste (< 30%) avec les trois bases les plus fortes, Cs_2CO_3, DBU et K_3PO_4. Aussi, les résultats de phénylation obtenus avec chaque base révèlent ensuite clairement que le mode d'activation 'ODM' est énergétiquement défavorable probablement en raison d'une baisse de l'acidité, et ainsi seuls de bons résultats ont été obtenus avec des bases permettant le mode d'activation 'CMD', à savoir le Cs_2CO_3 et le PivOK. La faible réactivité de K_2CO_3 révèle l'importance de la force basique dans l'activation 'CMD'. Ces résultats permettent d'établir le modèle suivant:

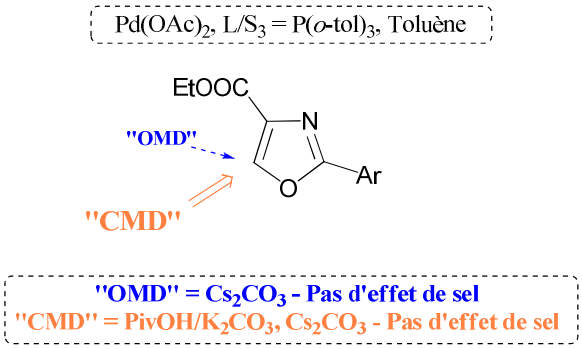


Schéma 165

En comparaison avec le modèle, ces résultats révèlent que le 'CMD' peut également avoir lieu sur la position 5 du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2**, même si pour l'oxazole-4-

carboxylate d'éthyle **1** ce mode d'activation est centré en 2. Il faut noter que la présence du phényle renforce en outre la HOMO.

Ce premier modèle de réactivité qui privilégie le mécanisme 'CMD' permet donc d'expliquer l'inefficacité de la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane pour le couplage d'iodobenzène en raison d'une inhibition par les ions iodures (provenant de la resolubilisation du CsI). Par ailleurs, la faible réactivité du chlorobenzène avec la combinanison P(*o*-tol)$_3$/toluène (16%), l'HBP étant le catalyseur actif dans ce cas, pourrait s'expliquer par une faible réactivité du catalyseur dans le mécanisme 'CMD', par exemple par un problème de déplacement de l'atome de chlore sur l'espèce palladié issue de l'addition oxydante, qui empêcherait une activation 'CMD' interne plus probable. Notons que l'emploi de PivOK ne peut être envisagé dû à son incompatibilité avec le catalyseur HBP (p. 170). En outre, il serait intéressant d'examiner l'éventuel renforcement de l'activation 'ODM' en employant le dioxane comme solvant.

IV. Conclusion

Une étude approfondie de l'influence de la force de la base, par incorporation de deutérium utilisant l'acétone-*d6*, sur le processus de phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** combinée à une étude de demande électronique ont permis de distinguer deux modes d'activation principaux, la déprotonation-métallation *ortho*-dirigée (ODM) et la métallation-déprotonation concertée (CMD). Ainsi, par emploi de bases fortes capables de déprotoner le cycle oxazolique, telles que le Cs_2CO_3, DBU, K_3PO_4, l'arylation directe est régiospécifique en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle aussi bien dans le dioxane que dans le toluène par l'activation 'ODM' qui est d'une part énergétiquement plus favorable que le mécanisme 'CMD' et d'autre part *ortho*-dirigée par l'atome d'azote. Le mécanisme 'CMD' est favorisé par l'emploi de PivOK et cinétiquement efficace. Il intervient en position 2 dans le toluène et majoritairement en position 5 dans le dioxane (schéma 166).

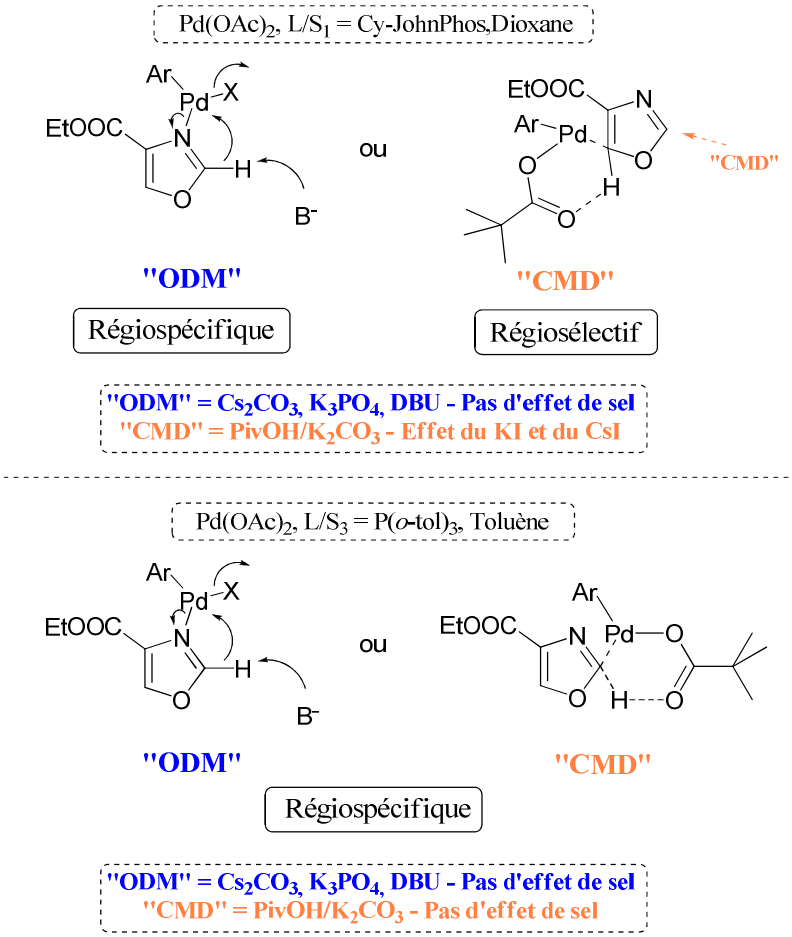


Schéma 166

Par ailleurs, seul le mécanisme 'CMD' est inhibé par les ions iodures qui peuvent être résolubilisés dans le dioxane notamment en employant des bases potassiques qui relarguent l'iodure de potassium.

Ces deux modèles permettent de rationnaliser les deux méthodologies d'(hétéro)arylations directes de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** mises en œuvre et ont permis d'anticiper de façon intéressante l'efficacité des deux autres systèmes que nous avions éliminés pour le couplage des dérivés iodés, bromés et chlorés et qui ont été rééxaminés avec succès (schéma 167).

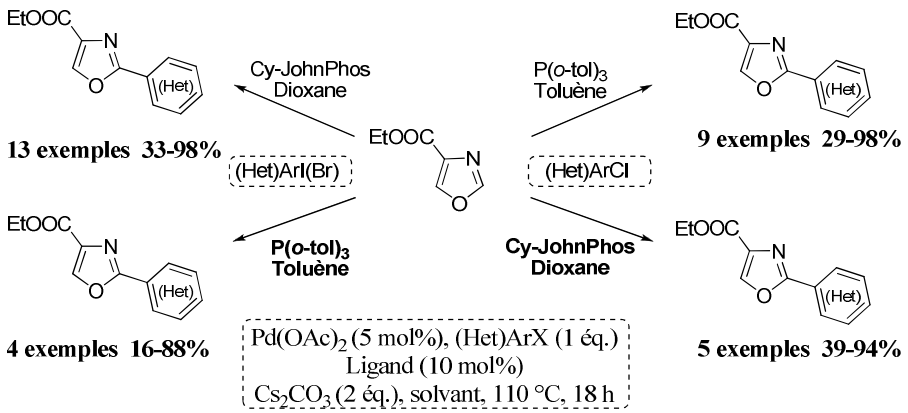


Schéma 167

Sur la base de ce premier modèle, l'examen complémentaire de la phénylation directe des modèles 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2** et 5-aryloxazole-4-carboxylate d'éthyle **3**, **68** et **70** ont permis également d'établir un premier modèle des modes d'activation du processus d'(hétéro)arylation directe (schéma 168). L'examen de l'arylation directe par un mode d'activation 'CMD' reste toutefois à démontrer ainsi que la possibilité de renforcer l'activation 'ODM' pour l'arylation directe des modèles 2-aryloxazole-4-carboxylates.

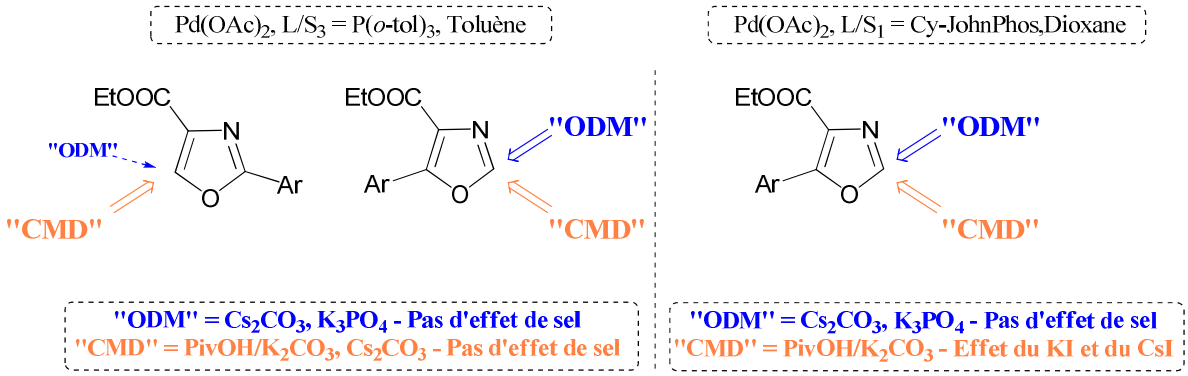


Schéma 168

Ces deux modèles sont en accord avec les observations initialement effectuées sur l'inefficacité des deux combinaisons P(*o*-tol)$_3$/toluène et Cy-JohnPhos/dioxane, pour le couplage respectif du chlorure et de l'iodure de phényle, lors de la phénylation directe du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle, qui avaient servi de pivot pour l'établissement des procédures d'arylation et d'hétéroarylation régiosélective en série oxazole-4-carboxylate. Ainsi, la faible réactivité observée lors du couplage de l'iodobenzène pour la combinaison Cy-JohnPhos/dioxane s'explique par un effet de sel, CsI, inhibant le mode d'activation 'CMD' seul efficace sur la position 5. Par contre, la faible efficacité de la combinaison P(*o*-

tol)$_3$/toluène pour le couplage du chlorobenzène serait due à une très faible réactivité du catalyseur HBP, seul catalyseur actif formé *in situ*, pour le mode d'activation 'CMD'.

Désormais, des réactions ciblées complémentaires doivent être effectuées pour renforcer ces différents modèles de réactivité.

Conclusion générale

Ce travail a eu pour objectif l'étude de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe régiosélectives en série oxazole-4-carboxylate catalysées par le palladium avec des dérivés halogénés, et appliquées dans un premier temps à la synthèse de produits naturels oxazoliques 2,5-difonctionnalisés puis à la synthèse de sondes fluorescentes de type DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates. Il a été articulé autour de quatre objectifs principaux:

- *La première partie de ce travail a été consacrée à la mise au point de méthodes générales d'arylations et d'hétéroarylations directes pallado-catalysées régiosélectives en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle suivi de l'étude d'arylation et d'hétéroarylation directes consécutives en position 5 des 2-aryloxazole-4-carboxylates précédemment obtenus par des dérivés iodo, bromo et chloro(hétéro)aromatiques.*

Une première procédure générale d'arylation et d'hétéroarylation directes régiosélectives de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec une large gamme d'halogéno(hétéro)aromatiques a été développée. Elle repose sur l'emploi d'acétate de palladium comme catalyseur, de carbonate de césium comme base et sur la sélection d'une combinaison d'un ligand et d'un solvant efficace pour la phénylation directe en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** et inefficace pour la phénylation directe consécutive de la position 5 du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle **2**, et ce afin d'éviter la formation compétitive du dérivé diarylé.

Ainsi, une première procédure repose sur l'emploi du ligand Cy-JohnPhos de Buchwald et du dioxane comme solvant pour le couplage des dérivés iodés et bromés et la seconde propose l'emploi de la tri-*ortho*-tolylphosphine avec le toluène comme solvant pour le couplage des dérivés chlorés. Ces deux procédures très efficaces, puisqu'elles permettent de réaliser le couplage régiosélectif d'une large gamme d'aromatiques et d'hétéroaromatiques et ce quelque soit la nature de l'halogène et en présence de fonctions sensibles aux attaques nucléophiles et de l'amine libre, représentent une nouvelle méthodologie générale d'(hétéro)arylation régiosélective en série oxazole-4-carboxylate (schéma 169).

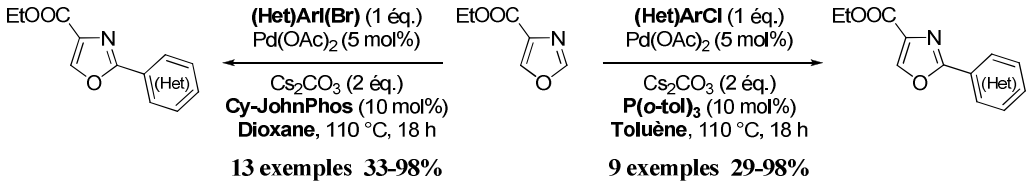


Schéma 169

L'étude a été immédiatement prolongée par la mise au point d'une troisième procédure d'arylation sélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec des dérivés chloroiodoaromatiques (schéma 170). Pour cela, l'emploi du ligand IMes avec le dioxane comme solvant a été choisi en raison de l'efficacité de ce système catalytique pour la phénylation directe régiosélective en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle **1** avec l'iodobenzène mais ne permettant pas le couplage du chlorobenzène, et ce afin de réaliser un couplage sélectif de l'atome d'iode. Le protocole ainsi développé, basé sur l'emploi de deux équivalents de partenaires chloroiodo(bromo)aromatiques, s'est révélé très efficace permettant l'accès à une large gamme de 2-(4-chlorophényl)oxazole-4-carboxylates d'éthyle. Toutefois, bien que la formation d'oxazole-4-carboxylates 2,5-diarylés n'ait pas été observée, les 2-(4-chlorophényl)oxazole-4-carboxylates formés se sont révélés des partenaires de couplage compétitifs conduisant aux dioxazolylbenzènes dans des proportions allant de 6% à 26% selon les modèles envisagés.

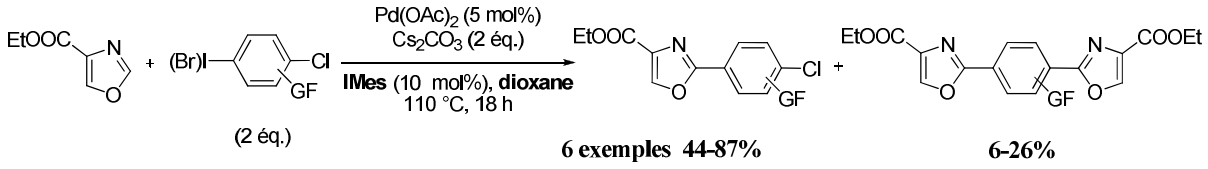


Schéma 170

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Dr. Henri Doucet de l'Université de Rennes, une étude préliminaire de substitution du toluène, utilisé comme solvant dans la procédure précédemment développée d'arylation et d'(hétéro)arylation de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle des dérivés chloroaromatiques (schéma 169), par un solvant plus éco-compatible dit "vert", le diéthylcarbonate, a également été réalisée (schéma 171).

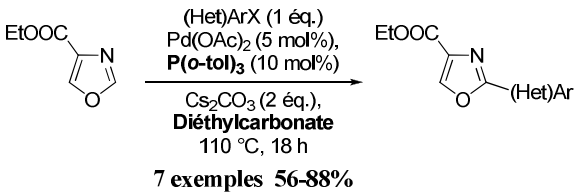


Schéma 171

De façon intéressante, cette étude s'est révélée concluante puisque la nouvelle procédure développée est efficace pour le couplage régiosélectif d'une gamme d'(hétéro)aromatiques iodés et chlorés activés sans formation des oxazole-4-carboxylates diarylés. Par ailleurs, le fait que cette nouvelle procédure ne permette pas le couplage du chlorobenzène, contrairement à la procédure initiale basée sur l'emploi de toluène comme solvant, a permis

de mettre à jour que le catalyseur actif lors de l'emploi de la combinaison P(*o*-tol)$_3$/toluène pour le couplage des dérivés chlorés non activés et désactivés, est le catalyseur d'Herrmann-Beller, l'HBP, formé par une réaction d'activation C-H de la position benzylique dès 50 °C (schéma 172).

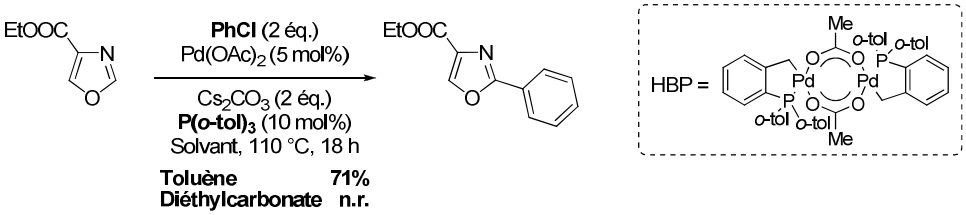


Schéma 172

La dernière partie de cette étude méthodologique d'(hétéro)arylation directe en série oxazole-4-carboxylate a été consacrée à la mise au point d'une procédure d'(hétéro)arylation directe consécutive de la position 5 des dérivés 2-(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates. Elle est basée sur l'emploi des mêmes combinaisons P(*o*-tol)$_3$/toluène et Cy-JohnPhos/dioxane utilisées pour l'(hétéro)arylation régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle, mais cette fois en inversant la nature des partenaires halogénés. Ces deux protocoles permettent la préparation d'une large gamme de 2,5-di(hétéro)aryloxazole-4-carboxylates avec des rendements très satisfaisants (schéma 173).

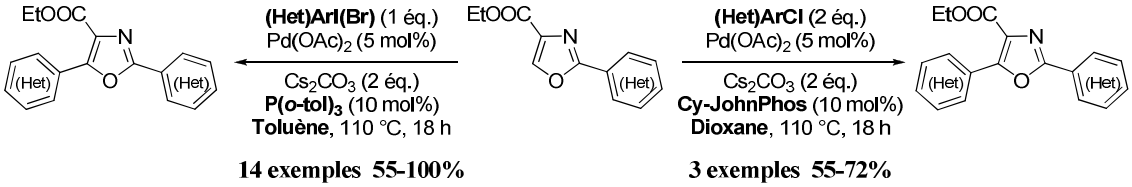


Schéma 173

- *La seconde partie de ce travail a été consacrée à l'étude préliminaire d'élagissement du procédé d'(hétéro)arylation régiosélectif de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle à la mise au point d'une procédure de vinylation, d'alkylation et de benzylation directes avec des partenaires halogénés adéquats.*

Une première sélection d'un système catalytique basé sur l'emploi de Pd(OAc)$_2$, de Cs_2CO_3 et du ligand Cy-JohnPhos dans le dioxane s'est révélée concluante permettant des réactions de couplage inédites de propénylation, de styrylation, de benzylation, de méthylation et de

butylation directes régiosélectives en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle sans formation des oxazoles difonctionnalisés (schéma 174).

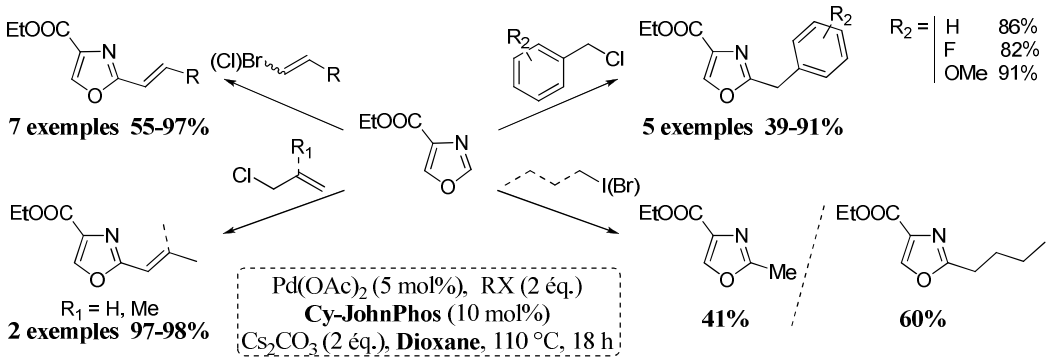


Schéma 174

De façon intringuante, les chlorures de benzyles et d'allyles se sont révélés seuls efficaces pour la benzylation et la vinylation dans les réactions de couplage, leurs homologues iodés et bromés étant très peu efficaces voir totalement inaptes. En outre, le couplage du chlorure d'allyle conduit à l'oxazole vinylé, l'allylation directe s'accompagnant d'une isomérisation incontrôlée de la double liaison.

De façon générale, pour des raisons qui restent encore à élucider, cette procédure n'a pas permis le couplage d'une large gamme d'halogénovinyles, benzyles diversement substitués par des groupements électro-attracteurs et seuls ont été tolérés par exemple le groupement fluor et méthoxy sur le noyau aromatique des partenaires de couplage. En outre, aucune autre réaction d'alkylation n'a pu être réalisée.

- *La troisième partie de ce travail a porté sur l'application directe des méthodologies de fonctionnalisation directe précédemment développées en série oxazole-4-carboxylate pour le développement et la mise en œuvre de nouveaux plans de synthèse de molécules naturelles oxazoliques 2,5-difonctionnalisées et la préparation de sondes fluorescentes oxazoliques inédites de type DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates.*

Dans un premier temps, les méthodologies d'arylation directe régiosélectives de l'oxazole-4-carboxylate précédemment développées ont été évaluées pour la préparation d'oxazoles 2-mono- et 2,5-dihétéroarylés, en réalisant avec succès une séquence supplémentaire d'hydrolyse et de décarboxylation (schéma 175).

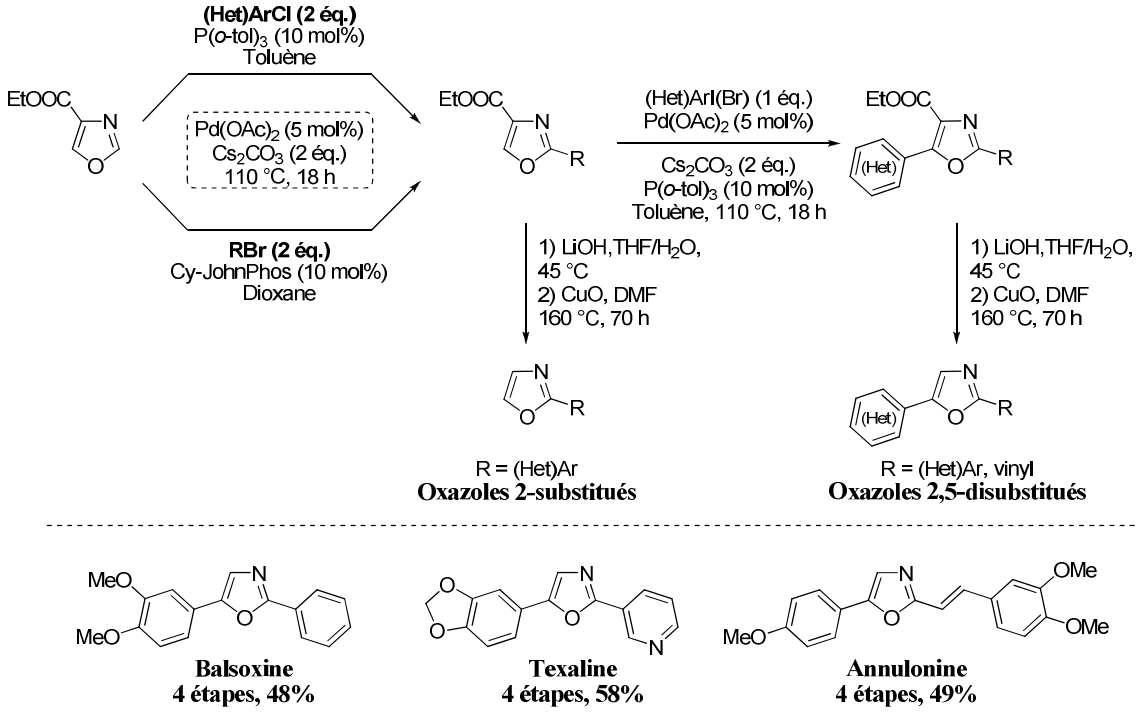


Schéma 175

Cette nouvelle méthodologie d'accès aux oxazoles 2,5-(dihétéro)arylés a ensuite été mis à profit pour proposer deux nouvelles synthèses totales, entièrement basées sur des processus de fonctionnalisation directe, de la balsoxine et de la texaline obtenues avec des rendements de 48% et 58% sur quatre étapes. En outre, selon la même stratégie un premier squelette du phorbazole C a été élaboré comportant deux fonctions esters et protégés par des fonctions benzyles. Malheureusement, face aux diverses tentatives échouées de débenzylation du noyau pyrrole, ce précurseur s'est révélé inexploitable pour la préparation du produit naturel (schéma 176).

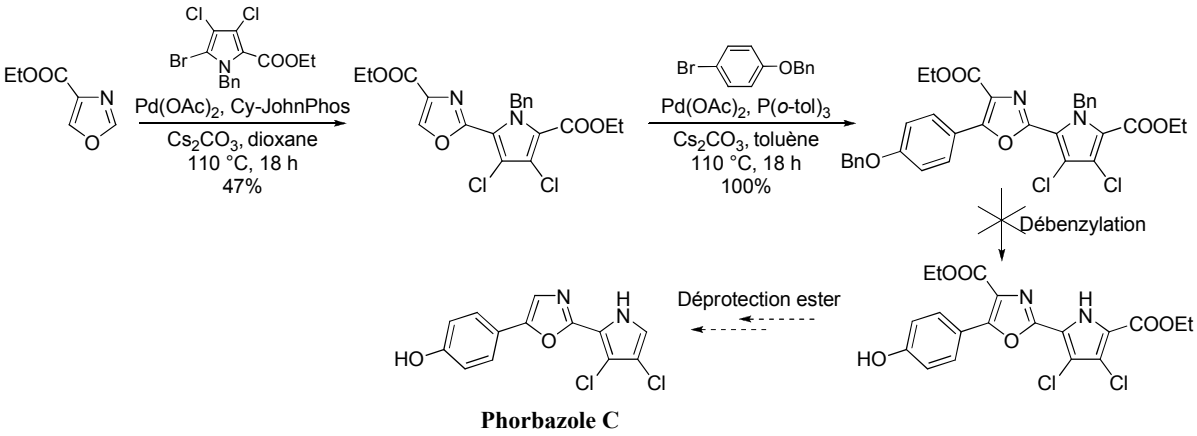


Schéma 176

Une dernière application en synthèse totale a été consacrée à la préparation du seul produit naturel 5-aryl-2-vinyloxazole, l'annulonine. Selon la même stratégie que celle permettant pour l'accès aux produits naturels 2,5-diaryloxazoles, mais en opérant une première étape de vinylation directe de la position 2, l'annulonine a été obtenue avec un rendement de 49% en quatre étapes de synthèse (schéma 175).

La seconde application a été centrée sur la préparation de sondes fluorescentes carboxylées analogues du diphényloxazole (DPO) et du 1,4-di-2-(5-phényloxazolyl)-benzène (POPOP), notamment utilisés en chimie de détection pour leurs propriétés de fluorescence et de scintillation très intéressantes. La nouvelle stratégie de synthèse repose sur l'arylation directe de 5-aryloxazole-4-carboxylate d'éthyle utilisant l'IMes comme ligand et le dioxane comme solvant qui conduit d'une part directement aux analogues DPO-4-carboxylates et d'autre part aux différents partenaires de couplage 5-aryl-2-chlorophényloxazole-4-carboxylates utilisés pour la réaction consécutive de préparation des POPOP-4-dicarboxylates en utilisant le Cy-JohnPhos comme ligand (schéma 177).

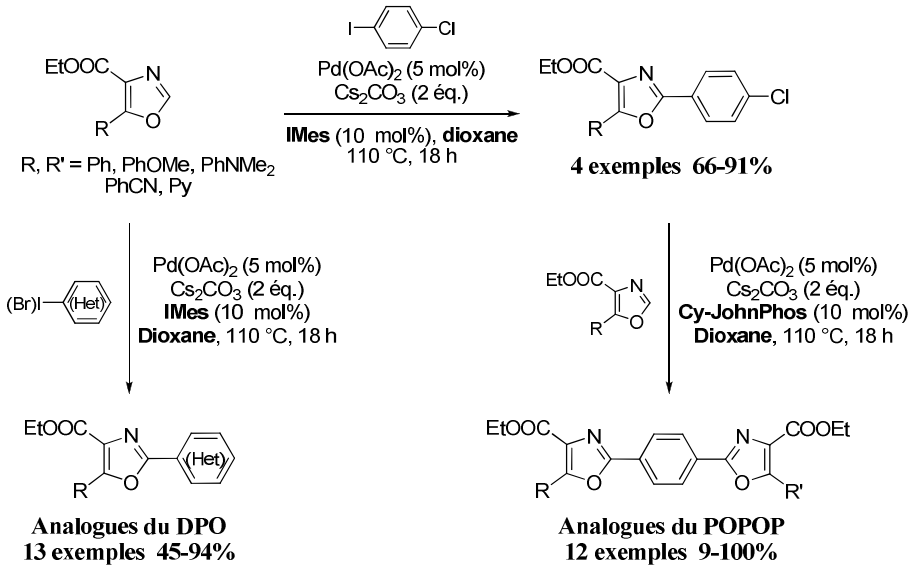


Schéma 177

Cette nouvelle méthodologie a permis la préparation d'une large gamme d'analogues du DPO-4-carboxylates et du POPOP-4-dicarboxylates possédant un système dit "push-pull". De plus, la fonction ester en position 4 des noyaux oxazoles constitue un site de modulation chimique permettant le greffage sur des polymères ou le marquage d'analytes de façon covalente. L'examen des propriétés physiques de fluorescence a permis d'identifier des analogues particulièrement intéressants rassemblés dans le schéma 178 qui possèdent des

valeurs de déplacement de Stokes nettement améliorées tout en conservant un très bon rendement quantique.

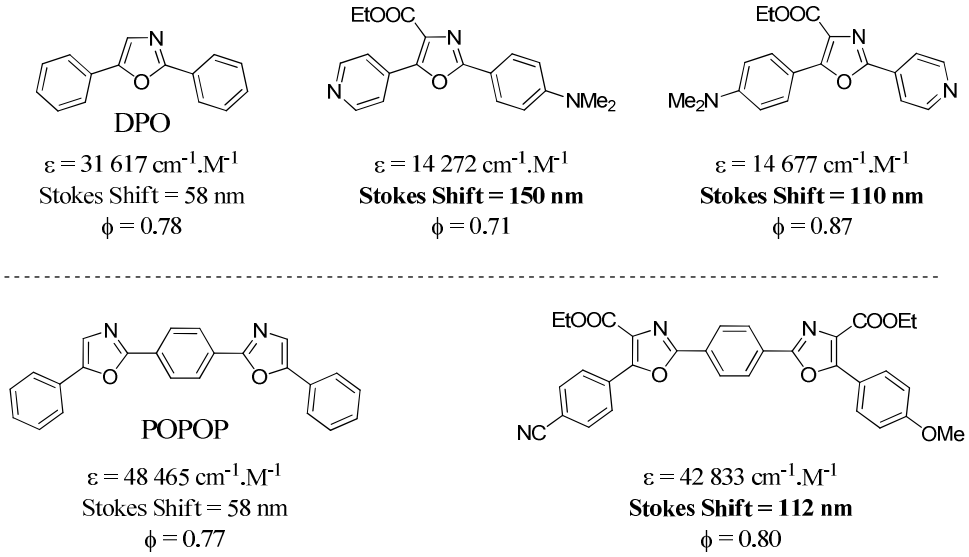


Schéma 178

- *La quatrième et dernière partie de ce travail a été consacrée à l'étude des processus d'activation mis en jeu dans les processus d'(hétéro)arylations directes pallado-catalysés en série oxazole-4-carboxylate.*

Une étude approfondie de la demande électronique et de l'influence de la force basique, mesurée par incorporation de deutérium, des processus de phénylation directe de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec l'iodure et le chlorure de phényle en utilisant les deux combinaisons ligand/solvant sélectionnées, CyJohnPhos/dioxane et P(*o*-tol)$_3$/toluène, ont été réalisées. Sur la base ces principaux critères relatifs aux quatre modes d'activation potentiels qui sont la substitution électrophile aromatique (S_EAr), la métallation-deprotonation concertée (CMD), la déprotonation-transmétallation et la carbopalladation de type Heck, cette étude a permis très clairement de distinguer deux modes d'activation principaux, la déprotonation-métallation *ortho*-dirigée ('ODM') et l'activation 'CMD', pour les processus d'arylations directes pallado-catalysés en présence d'une base en série oxazole-4-carboxylate.

Les deux principaux modèles de réactivité sont présentés dans le schéma 179 avec les critères suivants: d'une part, le mode d'activation 'ODM' est énergétiquement plus favorable que l'activation 'CMD' et cible la position 2 quelque soit la polarité du solvant en raison de l'effet *ortho*-directeur de l'atome d'azote. Ainsi, en présence de bases capables de déprotoner telles que le Cs_2CO_3, le DBU et le K_3PO_4, l'arylation a lieu en position 2. D'autre part, l'activation

'CMD' n'est réellement efficace qu'avec l'emploi d'une base carbonatée ou de pivaloate et cible sélectivement la position 5 dans le dioxane et spécifiquement la position 2 dans le toluène. En outre, ce mode d'activation est très sensible aux ions iodures et est très largement inhibé pour le relargeage de KI lors de l'utilisation de partenaires de couplage iodés et d'une base potassique lorsque le dioxane est utilisé comme solvant.

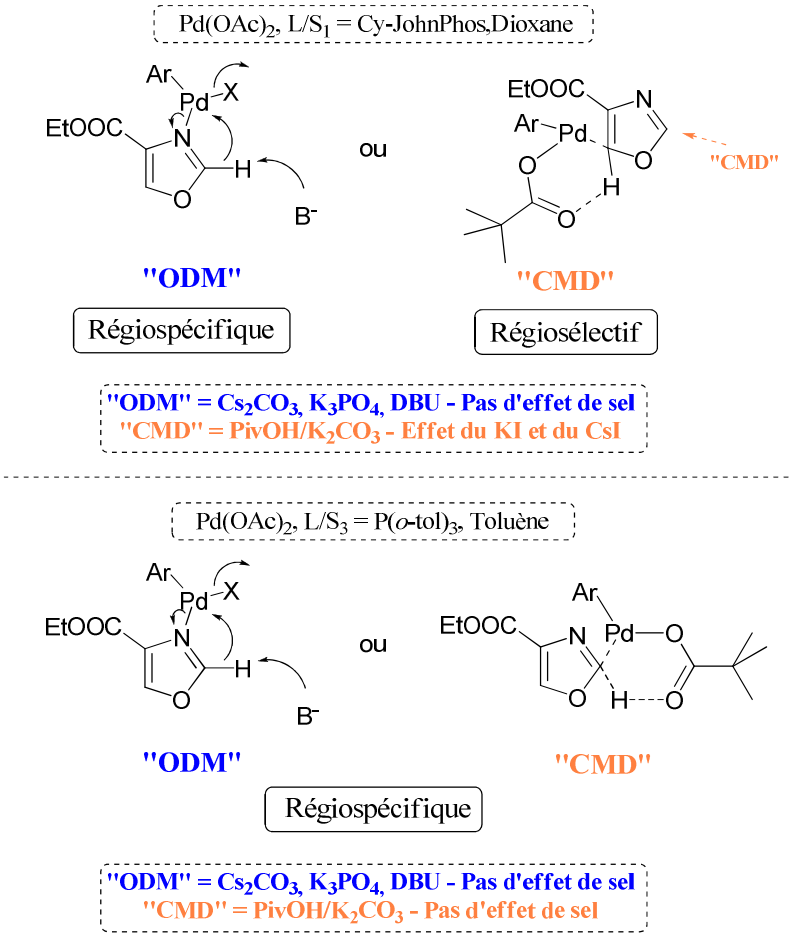


Schéma 179

Ce modèle de réactivité constitue une base de reflexion intéressante pour le développement de nouvelles conditions de couplage direct en fonction des objectifs fixés. Ainsi, la grande spécificité du mode d'activation 'ODM' pour la position 2 et l'association des deux nouveaux modes d'activation dans le toluène a révélé clairement la possibilité d'inversion des partenaires halogénés dans les deux procédures d'(hétéro)arylations directes régiosélectives de l'oxazole-4-carboxylate basées sur l'emploi de deux combinaisons P(*o*-tol)$_3$/toluène et Cy-JohnPhos/dioxane pour le couplage des dérivés chlorés et iodés respectivement (schéma 180).

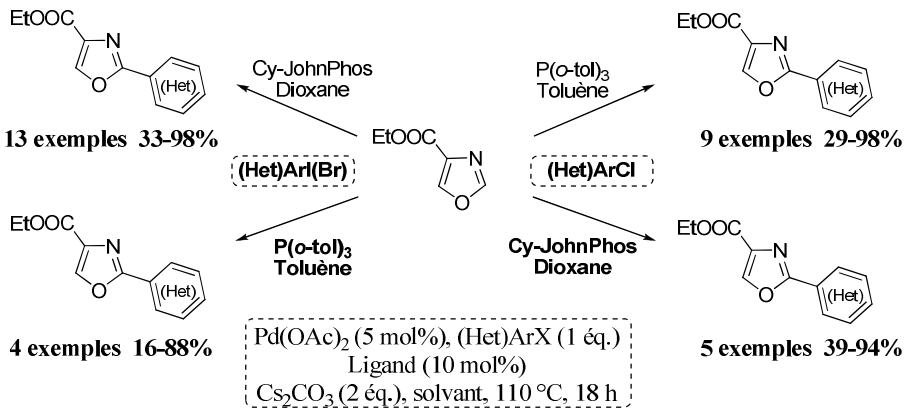


Schéma 180

Par ailleurs, une étude ciblée de l'influence de la base sur le processus de phénylation directe des dérivés 5-aryloxazole-4-carboxylates et 2-phényloxazole-4-carboxylate ont permis de proposer deux autres modèles de réactivité dans ces deux séries, présentés dans le schéma 181, qui sont parfaitement en accord avec celui de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle.

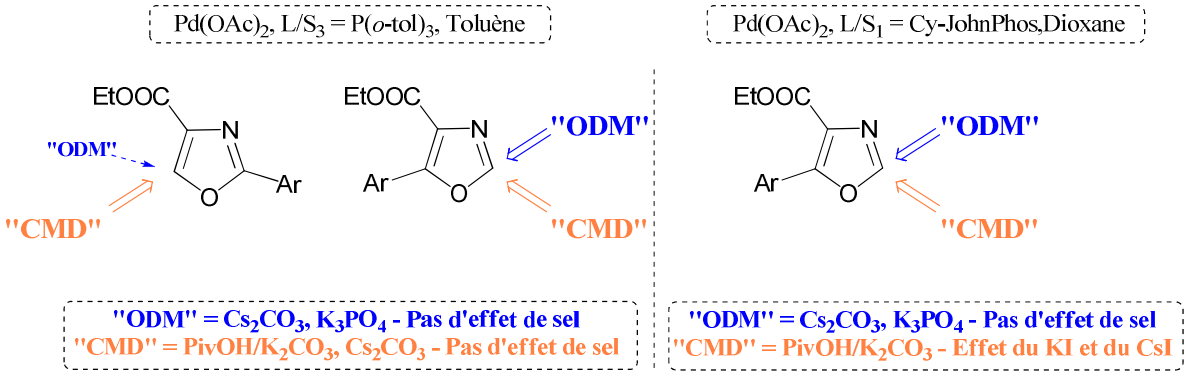


Schéma 181

Ainsi, l'activation 'ODM' et l'activation 'CMD' interviennent pour la phénylation directe des 5-aryloxazole-4-carboxylates et 2-phényloxazole-4-carboxylate. Par contre, l'activation 'CMD' intervient seule pour la phénylation directe du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle dans le toluène. Des améliorations éventuelles dans le dioxane restent à démontrer. En outre, l'examen d'arylation directe par activation 'CMD' dans le dioxane est actuellement envisagé.

Ces deux modèles sont en accord avec les observations initialement effectuées sur l'inefficacité des deux combinaisons P(*o*-tol)$_3$/toluène et Cy-JohnPhos/dioxane, pour le couplage respectif du chlorure et de l'iodure de phényle, lors de la phénylation directe du 2-phényloxazole-4-carboxylate d'éthyle, qui avaient servi de pivot pour l'établissement des procédures d'arylations et d'hétéroarylations régiosélectives en série oxazole-4-carboxylate.

Références

[1] (a) Jin, Z.; Li, Z.; Huang, R. *Nat. Prod. Rep*. **2002**, *19*, 454; (b) Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *60*, 11995; (c) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep*. **2003**, *20*, 584; (d) Wang, Y.; Janjc, J.; Kozmin, S. A. *Pure Appl. Chem*. **2005**, *77*, 1161; (e) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep*. **2005**, *22*, 196; (f) Marson, C. M.; Saadi, M. *Org. Biomol. Chem*. **2006**, *4*, 3892; (g) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep*. **2006**, *23*, 464; (h) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep*. **2009**, *26*, 382.

[2] Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep*. **1999**, *16*, 249.

[3] Nishida, A.; Fuwa, M.; Fujiwara, F., Nakahata, E., Furuno, A., Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 5983.

[4] Aguilar, E.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 2477.

[5] Deeley, J.; Pattenden, G. *Chem. Commun*. **2005**, 797.

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

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

[8] Martin, T. *Thèse de doctorat de Chimie Organique de l'INSA de Rouen*, **mars 2010**.

[9] Axelrod, B.; Belzile, J. R. *J. Org. Chem*. **1958**, *23*, 919.

[10] (a) Rudi, A.; Stein, Z.; Green, S; Goldberg, I.; Kashman, Y. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 2589; (b) Loughlin, W. A.; Muderawan, I. W; McCleary, M. A; Volter, K. E.; King, M. D. *Aust. J. Chem*. **1999**, *52*, 231.

[11] Ye, L.; Mosbach, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 2901.

[12] Clapham, B.; Sutherland, A. J. *Chem. Commun*. **2003**, 84.

[13] Smith, T. E.; Balskus, E. P. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1219.

[14] Panek, J. S.; Beresis, R. T. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 6496.

[15] (a) Shin-ya, K.; Wierzba, K.; Matsuo, K.-I.; Ohtani, T.; Yamada, Y.; Furihata, K.; Hayakawa, Y; Seto, H. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 1262; (b) Marson, C. M.; Saadi, M. *Org. Biomol. Chem*. **2006**, *4*, 3892.

[16] Gomez, D.; Paterski, R.; Lemarteleur, T.; Shin-ya, K.; Mergny, J.-L. Riou, J.-F. *J. Biol. Chem*. **2004**, *279*, 41487.

[17] Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider et Jack W. Szostak prix Nobel de médecine 2009; Blackburn, E. H.; Greider, C. W.; Szostak, J. W. *Nat. Med*. **2006**, *12*, 1133.

[18] (a) Moody, C. J.; Doyle, K. J.; Elliot, M. C.; Mowlem, T. J. *Pure & Appl. Chem*. **1994**, *66*, 2107; (b) Jeong, S.; Chen, X., Harran, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8640; (c) Lachia, M.; Moody, C. J. *Nat. Prod. Rep*. **2008**, *25*, 227.

[19] Cruz-Monserrate, Z.; Vervoort, H. C.; Bai, R.; Newman, D. J.; Howell, S. B.; Los, G.; Mullaney, J. T.; Williams, M. D.; Pettit, G. R.; Fenical, W.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol*. **2003**, *63*, 1273.

[20] Palmer, D. C.; Venkatraman, S. *Oxazoles: Synthesis, Reactivity and Spectroscopy Part A*, Wiley, Hoboken, **2003**.

[21] (a) Robinson, R. *J. Chem. Soc*. **1909**, *95*, 2167; (b) Gabriel, S. *Chem. Ber*. **1910**, *43*, 134; (c) Gabriel, S. *Chem. Ber*. **1910**, *43*, 1283.

[22] Brossi, A.; Wenis, E. *J. Heterocycl. Chem*. **1965**, *2*, 310.

[23] (a) Litak, P. T.; Kauffman, J. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 457; (b) Reck, S.; Friedrichsen, W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7680.

[24] (a) Parsons, R. L.; Heathcock, C. H. *Synlett* **1996**, 1168; (b) Nakahara, Y.; Fujita, A.; Beppu, K.; Ogawa, T.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6465.

[25] Jacobi, P. A.; Kaczmarek, C. S. R.; Udodong, U. E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5475.

[26] Brunner, H.; Olschewski, G.; Nuber, B. *Synthesis* **1999**, 429.

[27] Lipshutz, B. H.; Huff, B. E.; McCarthy, K. E.; Mukkarram, S. M. J.; Siahann, T. J.; Vaccaro, W. D.; Webb, H.; Falick, A. M.; Miller, T. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1990**, *112*, 7032.

[28] Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 3409.

[29] Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 3604.

[30] Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 6517.

[31] Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 5840.

[32] (a) Bagley, M. C.; Buck, R. T.; Hind, S. L.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *1*, 591; (b) Shi, B.; Blake, A. J.; Campbell, I. B.; Judkins, B. D.; Moody, C. J. *Chem. Commun*. **2009**, 3291.

[33] (a) Connell, R.; Scavo, F.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 5559; (b) Connell, R. D.; Tebbe, M.; Gangloff, A. R.; Helquist, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5445.

[34] (a) Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem*. **1973**, *38*, 26; (b) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975.

[35] Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 1165.

[36] (a) Barrish, J. C.; Singh, J.; Spergel, S. H., Han, W.-C.; Kissick, T. P.; Kronenthal, D. R.; Mueller, R. H. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 4494; (b) Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y.-G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 331.

[37] Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924.

[38] Liu, P.; Celatka, C. A.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 5445.

[39] Panek, J. S; Beresis, R. T. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 6496.

[40] Liu, P.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1235.

[41] Lee, J. C.; Hong, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8959.

[42] (a) Schöllkopf , U.; Gerhart, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 805; (b) Van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett*. **1972**, *23*, 2369.

[43] Webb, M. R.; Addie, M. S.; Crawford, C. M.; Dale, J. W.; Franci, X.; Pizzonero, M.; Donald, C.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4778.

[44] Bull, J. A.; Balskus, E. P.; Hora, R. A. J.; Langner, M.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 6714.

[45] Schröder, R.; Schöllkopf , U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533.

[46] Shafer, C. M.; Molinski, T. F. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1167.

[47] Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 2560.

[48] Schulte, K.; Reisch, J.; Sommer, M. *Arch. Pharm*. **1966**, *299*, 107.

[49] (a) Bogentoft, C.; Ericsson, O.; Stenberg, P.; Danielson, B. *Tetrahedron Lett*. **1969**, 4745; (b) Nillson, B. M.; Hacksell, U. *J. Heterocycl. Chem*. **1989**, *26*, 269.

[50] (a) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Cascia, L.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett*. **2001**, *3*, 2501; (b) Kumar, M. P.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 4951.

[51] Milton, M. D.; Inada, Y.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Chem. Commun*. **2004**, 2712.

[52] Coqueron, P.-Y.; Didier, C.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1411.

[53] Pan, Y.-M.; Zheng, F.-J.; Lin, H.-X.; Zhan, Z.-P. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 3148.

[54] (a) Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Advances in Heterocyclic Chemistry: Electrophilic Substitution of Heterocycles Quantitative Aspects*, Academic Press, vol. 47, **1990**; (b) Paras, N. A.; MacMillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 4370; (c) Katritzky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Majumder, S.; Akhmedova, R. G.; Akhmedov, N. G.; Vakulenko, A. V. *Arkivoc* **2005**, *(iii)*, 179; (d) Saracoglu, N. *Top. Heterocycl. Chem*. **2007**, *11*, 1; (e) Katritzky, A. R.; Kim, M. S.; Fedoseyenko, D.; Widyan, K.; Siskin, M.; Francisco, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1111.

[55] (a) Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Prokhorov, A. M.; Ustinova, M. M.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Aleksandrov, G. G.; König, B. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 869; (b) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun*. **2007**, *17*, 249; (c) Andersson, H.; Almquist, F.; Olsson, R. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1335.

[56] (a) Zifcsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991; (b) Kotschy, A.; Timári, G. *Heterocycles from transition metal catalysis*, Springer, Netherlands, p. 97, **2005**.

[57] (a) Marsais, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2009; (b) Snieckus, V. *Chem. Rev*. **1990**, *90*, 879; (c) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry, vol. 23, **2002**; (d) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255; (e) Schlosser, M.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161.

[58] (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 4302; (b) Ila, H.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Chem. Lett*. **2006**, *35*, 2.

[59] (a) Gros, P.; Younès-Millot, C.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 303; (b) Bonneau, A.-L.; Robert, N.; Hoarau, C.; Baudoin, O.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem*. **2007**, *5*, 175; (c) Robert, N.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Célanire, S.; Marsais, F. *Arkivoc*, **2008**, *(vii)*, 92.

[60] (a) De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.,Wiley-VCH, **2004**; (b) Schnürch, M.; Flasik, R.; Khan, A. F.; Spina, M.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 3283.

[61] (a) Marsais, F.; Breant, P.; Ginguene, A.; Queguiner, G. *J. Organomet. Chem*. **1981**, *216*, 139; (b) Robert, N.; Bonneau, A.-L.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 6071.

[62] Alessi, M.; Larkin, A. L.; Ogilvie, K. A.; Green, L. A.; Lai, S.; Lopez, S.; Snieckus, V. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 1588.

[63] (a) Doudouh, A.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Woltermann, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6166; (b) Doudouh, A.; Woltermann, C.; Gros, P. C. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 4978.

[64] Exemples d'utilisation de magnésiates: (a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481; (b) Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6697; (c) Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7873; (d) Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4779.

[65] Exemples d'utilisation de zincates: (a) Uchiyama, M.; Miyoshi, T.; Kajihara, Y.; Sakamoto, T.; Otani, Y.; Ohwada, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 8514; (b) Seggio, A.; Lannou, M.-I.; Chevallier, F.; Nobuto, D.; Uchiyama, M.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9982; (c) L'Hergoual'ch, J.-M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 177.

[66] Exemples d'utilisation de cadmates: (a) L'Hergoual'ch, J.-M.; Bentabed-Ababsa, G.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Uchiyama, M.; Derbour, A.; Mongin, F. *Chem. Commun*. **2008**, 5375; (b) Bentabed-Ababsa, G.; Blanco, F.; Derdour, A.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéginer, G.; Ballesteros, R.; Abarca, B. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 163.

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

[68] (a) Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett*. **1967**, *12*, 1119; (b) Fujiwara, Y.; Asano, R.; Moritani, I.; Teranishi, S. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 1681; (c) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res*. **2001**, *34*, 633.

[69] Lewis, L. N.; Smith, J. F. *J. Am. Chem. Soc*. **1986**, *108*, 2728.

[70] (a) Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull*. **1989**, *37*, 1477; (b) Aoyagi,Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honna, R.; Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles*, **1992**, *33*, 257.

[71] (a) Dycker, G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1999**, *38*, 1698; (b) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev*. **2002**, *102*, 1731; (c) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507; (d) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal*. **2003**, *345*, 1077; (e) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Pham, Q.-N.; Lazareva, A. *Synlett* **2006**, *20*, 3382; (f) Stuart, D. R.; Fagnou,

K. *Science* **2007**, *316*, 1172; (g) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 5318; (h) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 5094.

[72] (a) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun*. **2006**, 1253; (b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35; (c) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 174; (d) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev*. **2007**, *36*, 1173; (e) Daugulis, O.; Do, H-Q.; Shabashov, D. *Acc. Res. Chem*. **2009**, *45*, 1074; (f) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269; (g) McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev*. **2009**, *38*, 2447; (h) Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20.

[73] Pour un mécanisme de S_EAr: (a) Martín-Matute, B.; Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J*. **2001**, *7*, 2341; (b) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 8050.

[74] Pour un mécanisme de type Heck: (a) Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 301; (b) Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2923.

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

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

[77] (a) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 581; (b) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 10848; (c) Lafrance, M.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6015; (d) Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 1826.

[78] (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) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem*. **2008**, *12*, 774.

[79] (a) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, 129, 12404; (b) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, 130, 1128; (c) Do, H.-Q.; Kashif Khan, R. M.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, 130, 15185; (d) Sánchez, R. S.; Zhuralev, F. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 5824.

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

[81] (a) Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. **2001**, 2437; (b) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.

[82] (a) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc*. **1969**, *91*, 7166; (b) Fujiwara, Y.; Jia, C. *Pure Appl. Chem*. **2001**, *73*, 319; (c) Zhang, H.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 6144.

[83] (a) Jia, C.; Dongguo, P.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 7512; (b) Tan, K. L.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13964.

[84] (a) Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 4046; (b) Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 11904; (c) Brasche, G.; Garcìa-Fortanet, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2207; (d) Zhou, H.; Chung, W.-J.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Commun*. **2009**, 3472.

[85] (a) Chatani, N.; Fukuyama, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 493; (b) Shen, Z.; Khan, H. A.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 2916; (c) Ruan, J.; Saidi, O.; Iggo, J. A.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 10510; (d) Jia, X.; Zhang, S.; Wang, W.; Luo, F.; Cheng, J. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 3120.

[86] (a) Chen, X.; Li, J.-J.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 78; (b) Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 12901.

[87] Wan, X.; Ma, Z.; Li, B.; Zhang, K.; Cao, S.; Zhang, S.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 7416.

[88] (a) Desai, L. V.; Stowers, K. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 13285; (b) Kochi, T.; Urano, S.; Seki, H.; Mizushima, E.; Sato, M.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 2792.

[89] (a) Ishiyama,T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 390; (b) Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 14263.

[90] (a) Jia, C.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 2097; (b) Lu, W.; Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 2927; (c) Berman, A. M.; Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 14926; (d) Mutule, I.; Suna, E.; Olofsson, K.; Pelcman, B. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 7194.

[91] Pour des réactions de fonctionnalisation directe utilisant les nitrènes: (a) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 2905; (b) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 15378; (c) Davies, H. M. L.; Long, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 3518; (d) Davies, H. M. L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 6422; (e) Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 4641; (f) Liang, C.; Collet, F.; Robert-Peillard, F.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 343; (g) Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Chem. Commun*. **2009**, 5061.

[92] Pour des réactions de fonctionnalisation directe utilisant les carbènes: (a) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 2861; (b) Gauthier, D.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8542.

[93] (a) Terent'ev, P. B.; Lomakina, N. P. *Chem. Heterocycl. Comp*. **1976**, *12*, 483; (b) Lawson, J. P.; VanSant, K. A. *J. Heterocycl. Chem*. **1999**, *36*, 283; (c) Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 2905.

[94] Mekonnen, B.; Crank, G. *J. Heterocycl. Chem*. **1997**, *34*, 567.

[95] Patsenker, L. D.; Ermolenko, I. G.; Fedyunyaeva, I. A.; Popova, N. A.; Krasovitskii, B. M. *Chem. Heterocycl. Comp*. **2000**, *36*, 623.

[96] (a) Zificsak, C. A.; Hlasta, D. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8991; (b) Whitney, S. E.; Rickburn, B. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 3058; (c) Vedejs, E.; Luchetta, L. M. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 1011.

[97] Hodges, J. C.; Patt, W. C., Connolly, C. J. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 449.

[98] Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 3413.

[99] (a) Harn, N. K.; Gramer, C. J.; Anderson, B. A. *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 9453; (b) Anderson, B. A.; Becke, L. M.; Booher, R. N.; Flaugh, M. E.; Harn, N. K.; Kress, T. J.; Varie, D. L.; Wepsiec, J. P. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 8634; (c) Reeder, M. R.; Gleaves, H. E., Hoover, S. A.; Imbordino, R. J.; Pangborn, J. J. *Org. Process Res. Dev*. **2003**, *7*, 696.

[100] (a) Collins, I.; Castro, J. L. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 4069; (b) Collins, I.; Castro, J. L.; Street, L. J. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 781; (c) Boger, D. L.; Miyauchi, H.; Du, W.; Hardouin, C.; Fecik, R. A.; Cheng, H.; Hwang, I.; Hedrick, M. P.; Leung, D.; Acevedo, O.; Guimarães, C. R. W.; Jorgensen, W. L.; Cravatt, B. F. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 1849.

[101] Vedejs, E.; Monahan, D. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 5192.

[102] Pippel, D. J.; Mapes, C. M.; Mani, N. S. *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 5828.

[103] Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bishoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 5190.

[104] Proudfoot, J. R.; Hargrave, K. D.; Kapadia, S. R.; Patel, U. R.; Grozinger, K. G.; McNeil, D. W.; Cullen, E.; Cardozo, M.; Tong, L.; Kelly, T. A.; Rose, J.; David, E.; Mauldin, S. C.; Fuchs, V. U.; Vitous, J.; Hoermann, M.; Klunder, J. M.; Raghavan, P.; Skiles, J. W.; Mui, P.; Richman, D. D.; Sullivan, J. L.; Shih, C.-K.; Grob, P. M.; Adams, J. *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 4830.

[105] Kuo, G.-H.; Wang, A.; Emanuel, S.; DeAngelis, A.; Zhang, R.; Connolly, P. J.; Murray, W.V.; Gruninger, R. H.; Sechler, J.; Fuentes-Pesquera, A.; Johnson, D.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L.; Chen, X. *J. Med. Chem*. **2005**, *48*, 1886.

[106] Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1998**, *71*, 467.

[107] Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970.

[108] Derridj, F.; Djebbar, S.; Benali-Baitich, O.; Doucet, H. *J. Organomet. Chem*. **2008**, *693*, 135.

[109] Nandurkar, N. S.; Bhanushali, M. J.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 1045.

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

[111] Besselièvre, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S.; Piguel, S. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 3278.

[112] Flegeau, E. F.; Popkin, M. E.; Greaney, M. F. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2717.

[113] (a) Turner, G. L.; Morris, J. A.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 7996; (b) Ohnmacht, S. A.; Mamone, P.; Culshaw, A. J.; Greaney, M. F. *Chem. Commun*. **2008**, *10*, 1241.

[114] Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 1737.

[115] Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J.; Miura, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3273.

[116] Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201.

[117] Besselièvre, F.; Lebrequier, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Piguel, S. *Synthesis* **2009**, 3511.

[118] Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 2911.

[119] Yokooji, A.; Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5685.

[120] (a) Besselièvre, F.; Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029; (b) Besselièvre, F.; Piguel, S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 9553.

[121] Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 8573.

[123] (a) Požgan, F.; Roger, J.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 404; (b) Roger, J.; Požgan, F.; Doucet, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1179; (c) Roger, J.; Požgan, F.; Doucet, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 425; (d) Roger, J.; Doucet, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9772; (e) Fall, Y.; Doucet, H.; Santelli, M. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 153; (f) Roger, J.; Verrier, C.; Le Goff, R.; Hoarau, C.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 951; (g) Dong, J. J.; Roger, J.; Požgan, F.; Doucet, H. *Green Chem*. **2009**, *11*, 1832.

[124] (a) Sakakura, T.; Kohno, K. *Chem Commun*. **2009**, 1312; (b) Tundo, P.; Selva, M. *Acc. Chem. Res*. **2002**, *35*, 706; (c) Miao, X.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 813; (d) Arockiam, P.; Poirier, V.; Fiscmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Green Chem*. **2009**, *11*, 1871.

[125] (a) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T. H.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1995**, *34*, 1844; (b) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1995**, *34*, 1848; (c) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J*. **1997**, *3*, 1357; (d) Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Preysing, D. V.; Schneider, S. K. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 229.

[126] Fujiwara, Y.; Maruyama, O.; Yoshidomi, M.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 851.

[127] (a) Jia, C.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 2097.

[128] Boele, M. D. K.; van 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.

[129] Zhao, J.; Huang, L.; Cheng, K.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 2758.

[130] (a) Yokota, T.; Tani, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 1476; (b) Aouf, C.; Thiery, E.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 4096.

[131] Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528.

[132] Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.

[133] (a) Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 7516; (b) Jia, C.; Lu, W.; Oyamada, J.; Kitamura, T.; Matsuda, K.; Irie, M.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem*. **2000**, *122*, 7252.

[134] Tan, K. L.; Vasudevan, A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A.; Souers, A. J. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 2131.

[135] Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem*. **2003**, 3485.

[136] Mukai, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 6410.

[137] Zaitsev, V. G.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 4156.

[138] Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2008**, 2537.

[139] Gottumukkala, A. L.; Derridj, F.; Djebbar, S.; Doucet, H. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 2926.

[140] Rodriguez, A.; Fennessy, R. V.; Moran, W. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3942.

[141] (a) Lewis, J. C.; Wiedemann, S. H.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 35; (b) Ackermann, L. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3123.

[142] Matsuura, Y.; Tamura, M.; Kochi, T.; Sato, M.; Chatani, N.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 9858.

[143] (a) Tremont, S. J.; Rahman, H. U. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 5759; (b) McCallum, J. S.; Gasdaska, J. R.; Liebeskind, L. S.; Tremont, S. J. *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 4085.

[144] Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 674.

[145] (a) Catellani, M.; Fagnola, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1994**, *33*, 2421; (b) Catellani, M.; Cugini, F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6595; (c) Catellani, M.; Motti, E.; Minari, M. *Chem. Commun*. **2000**, 157; (d) Catellani, M. *Synlett* **2003**, 298; (e) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N. *Acc. Chem. Res*. **2008**, *41*, 1512.

[146] Zhang, Y.-H.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 6097.

[147] Yue, W.; Li, Y.; Jiang, W.; Zhen, Y.; Wang, Z. *Org. Lett*. **2009**, 11, 5430.

[148] Ackermann, L.; Novák, P.; Vicente, R.; Hofmann, N. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 6045.

[149] Song, Z. Z.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 33.

[150] (a) Mariampillai, B.; Alliot, J.; Li, M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 15372; (b) Hulcoop, D. G.; Lautens, M. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1761; (c) Martins, A.; Lautens, M. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 5095; (d) Rudolph, A.; Rackelmann, N.; Turcotte-Savard, M.-O.; Lautens, M. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 289.

[151] Hwang, S. J.; Cho, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 16158.

[152] Ackermann, L.; Novák, P. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 4966.

[153] Lapointe, D.; Fagnou, K. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 4160.

[154] Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 12084.

[155] Ma, S.; Yu, S.; Peng, Z.; Guo, H. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 9865.

[156] (a) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Soc. Chem*. **1972**, *94*, 4370; (b) Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 6456; (c) Brown, H. C.; Subrahmanyam, C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Bowman, D. H.; Misumi, S.; Unni, M. K.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 6068.

[157] Prakash, J.; Roy, S. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 7861.

[158] (a) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1569; (b) Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 11856; (c) Leblanc, M.; Fagnou, K. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2849; (d) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 5207; (e) Blaszykowski, C.; Aktoudianakis, E.; Bressy, C.; Alberico, D.; Lautens, M. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2043;(f) Lafrance, M.; Blaquiere, N.; Fagnou, K. *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, 811; (g) Takada, S.; Abe, H.; Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 396; (h) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 179.

[159] Burke, B.; Parkins, H.; Talbot, A. M. *Heterocycles* **1979**, *12*, 349.

[160] (a) Domínguez, X. A.; de la Fuente, G.; González, A. G.; Reina, M.; Timón, I. *Heterocycles* **1988**, *27*, 35; (b) Rastogi, N.; Abaul, J.; Seng Goh, K.; Devallois, A.; Philogène, E.; Bourgeois, P. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. **1998**, *20*, 267.

[161] Giddens, A. C.; Boshoff, H. I. M.; Franzblau, S. G.; Barry, C. E.; Copp, B. R. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 7355.

[162] Radspieler, A.; Liebscher, J. *Synthesis* **2001**, 745.

[163] Handy, S. T.; Sabatini, J. J.; Zhang, Y.; Vulfova, I. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 5057.

[164] Curran, T. P.; Keaney, M. T. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 9068.

[165] Motekaitis, R. J.; Heinert, D. H.; Martell, A. E. *J. Org. Chem*. **1970**, *35*, 2504.

[166] Karimoto, R. S.; Axelrod, B.; Wolinsky, J.; Schall, E. D. *Tetrahedron Lett*. **1962**, 83.

[167] Doyle, M. P.; Buhro, W. E.; Davidson, J. G.; Elliott, R. C.; Hoekstra, J. W.; Oppenhuizen, M. *J. Org. Chem*. **1980**, *45*, 3657.

[168] Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2255.

[169] (a) Melnick, R. L.; Haspel, H. C.; Goldenberg, M.; Greenbaum, L. M.; Weinstein, S. *Biophys. J*. **1981**, *34*, 499; (b) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev*. **1997**, *97*, 1515; (c) Epand, R. M.; Kraayenhof, R. *Chem. Phys. Lipids* **1999**, *101*, 57; (d) Rurack, K.; Resh-Genger, U. *Chem. Soc. Rev*. **2002**, *31*, 116; (e) Wang, F.; Tan, W. B.; Zhang, Y.; Fan, X.; Wang, M. *Nanotechnology* **2006**, *17*, R1; (f) Finney, N. S. *Curr. Opin. Chem. Biol*. **2006**, *10*,

238; (g) Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *Chem. Rev*. **2010**, asap.

[170] Fiet, J.; Boudou, P.; Aubin, P.; Burthier, J.M.; Villette, J. M.; Galons, H.; Morineau, G.; Micoud, C. I.; Kabani, A. E.; Soliman, H.; Julien, R.; Vexiau, P. *Immunoanal. Biol. Spéc*. **1991**, *30*, 47.

[171] Lanz, E.; Gregor, M.; Slavik, J.; Kotyk, A. *J. Fluoresc*. **1997**, *7*, 317.

[172] Zorov, D. B.; Kobrinsky, E.; Juhaszova, M.; Sollott, S. J. *Circ. Res*. **2004**, *95*, 239.

[173] Valeur, B. Molecular fluorescence: principles and application, Ed. Wiley-VCH, **2001**.

[174] de Dreuille O.; Maszelin P.; Foehrenbach H.; Bonardel G.; Gaillard J. F. *Encycl. Méd. Chir., Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie*, 35-310-A-10, **2002**, 22.

[175] (a) Skinner, M. K.; Griswold, M. D. *Biochem. J*. **1983**, *209*, 281; (b) Vincze, Á.; Solymosi, J.; Kása, I.; Safrany, Á. *Radiat. Phys. Chem*. **2007**, *76*, 1395; (c) KrishnaMurthy, N. V.; Bhudevi, R. R. *J. Fluoresc*. **2008**, *18*, 29.

[176] (a) Doroshenko, A. O.; Baumer, V. N.; Kirichenko. A. V.; Shershukov, V. M.; Tolmachev, A. V. *Chem. Heterocyl. Compds* **1997**, *33*, 1341; (b) Marigoudar, P.; Lagare, M. T.; Mallikarjuna, N. N.; Aminabhavi, T. M. *J. Appl. Polym. Sci*. **2004**, *93*, 1157; (c) Vasil'eva, I. A.; Nurmukhametov, R. N.; Kiseleva, N. A. *Opt. Spectrosc*. **2005**, *98*, 753.

[177] Adadurov, A. F.; Zhmurin, P. N.; Lebedev, V. N.; Titskaya, V. D. *Nucl. Instr. and Methods Phys. Res. A* **2006**, *566*, 286.

[178] (a) Britvich, G. I.; Vasil'chenko, V. G.; Lapshin, V. G.; Solov'ev, A. S. *Instrum. Exp. Tech*. **2000**, 42; (b) Megelski, S.; Lieb, A.; Pauchard, M.; Dreschler, A.; Glaus, S.; Debus, C.; Meixner, A. J.; Calzaferri, G. *J. Phys. Chem. B* **2001**, **105**, 25; (c) Britvich, G. I.; Vasil'chenko, Kirichenko, V. N.; Kuptov, S. I.; V. G.; Lapshin, V. G.; Soldatov, A. P; Solov'ev, A. S.; Rykalin, V. I.; Chernichenko, S. K.; Shein, I. V. *Instrum. Exp. Tech*. **2002**, 66; (d) Zhu, D.; Luo, F.; Zhao, H.; Zhou, W. *J. Phys.: Conference Series* **2006**, *28*, 110.

[179] Zehnder, A. J. B.; Huser, B.; Brock, T. D. *Appl. Environ. Microbiol*. **1979**, *37*, 897.

[180] Chah, B.; Zikovsky, L. *Revue des sciences de l'eau* **1990**, *3*, 343.

[181] (a) Culliford, S. J.; McCauley, P.; Sutherland, A. J.; McCairn, M.; Sutherland, J.; Blackburn, J.; Kozlowski, R. Z. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **2002**, *296*, 857; (b) McCairn, M. C.; Culliford, S. J.; Kozlowski, R. Z.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 2163.

[182] (a) Haupt, K.; Mosbach, K. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 2495; (b) Ye, L.; Mosbach, K. *J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem.* **2001**, *41*, 107; (c) Ye, L.; Surugiu, I.; Haupt, K. *Anal. Chem*. **2002**, *74*, 959; (d) Ye, L.; Mosbach, K. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc*. **2002**, *723*, M3.1.1; (e) Ye, L. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc*. **2004**, *787*, G7.3.1; (f) Ye, L.; Haupt, K. *Anal. Bioanal. Chem*. **2004**, *378*, 1887.

[183] (a) Clapham, B.; Richards, A. J.; Wood, M. L.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 9061; (b) Clapham, B.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 2253; (c) Clapham, B.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 2257; (d) McCairn, M. C.; Sutherland, A. J. *Chem. Commun*. **2004**, 296.

[184] (a) Diwu, Z.; Chen, C.-S.; Zhang, C.; Klaubert, D. H.; Haugland, R. P. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 411; (b) Diwu, Z.; Zhang, C.; Klaubert, D. H.; Haugland, R. P. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2000**, *131*, 95; (c) Zhu, Q.; Yoon, H.-S.; Parikh, P. B.; Chang, Y.-T.; Yao, S. Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5083; (d) Charier, S.; Ruel, O.; Baudin, J.-B.; Alcor, D.; Allemand, J.-F.; Meglio, A.; Jullien, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4785.

[185] Min, J.; Lee, J. W.; Ahn, Y.-H.; Chang, Y.-T. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1079.

[186] Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Ferraccioli, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153.

[187] Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.

[188] (a) Gozzi, C.; Lavenot, L.; Ilg, K.; Penalva, V.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867; (b) Lavenot, L.; Gozzi, C.; Ilg, K.; Orlova, I.; Penalva, V.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 49.

[189] Putey, A.; Joucla, L.; Picot, L.; Besson, T.; Joseph, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 867.

[190] Echavarren, A. M.; Gómez-Lor, B.; González, J. J.; de Fructos, Ó. *Synlett* **2003**, 585.

[191] (a) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3111; (b) Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K.; Kawamoto, M.; Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1700.

[192] Zhuralev, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2929.

[193] Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186.

[194] Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298.

[195] (a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754; (b) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.

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

[197] (a) Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerrner, R. S.; Javadi, G. J.; Cai, D.; Larsen, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835; (b) Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159.

[198] (a) Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856; (b) Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569; (c) Bowie, A. L.; Hughes, C. C.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5207.

[199] Lu, J.; Tan, X.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7768.

[200] (a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754; (b) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496; (c) Chiong, H. A.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449.

[201] Priego, J.; Gutiérrez, S.; Ferrito, R.; Broughton, H. B. *Synlett* **2007**, 2957.

Experimental procedures

General Methods

Chromatography

Thin layer chromatography

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

Flash column chromatography

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

Solvent and diverse reagents

Tetrahydrofuran (THF) and dioxane were distilled from benzophenone/sodium and used immediately. Toluene, DMF and triethylamine were distilled on CaH_2. Commercially available halo(hetero)arenes, 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (Cy-JohnPhos Buchwald's ligand) and 1,3-bis-(mesitylimidazolyl)carbene (IMes) were used without further purification.

Melting points

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

Nuclear Magnetic Resonance

NMR spectra ^{1}H and ^{13}C were recorded in $CDCl_3$ or DMSO-d_6 with a Brucker Avance 300 at 300 MHz and 75 MHz respectively. The chemical shifts, δ, are reported in ppm relative to the residual solvent ($CHCl_3$ or DMSO). The coupling constants, *J*, are given in Hz.

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

Infrared Spectrometry

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

Elementary analysis

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

UV-visible and fluorescence spectroscopy

UV-Visible spectra were obtained on a Varian Carry 50 scan spectrometer.

Fluorescence spectroscopic studies were performed in a semi-micro fluorescence cell (Hellma®, 104FQS, 10 × 4 mm, 1400 μL) with a Varian Carry Eclipse spectrometer.

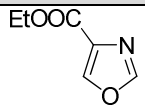
General procedure A: direct functionalization of ethyl oxazole-4-carboxylate derivatives

The direct functionalization reactions were carried out in a sealed tube at 110 °C for 18 h under argon. A solution of ethyl oxazole-4-carboxylate derivative (0.35 mmol) was allowed to react with halide derivates (0.35-0.7 mmol) with palladium acetate (0.017-0.034 mmol) and cesium carbonate (231 mg, 0.7 mmol) in the appropriate solvent (1 mL) and ligand (0.035-0.07 mmol). After filtration on Celite and concentration under *vacuo*, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of EtOAc-Petroleum Ether as eluent to give the ethyl oxazole-4-carboxylate derivatives. The following detailed procedures are given using optimized experimental conditions.

General procedure B: Synthesis of 5-aryloxazole-4-carboxylates

A solution of ethyl isocyanoacetate (1.5 g, 13 mmol) in dry THF (8 mL) was added dropwise to a stirred ice-cooled solution of potassium *tert*-butoxyde (1.5 g, 13 mmol) in dry THF (15 mL) under argon. After that, a solution of acyl chloride (13 mmol) in THF (6 mL) was added dropwise to the mixture at T < 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature during 1 h. Next, an aqueous solution of acetic acid (0.4 mL, 6.5 mmol) was added and the mixture was extracted with Et_2O. The combined organic extract was dried ($MgSO_4$), concentrated in *vacuo* and the crude product was purified on flash chromatography to afford 5-aryloxazole-4-carboxylates.

Chapitre I: Study of regioselective direct arylation and heteroarylation reactions pallado-catalyzed of ethyl oxazole-4-carboxylate and ethyl 2-(hetero)aryloxazole-4-carboxylate

Ethyl oxazole-4-carboxylate	**1**
$C_6H_7NO_3$ M = 141.1 g.mol^{-1}	

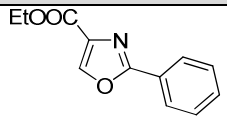
1,1'-Carbonyldiimidazole (10 g, 61.7 mmol) was added by small portions to a solution of formic acid (2.3 mL, 61.7 mmol) in THF (40 mL) and the mixture was stirred 30 min at room temperature under nitrogen. After that, solution of ethyl isocyanoacetate (6.7 mL, 61.7 mmol) and triethylamine (17.2 mL, 121.3 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for additional 1 h. The solution was refluxed for 24 h, and concentrated *in vacuo*. Then, water (50 mL) was added and the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (3 × 30 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and solvent was evaporated. The crude product was purified on silica gel (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.34) to obtain a yellow solid which was recristallized in cyclohexane, afforded ethyl oxazole-4-carboxylate **1** (61%) as white powder (mp < 50 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37 (t, 3H, J = 7.02 Hz), 4.38 (q, 2H, J = 7.02 Hz), 7.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 61.4, 133.4, 144.1, 151.4, 161.1.

IR (KBr) ν 3158, 3121, 2994, 1729, 1564, 1518, 1316, 1173, 777, 651 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_6H_7NO_3$ (141.1): C, 51.06; H, 5.00; N, 9.93. Found: C, 51.13; H, 4.95; N, 9.89.

Ethyl 2-phenyloxazole-4-carboxylate	**2**
$C_{12}H_{11}NO_3$ M = 217.2 g.mol^{-1}	

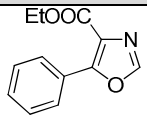
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 4-chlorobenzene (36 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.42) afforded **2** (79%) as a white solid (mp = 66-67 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ =1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.44 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.46-7.48 (m, 3H), 8.10-8.13 (m, 2H), 8.27 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.3, 126.4, 126.9, 128.8, 131.2, 134.7, 143.7, 161.4, 162.5.

IR (KBr) ν 3136, 3080, 2962, 2900, 1727, 1610, 1563 cm$^{-1.}$

Anal. Calcd for $C_{12}H_{11}NO_3$ (217.2): C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45. Found: C, 66.54; H, 5.35; N, 6.38.

Ethyl 5-phenyloxazole-4-carboxylate	**3**
$C_{12}H_{11}NO_3$ M = 217.2 g.mol^{-1}	

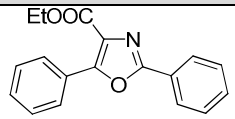
According to the general procedure B using benzoyl chloride (1.5 mL, 13 mmol). Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.35) afforded **3** (82%) as a white solid (mp < 50 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.39 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.41 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.45-7.47 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 61.5, 126.7, 126.8, 128.5, 130.5, 149.1, 155.6, 162.0.

IR (KBr) ν 3109, 2977, 1719, 1583, 1495, 1370, 1226, 1189, 1066, 762, 686, 643 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{11}NO_3$ (217.2): C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45. Found: C, 66.27; H, 5.04; N, 6.58.

Ethyl 2,5-diphenyloxazole-4-carboxylate	***4***
$C_{18}H_{15}NO_3$ M = 293.3 g.mol^{-1}	

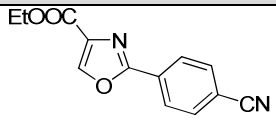
According to the general procedure A using **2** (76 mg, 0.35 mmol) with iodobenzene (76 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.42) afforded **4** (96%) as a white solid (mp = 86-87 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.43 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 4.47 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 7.48-7.50 (m, 6H), 8.10-8.17 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 61.6, 126.4, 127.0, 127.2, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 130.4, 131.2, 155.2, 159.9, 162.4.

IR (KBr) ν 2975, 2950, 2926, 1716, 1585 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{15}NO_3$ (293.3): C, 73.71; H, 5.15; N, 4.78. Found: C, 73.85; H, 5.11; N, 4.52.

Ethyl 2-(4-cyanophenyl)oxazole-4-carboxylate	***5***
$C_{13}H_{10}N_2O_3$ M = 242.2 g.mol^{-1}	

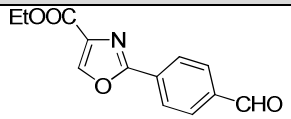
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 4-chlorobenzonitrile (49 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.34) afforded **5** (85%) as a white solid (mp = 123-124 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.43 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.22 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.32 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 62.3, 114.0, 115.0, 118.0, 127.5, 129.0, 130.6, 132.3, 132.8, 144.6, 153.6, 161.6.

IR (KBr) ν 3100, 2230, 1717, 1654, 1572, 1551 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{10}N_2O_3$ (242.2): C, 64.46; H, 4.16; N, 11.56. Found: C, 64.63; H, 4.10; N, 11.54.

Ethyl 2-(4-formylphenyl)oxazole-4-carboxylate	**6**
$C_{13}H_{11}NO_4$ M = 245.2 g.mol^{-1}	

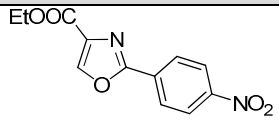
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 4-chlorobenzaldehyde (50 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.39) afforded **6** (66%) as a white solid (mp = 126-127 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.40 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.24 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.31 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.6, 127.4, 130.1, 131.3, 135.2, 137.8, 144.5, 161.1, 161.2, 191.5.

IR (KBr) ν 3151, 2991, 2848, 1726, 1704, 1613, 1584 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{11}NO_4$ (245.2): C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.64; H, 4.39; N, 5.67.

Ethyl 2-(4-nitrophenyl)oxazole-4-carboxylate	**7**
$C_{12}H_{10}N_2O_5$ M = 262.2 g.mol^{-1}	

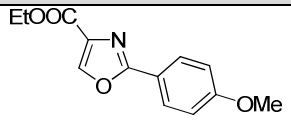
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 4-iodonitrobenzene (88 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.36) afforded **7** (47%) as a white solid (mp = 108-109 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 4.44 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 8.27-8.35 (m, 5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ =14.3, 61.7, 124.2, 127.8, 131.8, 135.4, 144.8, 149.2, 160.3, 160.9.

IR (KBr) ν 3139, 1724, 1572, 1529, 791, 732 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{10}N_2O_5$ (262.2): C, 54.97; H, 3.84; N, 10.68. Found: C, 54.86; H, 3.76; N, 10.67.

Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate	***8***
$C_{13}H_{13}NO_4$ M = 247.2 $g.mol^{-1}$	

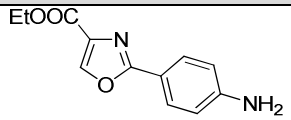
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 4-chloroanisole (86 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (8:22 mg, 0.034:0.07 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.47) afforded **8** (68%) as a white solid (mp = 102-103 °C).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 4.42 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.22 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 55.4, 61.3, 114.2, 119.1, 128.7, 134.5, 143.2, 161.5, 161.9, 162.6.

IR (KBr) ν 3148, 2996, 1735, 1617, 1503 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{13}NO_4$ (247.2): C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67. Found: C, 63.05; H, 4.97; N, 5.48.

Ethyl 2-(4-aminophenyl)oxazole-4-carboxylate	***9***
$C_{12}H_{12}N_2O_3$ M = 232.2 $g.mol^{-1}$	

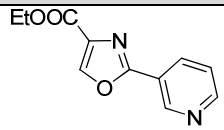
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 4-iodoaniline (78 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/ Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.26) afforded **9** (78%) as a brown solid (mp = 152-153 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.38 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.04 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.69 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.17 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.2, 114.6, 116.5, 128.6, 134.3, 142.9, 149.3, 161.8, 163.2.

IR (KBr) ν 3456, 3361, 3223, 3166, 2982, 1725, 1626, 1611, 1500 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232.2): C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06. Found: C, 60.95; H, 4.92; N, 12.06.

Ethyl 2-(pyridin-3-yl)oxazole-4-carboxylate	***10***
$C_{11}H_{10}N_2O_3$ M = 218.2 g.mol^{-1}	

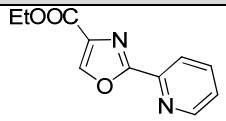
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 3-chloropyridine (33 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/P(o-tol)$_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 9/1, Rf = 0.28) afforded **10** (96%) as a white solid (mp = 93-94 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.41 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.40 (td, 1H, J = 4.9 Hz, J = 8.0 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 8.0 Hz), 8.70 (dd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 4.9 Hz), 9.30 (d, 1H, J = 1.3 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.6, 122.8, 123.7, 134.2, 135.0, 144.3, 148.1, 151.9, 160.2, 161.1.

IR (KBr) ν 3147, 2998, 2965, 2930, 2855, 1729, 1575 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218.2): C, 60.55; H, 4.62; N, 12.84. Found: C, 60.42; H, 4.66; N, 12.76.

Ethyl 2-(pyridin-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***11***
$C_{11}H_{10}N_2O_3$ M = 218.2 g.mol^{-1}	

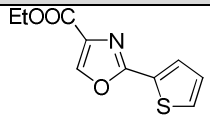
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 2-chloropyridine (33 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 8/2, Rf = 0.29) afforded **11** (98%) as a white solid (mp = 95-96 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.40 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.39 (ddd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 4.8 Hz, J = 7.7 Hz), 7.82 (td, 1H, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.34 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, J = 4.8 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ =14.4, 61.5, 122.9, 125.5, 134.9, 137.2, 144.8, 145.2, 150.1, 161.0, 161.1.

IR (KBr) ν 3127, 3076, 2986, 1744, 1591, 1561 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218.2): C, 60.55; H, 4.62; N, 12.84. Found: C, 60.60; H, 4.36; N, 12.93.

Ethyl 2-(thiophen-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***12***
$C_{10}H_9NO_3S$ M = 223.2 g.mol^{-1}	

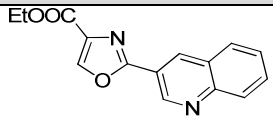
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 2-chlorothiophene (32 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.31) afforded **12** (97%) as a white solid (mp = 100-101 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 4.42 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 1.1 Hz, J = 4.9 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 1.1 Hz, J = 4.9 Hz), 7.78 (dd, 1H, J = 1.1 Hz, J = 4.9 Hz), 8.20 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.4, 128.1, 128.6, 129.3, 129.6, 134.6, 143.1, 158.6, 161.2.

IR (KBr) ν 3162, 3081, 3069, 2983, 1728, 1599 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_9NO_3S$ (223.2): C, 53.80; H, 4.06; N, 6.27; S, 14.36. Found: C, 53.43; H, 3.13; N, 6.15; S, 23.53.

Ethyl 2-(quinolin-3-yl)oxazole-4-carboxylate	***13***
$C_{15}H_{12}N_2O_3$ M = 268.3 $g.mol^{-1}$	

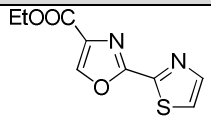
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 3-bromoquinoline (48 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.27) afforded **13** (84%) as a white solid (mp = 149-150 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.43 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 4.46 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.62 (td, 1H, *J* = 1.3 Hz, *J* = 8.3 Hz), 7.80 (td, 1H, *J* = 1.3 Hz, *J* = 8.3 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.15 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 9.59 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.6, 119.7, 127.1, 127.8, 128.6, 129.5 , 131.4, 134.7, 135.1, 144.2, 147.8, 148.8, 160.5, 161.1.

IR (KBr) ν 3449, 3130, 2980, 1728, 1625, 1557 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{12}N_20_3$ (268.3): C, 67.16; H, 4.51; N, 10.44. Found: C, 69.16; H, 4.19; N, 10.29.

Ethyl 2-(thiazol-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***14***
$C_9H_8N_2O_3S$ M = 224.2 $g.mol^{-1}$	

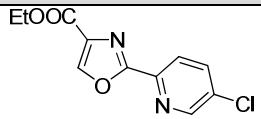
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 2-bromothiazole (32 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.21) afforded **14** (77%) as a white solid (mp = 93-94 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.43 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 8.34 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.7, 122.9, 131.9, 135.0, 144.6, 144.8, 153.7, 160.8.

IR (KBr) ν 3092, 3078, 2962, 2928, 1727, 1585 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_9H_8N_2O_3S$ (224.2): C, 48.21; H, 3.60; N, 12.49; S, 14.30. Found: C, 51.91; H, 4.85, N, 9.27, S, 9.11.

Ethyl 2-(5-chloropyridin-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***15***
$C_{11}H_9ClN_2O_3$ M = 252.7 g.mol^{-1}	

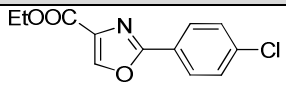
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 2,5-dichloropyridine (52 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/P(*o*-tol)$_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.37) afforded **15** (47%) as a white solid (mp = 131-132°C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.41 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 8.4 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 2.3 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.6, 123.6, 134.2, 135.0, 137.0, 143.3, 144.9, 149.1, 160.2, 161.0.

IR (KBr) ν 3129, 3063, 2983, 2925, 2854, 1737, 1583, 1455, 1371, 1324, 1156, 707 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{11}H_9ClN_2O_3$ (252.7): C, 52.29; H, 3.59; Cl, 14.03; N, 11.09. Found: C, 51.98; H, 3.47; Cl, 14.25; N, 11.01.

Ethyl 2-(4-chlorophenyl)oxazole-4-carboxylate)	***16***
$C_{12}H_{10}ClNO_3$ M = 251.7 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 1-bromo-4-chlorobenzène (136 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and

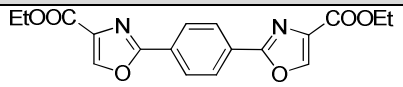
dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.26) afforded **16** (85%) as a white solid (mp = 118-119 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.43 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.26 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.5, 125.0, 128.3, 129.3, 134.9, 137.5, 143.9, 161.3, 161.6.

IR (KBr) ν 3134, 3085, 2988, 2942, 2908, 1725, 1606, 1485, 1164, 926, 836, 736 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{10}ClNO_3$ (251.7): C, 57.27; H, 4.01; Cl, 14.09; N, 5.57. Found: C, 57.14; H, 4.05; N, 5.64.

Diethyl 2,2'-(1,4-phenylene)dioxazole-4-carboxylate	***17***
$C_{18}H_{16}N_2O_6$ M = 356.3 g.mol^{-1}	

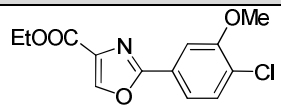
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 1-bromo-4-chlorobenzène (136 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.23) afforded **17** (6%) as a white solid (mp = 256-257 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41 (t, 6H, J = 7.1 Hz), 4.44 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 8.23 (s, 4H), 8.31 (2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.6, 127.4, 128.6, 135.1, 144.2, 161.3, 161.6.

IR (KBr) ν 3129, 3081, 1722, 1585, 1415, 1320, 1249, 1156, 1112, 719 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}N_2O_6$ (356.3): C, 60.67; H, 4.53; N, 7.86. Found: C, 60.60; H, 4.62; N, 7.68.

Ethyl 2-(4-chloro-3-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate)	***18***
$C_{13}H_{12}ClNO_4$ M = 281.7 g.mol^{-1}	

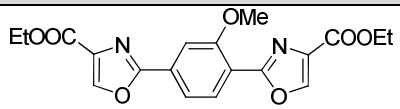
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 5-bromo-2-chloroanisole (96 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.31) afforded **18** (75%) as a white solid (mp = 112-113 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.38 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 3.96 (s, 3H), 4.40 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.2 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.23 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 56.5, 61.4, 110.6, 119.6, 125.9, 126.0, 130.6, 134.7, 143.8, 155.3, 161.2, 161.6.

IR (KBr) ν 3166, 2989, 1741, 1562, 1407, 1459, 1323, 1156, 861, 730, 615 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}ClNO_4$ (281.7): C, 55.43; H, 4.29; Cl, 12.59; N, 4.97. Found: C, 55.26; H, 4.35; Cl, 12.80; N, 5.06.

Diethyl 2,2'-(2-methoxy-1,4-phenylene)dioxazole-4-carboxylate)	***19***
$C_{19}H_{18}N_2O_7$ M = 386.4 g.mol^{-1}	

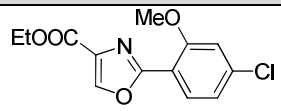
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 2-bromo-5-chloroanisole (157 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 6/4, Rf = 0.36) afforded **19** (26%) as a white solid (mp = 168-169 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37 (m, 6H), 4.04 (m, 3H), 4.37-4.46 (m, 4H), 7.73-7.77 (m, 2H), 8.14 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.31 (d, 2H, J = 6.9 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 56.4, 61.3, 61.5, 110.1, 117.8, 118.9, 129.8, 131.4, 134.5, 134.9, 143.9, 144.1, 157.9, 160.4, 161.1, 161.3, 161.4.

IR (KBr) ν 3149, 3109, 2982, 1712, 1615, 1579, 775, 729 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_7$ (386.4): C, 59.07; H, 4.70; N, 7.25. Found: C, 60.21; H, 4.92; N, 6.57.

Ethyl 2-(4-chloro-2-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate)	***20***
$C_{13}H_{12}ClNO_4$ M = 281.7 g.mol^{-1}	

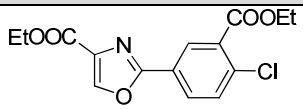
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 2-bromo-5-chloroanisole (157 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.29) afforded **20** (38%) as a white solid (mp = 82-83 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.38 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.93 (s, 3H), 4.40 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.93 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.28 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 56.3, 61.3, 112.6, 114.2, 121.0, 131.8, 134.4, 138.3, 143.7, 158.3, 160.5, 161.4.

IR (KBr) ν 3174, 3076, 2979, 2929, 2855, 1737, 1581, 1477, 839, 743 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}ClNO_4$ (281.7): C, 55.43; H, 4.29; Cl, 12.59; N, 4.97. Found: C, 55.36; H, 4.32; Cl, 12.28; N, 4.85.

Ethyl 2-(4-chloro-3-(ethoxycarbonyl)phenyl)oxazole-4-carboxylate)	***21***
$C_{15}H_{14}ClNO_5$ M = 323.7 g.mol^{-1}	

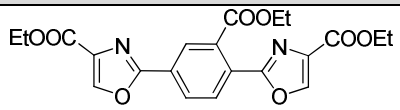
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with ethyl 5-bromo-2-chlorobenzoate (187 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.31) afforded **21** (52%) as a white solid (mp = 97-98 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.36-1.43 (m, 6H), 4.37-4.44 (m, 4H), 7.53 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.10 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, J = 8.4 Hz), 8.27 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 2.1 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 14.4, 61.6, 62.1, 125.1, 129.6, 130.2, 131.3, 131.8, 135.0, 136.7, 144.1, 160.8, 161.2, 164.9.

IR (KBr) ν 2984, 1715, 1302, 1119, 1020, 732 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{14}ClNO_5$ (323.7): C, 55.65; H, 4.36; Cl, 10.95; N, 4.33. Found: C, 55.11; H, 4.69; Cl, 11.25; N, 4.65.

Diethyl 2,2'-(2-ethoxycarbonyl)-1,4-phenylene)dioxazole-4-carboxylate)	***22***
$C_{21}H_{20}N_2O_8$ M = 428.4 $g.mol^{-1}$	

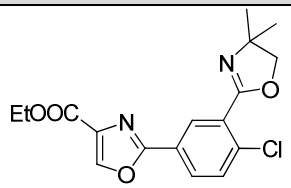
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with ethyl 5-bromo-2-chlorobenzoate (187 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.23) afforded **22** (13%) as a white solid (mp = 85-86 °C).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.29-1.43 (m, 9H), 4.33-4.47 (m, 6H), 8.05 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.30-8.33 (m, 3H), 8.53 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.2, 14.4, 61.5, 61.7, 62.27, 127.9, 128.1, 128.6, 129.2, 130.9, 133.0, 134.9, 135.2, 144.5, 160.7, 160.8, 161.1, 166.6.

IR (KBr) ν 3136, 2983, 1732, 1343, 1312, 1278, 1178, 1147, 1019, 727 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{20}N_2O_8$ (428.4): C, 58.88; H, 4.71; N, 6.54. Found: C, 58.66; H, 4.98; N, 6.48.

Ethyl 2-(4-chloro-3-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phenyl)oxazole-4-carboxylate)	***23***
$C_{17}H_{17}ClN_2O_4$ M = 348.8 g.mol^{-1}	

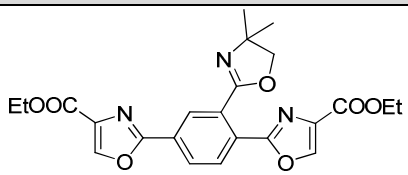
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 2-(5-bromo-2-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (205 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/ Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 5/5, Rf = 0.33) afforded **23** (44%) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.35-1.40 (m, 9H), 4.13 (s, 2H), 4.40 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.44 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 28.4, 61.5, 68.4, 79.5, 125.0, 128.9, 129.4, 129.7, 131.3, 135.0, 136.4, 144.1, 160.0, 160.9, 161.2.

IR (KBr) ν 2975, 1737, 1659, 1466, 1370, 1300, 1112, 1034, 756, 733 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}ClN_2O_4$ (348.8): C, 58.54; H, 4.91; Cl, 10.16; N, 8.03. Found: C, 58.16; H, 5.10; Cl, 10.01; N, 8.47.

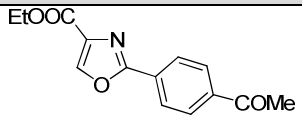
Diethyl 2,2'-(2-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-1,4-phenylene)dioxazole-4-carboxylate	***24***
$C_{23}H_{23}N_3O_7$ M = 453.4 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 2-(5-bromo-2-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (205 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/ Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.29) afforded **24** (15%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37-1.43 (m, 12H), 4.15 (s, 2H), 4.39-4.47 (m, 4H), 8.12 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.28-8.32 (m, 3H), 8.48 (s, 1H).

IR (KBr) ν 2927, 1731, 1668, 1372, 1316, 1248, 1113, 727 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{23}N_3O_7$ (453.4): C, 60.92; H, 5.11; N, 9.27. Found: C, 61.54; H, 4.85; N, 9.53.

Ethyl 2-(4-acetylphenyl)oxazole-4-carboxylate	***25***
$C_{14}H_{13}NO_4$ M = 259.3 g.mol^{-1}	

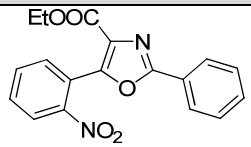
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 4-iodoacetophenone (87 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and diethylcarbonate solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.23) afforded **25** (56%) as a white solid (mp = 140-141 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.39 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.63 (s, 3H), 4.42 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.31 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 26.9, 61.6, 127.1, 128.9, 130.3, 135.2, 138.8, 144.4, 161.2, 161.5, 197.4.

IR (KBr) ν 3132, 2927, 1726, 1678, 1261, 1156, 1116, 841, 707 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{14}H_{13}NO_4$ (259.3): C, 64.86; H, 5.05; N, 5.40. Found: C, 64.64; H, 5.22; N, 5.76.

Ethyl 2-phenyl-5-(2-nitrophenyl)oxazole-4-carboxylate	***26***
$C_{18}H_{14}N_2O_5$ M = 338.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **2** (76 mg, 0.35 mmol) with 1-iodo-2-nitrobenzene (87 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent.

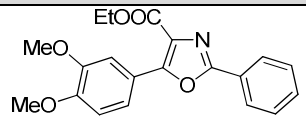
Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.28) afforded **26** (84%) as a white solid (mp = 136-137 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, J = 7.9 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.1, 61.7, 122.8, 124.9, 126.2, 127.1, 127.5, 129.0, 130.2, 131.3, 131.5, 132.7, 132.9, 148.6, 151.0, 161.5.

IR (KBr) ν 3077, 2992, 1743, 1718, 1602, 1576, 1525 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{14}N_2O_5$ (338.3): C, 63.90; H, 4.17; N, 8.28. Found: C, 60.94; H, 4.03; N, 6.89.

Ethyl 2-phenyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate	**27**
$C_{20}H_{19}NO_5$ M = 353.4 g.mol^{-1}	

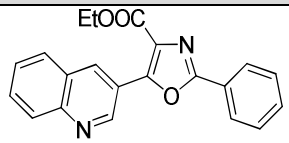
According to the general procedure A using **2** (76 mg, 0.35 mmol) with 4-bromoveratrole (50 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.28) afforded **27** (84%) as a white solid (mp = 165-166 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.94 (s, 3H), 4.44 (s, 3H), 4.37 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 8.6 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.09-8.13 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.5, 56.0, 56.1, 61.5, 110.8, 111.6, 119.8, 121.9, 126.5, 126.9, 127.3, 127.3, 128.8, 131.0, 148.7, 150.8, 155.3, 159.1, 162.6.

IR (KBr) ν 3000, 2930, 1712, 1602, 1588, 1561, 1513 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}NO_5$ (353.4): C, 67.98; H, 5.42; N, 3.96. Found: C, 65.85; H, 4.67; N, 3.66.

Ethyl 2-phenyl-5-(quinolin-3-yl)oxazole-4-carboxylate	***28***
$C_{21}H_{16}N_2O_3$ M = 344.4 g.mol^{-1}	

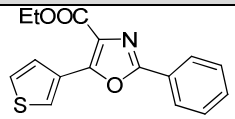
According to the general procedure A using **2** (76 mg, 0.35 mmol) with 3-bromoquinoline (48 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.27) afforded **28** (88%) as a white solid (mp = 122-123 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.44 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.50 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.51-7.53 (m, 3H); 7.63 (td, 1H, J = 0.9 Hz, J = 8.1 Hz), 7.72 (td, 1H, J = 1.3 Hz, J = 8.1 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.16-8.22 (m, 3H), 9.08 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.50 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.9, 120.7, 126.2, 127.1, 127.2, 127.6, 128.9, 129.0, 129.3, 129.9, 131.2, 131.5, 136.6, 148.0, 148.9, 152.6, 160.8, 162.1.

IR (KBr) ν 3076, 2989, 1712, 1575, 1560 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{16}N_2O_3$ (344.4): C, 73.24; H, 4.68; N, 8.13. Found: C, 67.98; H, 3.89; N, 7.64.

Ethyl 2-phenyl-5-(thiophen-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***29***
$C_{16}H_{13}NO_3S$ M = 299.3 g.mol^{-1}	

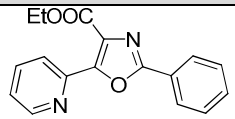
According to the general procedure A using **2** (76 mg, 0.35 mmol) with 2-iodothiophene (39 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 8/2, Rf = 0.45) afforded **29** (89%) as a brown oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.48 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.51 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.19 (td, 1H, J = 1.1 Hz, J = 3.8 Hz), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H, J = 1.1 Hz, J = 3.8 Hz), 8.13-8.17 (m, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.6, 61.7, 126.2, 126.4, 127.0, 127.9, 128.7, 128.9, 129.8, 130.3, 131.3, 151.2, 159.1, 162.4.

IR (KBr) ν 3358, 3211, 3105, 2927, 2852, 1661, 1605, 1575, 1513 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{13}NO_3S$ (299.3): C, 64.20; H, 4.38; N, 4.68; S, 10.71. Found: C, 64.15; H, 4.72; N, 4.72; S; 10.67.

Ethyl 2-phenyl-5-(pyridi-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***30***
$C_{17}H_{14}N_2O_3$ M = 294.3 $g.mol^{-1}$	

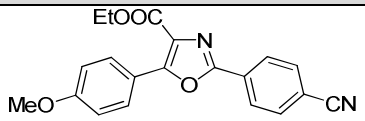
According to the general procedure A using **2** (76 mg, 0.35 mmol) with 2-iodopyridine (37 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.31) afforded **30** (95%) as a white solid (mp = 95-96 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.42 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.46 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.37 (td, 1H, J = 0.9 Hz, J = 4.8 Hz), 7.47-7.49 (m, 3H), 7.84 (td, 1H, J = 1.7 Hz, J = 7.9 Hz), 8.20-8.23 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.80 (d, 1H, J = 4.8 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 61.8, 124.4, 125.3, 126.2, 127.3, 128.8, 130.5, 131.4, 136.5, 146.4, 149.9, 161.1, 162.2.

IR (KBr) ν 2950, 1717, 1579, 1566, 1560 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{14}N_2O_3$ (294.3): C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52. Found: C, 68.89; H, 4.45; N, 9.25.

Ethyl 2-(4-cyanophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate	***31***
$C_{20}H_{16}N_2O_4$ M = 348.4 $g.mol^{-1}$	

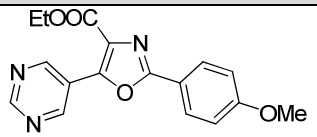
According to the general procedure A using **5** (85 mg, 0.35 mmol) with 4-iodoanisole (82 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.43) afforded **31** (97%) as a white solid (mp = 192-193 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ =1.41 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 3.87 (s, 3H), 4.43 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 8.64 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 8.1 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 55.5, 61.6, 114.0, 114.1, 118.3, 119.1, 127.1, 127.6, 130.3, 130.4, 132.7, 156.4, 157.1, 161.5, 162.1.

IR (KBr) ν 2994, 2947, 2837, 2227, 1709, 1610, 1578, 1507 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{16}N_2O_4$ (348.4): C, 68.96; H, 4.63; N, 8.04. Found: C, 69.06; H, 4.85; N, 8.21.

Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-(pyrimidin-5-yl)oxazole-4-carboxylate	***32***
$C_{17}H_{15}N_3O_4$ M = 325.32 g.mol^{-1}	

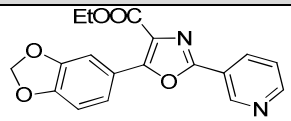
According to the general procedure A using **8** (87 mg, 0.35 mmol) with 5-bromopyrimidine (56 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/P(*o*-tol)$_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.20) afforded **32** (19%) as a white solid (mp = 145-146 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.42 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.87 (s, 3H), 4.47 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.09 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 9.25 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 55.6, 62.1, 114.5, 118.4, 122.6, 129.0, 130.9, 148.6, 155.9, 158.8, 161.8, 162.5.

IR (KBr) ν 2926, 1716, 1615, 1504, 1414, 1257, 1225, 1175, 1097, 1035, 991, 847, 719 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}N_3O_4$ (325.32): C, 62.76; H, 4.65; N, 12.92. Found: C, 62.79; H, 4.58; N, 13.09.

Ethyl 2-(pyridin-3-yl)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)oxazole-4-carboxylate	***33***
$C_{18}H_{14}N_2O_5$ M = 338.3 g.mol^{-1}	

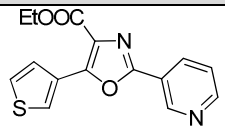
According to the general procedure A using **10** (76 mg, 0.35 mmol) with 4-bromo-1,2-(methylenedioxy)benzene (42 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 8/2, Rf = 0.29) afforded **33** (81%) as a white solid (mp = 169-170 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.36 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.39 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.98 (s, 2H), 6.86 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.35 (td, J = 4.9 Hz, J = 8.1 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 1.5 Hz), 7.64 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 8.3 Hz), 8.31-8.35 (m, 1H); 8.65 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 4.9 Hz), 9.27 (d, 1H, J = 1.5 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 13.3, 60.5, 60.6, 100.7, 107.4, 107.8, 119.4, 122.6, 122.7, 132.9, 143.1, 146.9, 148.6, 150.6, 150.8, 154.6, 155.8, 161.1.

IR (KBr) ν 2963, 2918, 1715, 1603, 1553, 1494 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{14}N_2O_5$ (338.3): C, 63.90; H, 4.17; N, 8.28. Found: C, 62.66; H, 4.24; N, 7.36.

Ethyl 2-(pyridin-3-yl)-5-(thiophen-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***34***
$C_{20}H_{15}N_3O_3$ M = 300.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **10** (76 mg, 0.35 mmol) with 2-iodothiophene (39 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 8/2, Rf = 0.33) afforded **34** (82%) as a white solid (mp = 108-109 °C).

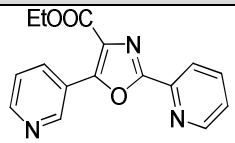
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.48 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.52 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 7.44 (td, 1H, J = 4.7 Hz, J = 8.1 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.15 (d, 1H, J =

4.9 Hz), 8.42 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.1 Hz), 8.73 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 4.7 Hz), 9.36 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.5, 61.8, 122.6, 123.7, 126.3, 127.3, 128.0, 128.2, 130.3, 130.7, 134.1, 148.1, 151.7, 151.8, 156.7.

IR (KBr) ν 3084, 2976, 2930, 1714, 1587, 1574 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{15}N_3O_3$ (300.3): C, 59.99; H, 4.03; N, 9.33; S, 10.68. Found: C, 61.81; H, 3.34; N, 6.55; S, 6.57.

Ethyl 2-(pyridin-2-yl)-5-(pyridin-3-yl)oxazole-4-carboxylate	***35***
$C_{16}H_{13}N_3O_3$ M = 295.3 g.mol^{-1}	

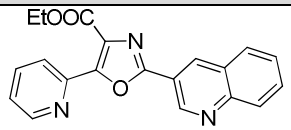
According to the general procedure A using **11** (76 mg, 0.35 mmol) with 3-iodopyridine (146 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (8:22 mg, 0.034:0.07 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc, Rf = 0.13) afforded **35** (94%) as a white solid (mp = 153-154 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ =1.41 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 4.46 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.87 (td, 1H, *J* = 1.6 Hz, J = 7.8 Hz), 8.30 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.50 (dd, 1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.1 Hz), 8.70 (dd, 1H, *J* = 1.1 Hz, *J* = 4.7 Hz), 8.77 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 9.29 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.9, 123.1, 123.2, 123.5, 125.6, 130.0, 136.3, 137.2, 145.1, 149.6, 150.3, 151.1, 153.5, 159.5, 161.9.

IR (KBr) ν 2977, 2927, 2353, 1716, 1590 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{13}N_3O_3$ (295.3): C, 65.08; H, 4.44; N, 14.23. Found: C, 65.16; H, 4.13; N, 14.65.

Ethyl 2-(quinolin-3-yl)-5-(pyridin-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***36***
$C_{20}H_{15}N_3O_3$ M = 345.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **13** (94 mg, 0.35 mmol) with 2-bromopyridine (66 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (8:22 mg, 0.034:0.07 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc, Rf = 0.30) afforded **36** (100%) as a yellow solid (mp = 100-101 °C).

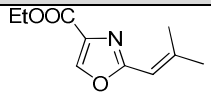
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.44 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.51 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.41 (ddd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 4.5 Hz, J = 8.0 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.80 (td, 1H, J = 1.3 Hz, J = 8.4 Hz), 7. 88 (td, 1H, J = 1.8 Hz, J = 8.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.84 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 8.99 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.69 (d, 1H, J = 1.8 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 62.1, 119.5, 124.7, 125.6, 127.2, 127.9, 128.7, 129.7, 129.7, 130.8, 131.4, 135.1, 136.7, 146.1, 148.2, 149.0, 150.1, 153.9, 159.1, 162.0.

IR (KBr) ν 3064, 2927, 2856, 1716, 1619, 1588 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{15}N_3O_3$ (345.3): C, 69.56; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 69.56; H, 4.53; N, 11.99.

Chapitre II: Studies of new regioselective direct vinylation, alkylation and benzylation reactions pallado-catalyzed of ethyl oxazole-4-carboxylate

Ethyl 2-(2-methylprop-1-enyl)oxazole-4-carboxylate	***37***
$C_{10}H_{13}NO_3$ M = 195.2 g.mol^{-1}	

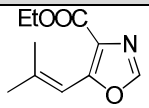
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 1-bromo-2-methylpropene (72 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9, Rf = 0.33) afforded **37** (100%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.96 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.36 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 20.7, 27.4, 61.1, 111.1, 133.8, 142.3, 148.6, 161.6, 162.2.

IR (KBr) ν 3157, 2981, 2936, 2913, 1742, 1719, 1659, 1575, 1564, 1448, 1370, 1333, 1316, 1278, 1224, 1177, 1112, 1025, 985, 944, 832, 766, 722, 473 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{13}NO_3$ (195.2): C, 61.53; H, 6.71; N, 7.18. Found: C, 61.37; H, 6.62; N, 7.15.

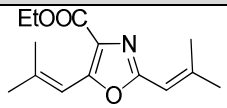
Ethyl 5-(2-methylprop-1-enyl)oxazole-4-carboxylate	***38***
$C_{10}H_{13}NO_3$ M = 195.2 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **1** with 1-bromo-2-methylpropene (72 µL, 0.70 mmol), HBP (17 mg, 0.017 mmol) and dioxane (1 mL). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt/PE 1:9, Rf = 0.15) afforded **38** (51%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.01 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.39 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.79 (s, 1H), 7.77 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 20.9, 28.1, 61.1, 110.8, 125.8, 145.7, 148.2, 155.3, 162.2.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{13}NO_3$ (195.2): C, 61.53; H, 6.71; N, 7.18. Found: C, 61.48; H, 6.76; N, 7.10.

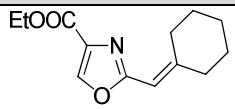
Ethyl 2,5-bis(2-methylprop-1-enyl)oxazole-4-carboxylate	***39***
$C_{14}H_{19}NO_3$ M = 249.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 1-bromo-2-methylpropene (72 µL, 0.70 mmol), HBP (72 mg, 0.017 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9, Rf = 0.31) afforded **39** (11%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.38 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.37 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.14 (s, 1H), 6.78 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.5, 20.7, 21.0, 27.6, 28.1, 61.0, 111.3, 111.7, 126.8, 144.0, 147.0, 153.8, 159.0, 162.6.

Anal. Calcd for $C_{14}H_{19}NO_3$ (249.3): C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62. Found: C, 67.64; H, 7.91; N, 5.29.

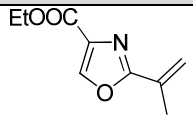
Ethyl 2-(cyclohexylidenemethyl)oxazole-4-carboxylate	***40***
$C_{13}H_{17}NO_3$ M = 235.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with bromomethylenecyclohexane (94 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography afforded **40** (70%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.60-1.62 (m, 6H), 2.25 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.82 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.35 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.03 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 26.2, 27.7, 28.6, 30.5, 37.9, 61.1, 107.9, 133.8, 142.2, 156.1, 161.6, 162.2.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{17}NO_3$ (235.3): C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95. Found: C, 66.55; H, 7.39; N, 6.28.

Ethyl 2-(prop-1-en-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***41***
$C_9H_{11}NO_3$ M = 181.2 g.mol^{-1}	

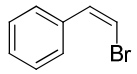
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 2-bromopropene (63 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9, Rf = 0.31) afforded **41** (55%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.19 (s, 3H), 4.39 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.46 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 19.2, 61.4, 120.1, 131.3, 134.4, 143.7, 161.5, 163.4.

IR (KBr) ν 3448, 3160, 2985, 1736, 1577, 1542, 1372, 1316, 1177, 1115, 1023, 766 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_9H_{11}NO_3$ (181.2): C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73. Found: C, 59.51; H, 5.98; N, 7.64.

(Z)-(2-bromovinyl)benzene[1]	***42***
C_8H_7Br M = 195.2 g.mol^{-1}	

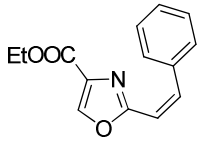
A mixture of phenylacetylene (500 µL, 4.55 mmol) and a solution of catecholborane in dichloromethane 1M (485 µL, 4.55 mmol) was stirred at 70 °C under nitrogen for 3 h.The crude product was distilled to obtain (*E*)-2-styrylbenzo[d][1,3,2]dioxaborole. This product was then dissolved in DCM (5 mL) and cooled to -40 °C and bromine (512 µL, 10 mmol) was added dropwise. After stirring 1 h at this temperature, a solution of sodium methoxyde in methanol (540 mg, 10 mmol) was added. After an additional 1 h stirring at -40 °C, the solution was allowed to warm up to room temperature and water was added (5 mL). The separated aqueous layer was extracted with DCM (3 × 4 mL). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (PE, Rf = 0.35) to give **42** (37%; *E:Z*, 5:1) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 6.45 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.78 (d, 0.21H, J = 14 Hz); 7.08-7.11 (m, 1.21H); 7.32-7.43 (m, 4.05H), 7.71 (d, 2H, J = 6.6 Hz).

IR (KBr) ν 1610, 940, 735, 694 cm^{-1}.

Anal. Calcd for C_8H_7Br (183.0): C, 52.49; H, 3.85; Br, 43.65. Found: C, 51.99; H, 4.06; Br, 43.56.

[1] (a) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Soc. Chem.* **1972**, *94*, 4370; (b) Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6456; (c) Brown, H. C.; Subrahmanyam, C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Bowman, D. H.; Misumi, S.; Unni, M. K.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6068.

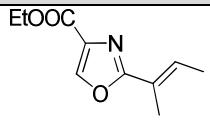
(Z)-Ethyl 2-styryloxazole-4-carboxylate	***43***
$C_{14}H_{13}NO_3$ M = 243.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with (*Z*)-(2-bromovinyl)benzene (130 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9, Rf = 0.34) afforded **43** (60%) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.39 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 4.39 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz), 6.47 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H), 8.06 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.4, 114.3, 128.3, 128.9, 129.3, 134.4, 135.5, 138.7, 143.2, 161.0, 161.3.

Anal. Calcd for $C_{14}H_{13}NO_3$ (243.3): C, 69.12; H, 5.39; N, 5.76. Found: C, 69.32; H, 5.28; N, 5.62.

(E)-Ethyl 2-(but-2-en-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***44***
$C_{10}H_{13}NO_3$ M = 195.2 g.mol^{-1}	

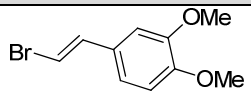
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with (*E*)-2-bromobut-2-ene (72 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9, Rf = 0.29) afforded **44** (97%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.36 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.84 (dd, 3H, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.2 Hz), 2.07 (dd, 3H, *J* = 1.2 Hz, *J* = 2.4 Hz), 4.37 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 6.67-6.74 (m, 1H), 8.10 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 12.8, 14.2, 14.4, 61.3, 123.9, 131.3, 134.1, 143.2, 161.7, 164.5.

IR (KBr) ν 3155, 2982, 2928, 1743, 1720, 1576, 1530, 1447, 1370, 1333, 1315, 1291, 1226, 1151, 1114, 1024, 983, 936, 830, 769, 733 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{13}NO_3$ (195.2): C, 61.53; H, 6.71; N, 7.18. Found: C, 61.39; H, 6.64; N, 7.08.

(E)-4-(2-bromovinyl)-1,2-dimethoxybenzene[2]	***45***
$C_{10}H_{11}BrO_2$ M = 243.1 $g.mol^{-1}$	

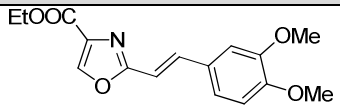
Triethylamine (66 µL, 0.47 mmol) was added to a solution of 3,4-dimethoxycinnamic acid (2 g, 9.61 mmol) in dichloromethane (30 mL). After the mixture was stirred for 5 min at room temperature, *N*-bromosuccinimide (2 g, 11.23 mmol) was added. The solution was stirred for 15 min, and solvent was removed under reduce pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/PE 1/9, Rf = 0.28) to give the (*E*)-4-(2-bromovinyl)-1,2-dimethoxybenzene **45** (100%) as a white solid (mp = 60-61 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.62 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz), 6.78-6.83 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 55.9, 56.02, 104.3, 108.5, 111.2, 119.4, 129.0, 136.8, 149.2, 149.3.

IR (KBr) ν 3080, 2928, 2835, 1602, 1513, 1460, 1264, 1139, 1023, 943, 772 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{11}BrO_2$ (243.1): C, 49.41; H, 4.56; Br, 32.87. Found: C, 49.16; H, 4.80; N, 33.05.

(E)-Ethyl 2-(3,4-dimethoxystyryl)oxazole-4-carboxylate	***46***
$C_{16}H_{17}NO_5$ M = 303.3 $g.mol^{-1}$	

According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with (*E*)-4-(2-bromovinyl)-1,2-dimethoxybenzene **45** (172 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand

[2] Prakash, J.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7861.

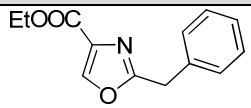
(4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.40) afforded **46** (88%) as a white solid (mp = 57-58 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.39 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.38 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 6.78-6.88 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.55 (d, 2H, J = 16.2 Hz), 8.17 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 55.9, 56.1, 61.3, 109.2, 111.0, 111.2, 121.6, 128.1, 134.7, 138.1, 143.1, 149.3, 150.7, 161.4, 162.5.

IR (KBr) ν 2928, 2852, 1736, 1643, 1584, 1514, 1465, 1316, 1140, 1113, 1024, 763 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{17}NO_5$ (303.3): C, 63.36; H, 5.65; N, 4.62. Found: C, 62.54; H, 6.26; N, 4.08.

Ethyl 2-benzyloxazole-4-carboxylate	**47**
$C_{13}H_{13}NO_3$ M = 231.2 g.mol^{-1}	

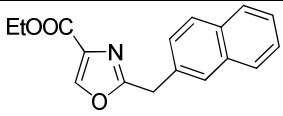
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with benzylchloride (82 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.41) afforded **47** (86%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.16 (s, 2H), 4.38 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.26-7.30 (m, 5H), 8.13 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.5, 34.7, 61.3, 127.5, 128.9, 133.6, 134.7, 144.3, 161.4, 163.9.

IR (KBr) ν 3162, 3088, 3064, 3031, 2982, 2931, 1736, 1582, 1496, 1455, 1371, 1316, 1176.7, 1109, 1024, 984, 767, 728, 697 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{13}NO_3$ (231.2): C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06. Found: C, 67.72; H, 5.55; N, 5.97.

Ethyl 2-(naphtalen-2-ylmethyl)oxazole-4-carboxylate	***48***
$C_{17}H_{15}NO_3$ M = 281.3 g.mol^{-1}	

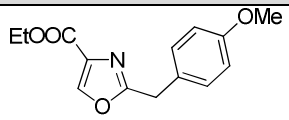
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 1-(chloromethyl)naphtalene (106 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.33) afforded **48** (80%) as a brown oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.38 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.60 (s, 2H), 7.43 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.79-7.82 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.85 (d 1H, J = 7.6 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 7.6 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 32.5, 61.3, 123.7, 125.6, 126.0, 126.7, 127.7, 128.5, 128.8, 130.8, 131.8, 133.6, 133.9, 144.2, 161.4, 163.9.

IR (KBr) ν 3162, 3049, 2925, 2854, 1731, 1582, 1511, 1396, 1316, 1108, 1021, 785 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}NO_3$ (281.3): C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Found: C, 72.51; H, 5.22; N, 4.75.

Ethyl 2-(4-methoxybenzyl)oxazole-4-carboxylate	***49***
$C_{14}H_{15}NO_4$ M = 261.3 g.mol^{-1}	

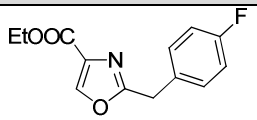
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 4-methoxybenzylchloride (97 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.28) afforded **49** (91%) as a white solid (mp = 53-54 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.35 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.83 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.11 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 33.7, 55.3, 61.2, 114.20, 126.6, 129.9, 133.5, 144.1, 144.2, 158.9, 161.3, 164.2.

IR (KBr) ν 3138, 3097, 2963, 2937, 2837, 1725, 1612, 1587, 1513, 1299, 1252, 1175, 1138, 1106, 1033, 985, 831, 787, 773, 665, 555, 514 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{14}H_{15}NO_4$ (261.3): C, 64.36; H, 5.79; N, 5.36. Found: C, 64.43; H, 5.77; N, 5.28.

Ethyl 2-(4-fluorobenzyl)oxazole-4-carboxylate	***50***
$C_{13}H_{12}FNO_3$ M = 249.2 $g.mol^{-1}$	

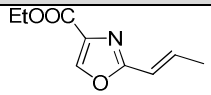
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with 4-fluorobenzylchloride (84 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.29) afforded **50** (75%) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.05 (s, 2H), 4.29 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 8.06 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 33.8, 61.3, 115.6, 115.9, 130.4, 133.6, 144.2, 144.3, 160.5, 161.2, 163.6, 163.7.

IR (KBr) ν 3162, 2983, 2929, 1739, 1583, 1510, 1371, 1316, 1224, 1176, 1159, 1109, 1023, 834, 766 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}FNO_3$ (249.2): C, 62.65; H, 4.85; F, 7.62; N, 5.62. Found: C, 62.59; H, 4.67; F, 7.58; N, 5.55.

(E)-Ethyl 2-(prop-1-enyl)oxazole-4-carboxylate	***51***
$C_9H_{11}NO_3$ M = 181.2 $g.mol^{-1}$	

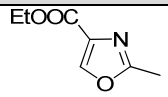
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with allylchloride (58 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.31) afforded **51** (97%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.94 (dd, 3H, J = 1.8 Hz, J = 6.9 Hz), 4.38 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.33 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, J = 15.9 Hz), 6.77-6.89 (m, 1H), 8.11 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.5, 18.7, 61.3, 117.3, 134.8, 137.8, 143.1, 161.6, 161.2.

IR (KBr) ν 2924, 2854, 1742, 1721, 1666, 1575, 1544, 1446, 1371, 1317, 1145, 1113, 1024, 964, 764, 703 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_9H_{11}NO_3$ (181.2): C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73. Found: C, 59.52; H, 5.98; N, 7.54.

Ethyl 2-methyloxazole-4-carboxylate	***52***
$C_7H_9NO_3$ M = 155.1 g.mol^{-1}	

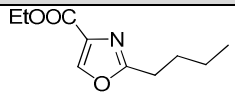
According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with iodomethane (44 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed HPLC on silica gel (Li-chrosorb 10 µm) (AcOEt/PE 4:6, Rf = 0.35) afforded **52** (41%) as a white oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.46 (s, 3H), 4.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 8.09 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 13.9, 14.3, 61.2, 133.5, 143.7, 161.4, 162.4.

IR (KBr) ν 3126, 2984, 2936, 1740, 1592, 1445, 1371, 1337, 1317, 1295, 1219, 1146, 1110.2, 1029, 908, 832, 771, 674 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_7H_9NO_3$ (155.1): C, 54.19; H, 5.85; N, 9.03. Found: C, 54.08; H, 5.78; N, 8.95.

Ethyl 2-butyloxazole-4-carboxylate	**53**
$C_{10}H_{15}NO_3$ M = 197.2 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with bromobutane (77 µL, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 1/9, Rf = 0.26) afforded **53** (60%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 0.90 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.32-1.37 (m, 6H), 1.73 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.45 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 8.11 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 13.8, 14.6, 22.4, 28.0, 29.2, 61.3, 133.6, 143.8, 161.7, 166.2.

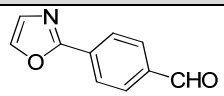
IR (KBr) ν 3158, 2961, 2934, 2874, 1743, 1586, 1466, 1370, 1316, 1143, 1110, 1024, 979, 833, 771 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{15}NO_3$ (197.2): C, 60.90; H, 7.67; N, 7.10. Found: C, 60.72; H, 7.63; N, 6.96.

Chapitre III: Application of direct functionalization reactions to the synthesis of oxazole natural products and dyes

General procedure C: saponification and decarboxylation procedure

A solution of oxazole-4-carboxylate derivative (0.2 mmol) and LiOH, H_2O (1:1) (84 mg, 2 mmol) in a mixture of THF and water (5:1, 2 mL) was heated at 45 °C overnight. The solvents were removed under *vacuo* and water was added (5 mL). The aqueous phase was then acidified with aqueous solution of HCl (2 M) to pH = 5 and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude acid was placed in a sealed tube and allowed to react with CuO (16 mg, 0.2 mmol) in DMF at 160 °C for 70 h. The solvents were removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography using a mixture of EtOAc and Petroleum Ether as the eluent to give oxazole derivatives.

2-(4-formylphenyl)oxazole	***54***
$C_{10}H_7NO_2$ M = 173.2 g.mol^{-1}	

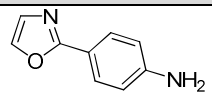
According the general procedure B using **6**. Standard workup followed by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.35) afforded **54** (82%) as a white solid (mp = 81-82 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 7.32 (d, 1H, J = 0.6 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 0.6 Hz), 8.00 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 10.08 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 127.0, 129.2, 130.3, 132.6, 137.3, 139.8, 160.9, 191.7.

IR (KBr) ν 3116, 2925, 2854, 1693, 1613, 1583, 1553 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_7NO_2$ (173.2): C, 69.36; H, 4.07; N, 8.09. Found: C, 69.25; H, 4.05; N, 8.15.

2-(4-aminophenyl)oxazole	***55***
$C_9H_8N_2O$ M = 160.1 g.mol^{-1}	

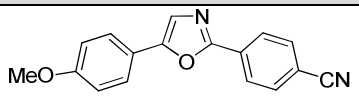
According the general procedure B using **9**. Standard workup followed by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 6/4, Rf = 0.36) afforded **55** (87%) as a white solid (mp = 83-84 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 3.95 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 8.6 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 114.8, 118.1, 128.1, 137.6, 148.6, 162.7.

IR (KBr) ν 3343, 3217, 2927, 2854, 1611 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_9H_8N_2O$ (160.1): C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Found: C, 67.32; H, 4.95; N, 17.56.

2-(4-cyanophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole	***56***
$C_{17}H_{12}N_2O_3$ M = 276.3 g.mol^{-1}	

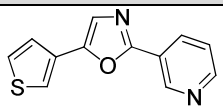
According the general procedure B using **31**. Standard workup followed by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.28) afforded **56** (97%) as a white solid (mp = 134-135 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 3.87 (s, 3H), 6.98 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.19 (d, 2H, J = 8.3 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 55.5, 113.3, 114.6, 118.6, 120.3, 122.7, 126.1, 126.5, 131.4, 132.8, 152.7, 158.7, 160.4.

IR (KBr) ν 2948, 2840, 2226, 1727, 1678, 1605, 1502 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276.3): C, 73.90; H, 4.38; N, 10.14. Found: C, 73.82; H, 4.22; N, 10.34.

2-(pyridin-3-yl)-5-(thiophen-2-yl)oxazole	***57***
$C_{12}H_8N_2OS$ M = 197.2 g.mol^{-1}	

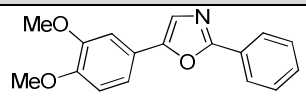
According the general procedure B using **34**. Standard workup followed by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 6/4, Rf = 0.29) afforded **57** (100%) as a white solid (mp = 69-70 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 7.10-7.13 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 8.35 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.70 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 123.4, 124.9, 126.3, 128.0, 128.1, 129.5, 133.7, 143.6, 147.5, 147.7, 150.9, 158.3.

IR (KBr) ν 3064, 2925, 2854, 1686, 1654, 1584, 1582, 1572 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{12}H_8N_2OS$ (228.27): C, 63.14; H, 3.53; N, 12.27, S, 14.05. Found: C, 63.25; H, 12.18; N, 14.11; S, 14.11.

2-phenyl-5-(3,5-dimethoxyphenyl)oxazole: Balsoxine	***58***
$C_{17}H_{15}NO_3$ M = 281.3 g.mol^{-1}	

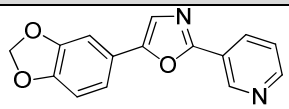
According the general procedure B using **27**. Standard workup followed by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.41) afforded balsoxine **58** (80%) as a white solid (mp = 64-65 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.93 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.1 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.46-7.48 (m, 3H), 8.08-8.11 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 56.0, 56.1, 107.5, 111.5, 117.3, 121.1, 122.3, 126.3, 127.5, 128.9, 129.2, 130.3, 149.4, 149.5, 151.4.

IR (KBr) ν 3271, 2999, 2924, 2832, 1727, 1682, 1599, 1508 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}NO_3$ (281.3): C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Found: C, 72.31; H, 5.26; N, 5.12.

2-(pyridin-3-yl)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)oxazole: Texaline	***59***
$C_{15}H_{10}N_2O_3$ M = 266.2 g.mol^{-1}	

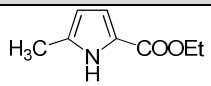
According the general procedure B using **33**. Standard workup followed by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 7/3, Rf = 0.30) afforded texaline **59** (75%) as a white solid (mp = 138-139 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 6.03 (s, 2H), 6.89 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 8.1 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.69 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 64.3, 101.6, 105.0, 109.1, 118.7, 121.8, 122.6, 123.9, 133.5, 147.4, 148.3, 148.4, 150.8, 152.0, 158.3.

IR (KBr) ν 2920, 1732, 1686, 1601, 1490 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{10}N_2O_3$ (266.2): C, 67.67; H, 3.79; N, 10.52. Found: C, 67.80; H, 3.74; N, 10.42.

Ethyl 5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate[3]	***60***
$C_8H_{11}NO_2$ M = 153.2 g.mol^{-1}	

To a solution of NaOEt/EtOH 1 M (18 mL, 18 mmol) was added diethyl acetamidomalonate (790 mg, 3.64 mmol), the mixture was brought to reflux, and 1,4-dichloro-2-butyne (380 µL, 3.92 mmol) was added. After 1 h, additional 1,4-dichloro-2-butyne (380 µL, 3.92 mmol) and a solution of NaOEt/EtOH 2.6 M (1.4 mL, 3.64 mmol) were added. The resulting mixture was refluxed for 1 h, and EtOH was evaporated. The residue was partitioned between 100 mL EtOAc and 100 mL H_2O. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 100 mL). The combined organic layers were washed with saturated $NaHCO_3$ (3 × 50 mL), with HCl 1 M (3 × 50 mL) and finally with brine (25 mL). The organic layer was then treated with activated coal and anhydrous $MgSO_4$, filtered and evaporated to obtain the crude product which was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.42) afforded **60** (51%) as a yellow solid (mp = 97-98 °C).

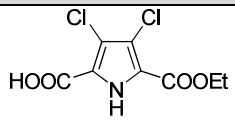
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.33 (s, 3H), 4.34 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 5.96 (t, 1H, J = 2.9 Hz), 6.85 (t, 1H, J = 2.9 Hz), 10.1 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 13.0, 14.5, 60.1, 108.8, 116.2, 121.1, 134.5, 161.9.

IR (KBr) ν 3297, 3142, 2986, 1681, 1495, 1431, 1322, 1221, 1025, 803, 775, 537 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_8H_{11}NO_2$ (153.2): C, 62.73; H, 7.24; N, 9.14. Found: C, 62.59; H, 6.95; N, 9.33.

[3] Curran, T. P.; Keaney, M. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9068.

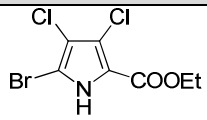
3,4-dichloro-5-(ethoxycarbonyl)-1H-pyrrole-2-carboxylic acid[4]	***61***
$C_8H_7Cl_2NO_4$ M = 252.1 g.mol^{-1}	

SO_2Cl_2 (6.3 mL, 77.82 mmol) was added dropwise to a solution of **60** (2 g, 13.07 mmol) in dry Et_2O (65 mL) under stirring and ice cooling. After stirring at room temperature for 3 h, volatile compounds were removed under *vacuo* and the remainder was dissolved in dioxane (34 mL) and water (5 mL). The mixture was heated to 90-95 °C for 2 h and was purified by flash chromatography afforded **61** (75%) as a yellow solid (mp = 180 °C).

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ = 1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.34 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 9.75 (br s, 1H), 13.7 (s, 1H).

^{13}C NMR (DMSO-d$_6$, 75 MHz) δ = 14.0, 61.3, 116.5, 117.1, 122.1, 128.2, 158.2, 179.7.

Anal. Calcd for $C_8H_7Cl_2NO_4$ (252.1): C, 38.12; H, 2.80; Cl, 28.13; N, 5.56. Found: C, 37.84; H, 3.14;Cl, 28.16; N, 5.79.

Ethyl 5-bromo-3,4-dichloro-1H-pyrrole-2-carboxylate	***62***
$C_7H_6BrCl_2NO_2$ M = 286.9 g.mol^{-1}	

Triethylamine (96 µL, 0.69 mmol) was added to a solution of acid **61** (3.47 g, 13.76 mmol) in dichloromethane (41 mL). The mixture was stirred for 5 min at room temperature and *N*-bromosuccinimide (2.95 g, 16.57 mmol) was added. The solution was stirred for 15 min, and solvent was removed under reduce pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.30) to give **62** (57%) as a white solid (mp = 148-149 °C).

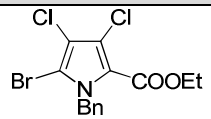
^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ = 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.27 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 13.4 (s, 1H).

^{13}C NMR (DMSO-d$_6$, 75 MHz) δ = 14.1, 60.5, 104.6, 112.4, 115.4, 119.1, 157.9.

IR (KBr) ν 3246, 1704, 1675, 1538, 1446, 1291, 1045, 1015, 783, 748, 621, 477 cm^{-1}.

[4] Motekaitis, R. J.; Heinert, D. H.; Martell, A. E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2504.

Anal. Calcd for $C_7H_6BrCl_2NO_2$ (286.9): C, 29.30; H, 2.11; Br, 27.85; Cl, 24.71; N, 4.88. Found: C, 29.24; H, 2.06; Br, 27.96; Cl, 23.69; N, 4.95.

Ethyl 1-benzyl-5-bromo-3,4-dichloropyrrole-2-carboxylate[5]	***63***
$C_{14}H_{12}BrCl_2NO_2$ M = 377.1 g.mol^{-1}	

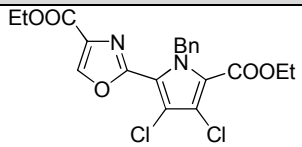
To a solution of **62** (200 mg, 0.70 mmol) in DMF (2 mL) was added benzyl chloride (401 µL, 3.48 mmol), potassium carbonate (481 mg, 3.48 mmol) and tetrabutylammonium iodide (257 mg, 0.70 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 8 h and then quenched with H_2O (34 mL). The separated aqueous layer was extracted with Et_2O (2 × 34 mL). The combined organic layers were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.29) to give **63** quantitatively as a white solid (mp = 90-91 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.23 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 4.21 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 5.65 (s, 2H), 6.98 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.21-7.26 (m, 3 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 51.7, 61.1, 110.4, 114.4, 119.4, 120.2, 126.3, 127.6, 128.7, 136.5, 159.2.

IR (KBr) ν 1703, 1605, 1437, 1271, 1207, 1101, 1018, 723, 691, 637, 528, 451 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{14}H_{12}BrCl_2NO_2$ (377.1): C, 44.59; H, 3.21; Br, 21.19; Cl, 18.80; N, 3.71. Found: C, 44.44; H, 3.57; Br, 20.76; Cl, 19.30; N, 3.54.

Ethyl 2-(1-benzyl-3,4-dichloro-5-(ethoxycarbonyl)pyrrol-2-yl)oxazole-4-carboxylate	***64***
$C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_5$ M = 437.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **1** (50 mg, 0.35 mmol) with ethyl 1-benzyl-5-bromo-3,4-dichloropyrrole-2-carboxylate **63** (134 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos

[5] Handy, S. T.; Sabatini, J. J.; Zhang, Y.; Vulfova, I. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 5057.

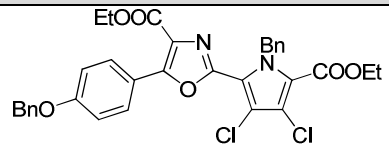
Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.26) afforded **64** (47%) as a white powder (mp = 122-123 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.33 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.38 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.39 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.19 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.16-7.21 (m, 3H), 8.26 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.2, 14.4, 50.6, 61.5, 61.6, 116.6, 119.7, 121.0, 122.3, 126.4, 127.5, 128.6, 134.3, 137.3, 143.8, 153.3, 159.5, 160.7.

IR (KBr) ν 2988, 1709, 1593, 1415, 1317, 1021, 987, 764, 735, 696 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_5$ (437.3): C, 54.93; H, 4.15; Cl, 16.22; N, 6.41. Found: C, 54.89; H, 4.26; Cl, 15.94; N, 6.68.

Ethyl 2-(1-benzyl-3,4-dichloro-5-(ethoxycarbonyl)pyrrol-2-yl)-5-(4-(benzyloxy)phenyl)oxazole-4-carboxylate	**65**
$C_{33}H_{28}Cl_2N_2O_6$ M = 619.5 g.mol^{-1}	

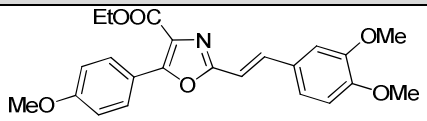
According to the general procedure A using **64** (155 mg, 0.35 mmol) with 4-benzyloxybromobenzene (93 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.26) afforded **65** (100%) as a white powder (mp = 113-114 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.23 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.23 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.31 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.01 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 6.93 (d, 4H, J = 8.4 Hz), 7.07-7.15 (m, 3 H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.1, 14.3, 50.7, 61.4, 61.5, 70.1, 76.7, 77.1, 77.5, 114.8, 116.2, 119.1, 119.8, 121.2, 122.0, 126.4, 126.5, 127.4, 127.5, 128.2, 128.5, 128.7, 130.3, 136.4, 137.5, 149.9, 155.3, 159.5, 160.6, 162.1.

IR (KBr) ν 1706, 1605, 1505, 1257, 1178, 1091, 1024, 736, 694 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{33}H_{28}Cl_2N_2O_6$ (619.5): C, 63.98; H, 4.56; Cl, 11.45; N, 4.52. Found: C, 63.95; H, 4.68; Cl, 11.35; N, 4.63.

(E)-Ethyl 2-(3,4-dimethoxystyryl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate	***66***
$C_{23}H_{23}NO_6$ M = 409.4 g.mol^{-1}	

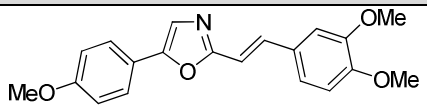
According to the general procedure A using **46** (108 mg, 0.35 mmol) with 4-iodoanisole (82 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.38) afforded **66** (88%) as a white solid (mp = 119-120 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.39 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.79-6.84 (m, 2H), 6.95 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.47 (d, 2H, J = 16.2 Hz), 8.08 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ =14.3, 55.3, 55.7, 55.9, 61.2, 109.0, 111.0, 111.1, 113.8, 119.5, 121.3, 126.8, 128.2, 130.1, 137.0, 149.2, 150.4, 154.8, 159.0, 161.0, 162.4.

IR (KBr) ν 1706, 1605, 1506, 736, 694 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{23}NO_6$ (409.4): C, 67.47; H, 5.66; N, 3.42. Found: C, 67.29; H, 5.88; N, 3.56.

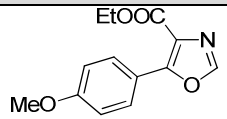
(E)-2-(3,4-dimethoxystyryl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole	***67***
$C_{20}H_{19}NO_4$ M = 337.4 g.mol^{-1}	

According the general procedure C using **66**. Standard workup followed by flash chromatography on silica gel gave annulonine **67** (63%) as a white powder.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.75-6.81 (m, 4H), 6.88 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.7 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 55.3, 55.7, 55.9, 109.0, 111.0, 111.7, 113.8, 119.5, 121.3, 121.7, 126.8, 128.2, 134.6, 149.2, 150.4, 150.8, 159.0, 160.6.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}NO_4$ (337.4): C, 71.20; H, 5.68; N, 4.15. Found: C, 71.32; H, 5.79; N, 4.30.

Ethyl 5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate	***68***
$C_{13}H_{13}NO_4$ M = 247.2 g.mol^{-1}	

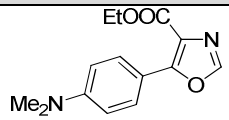
According to the general procedure B using *p*-anisoyl chloride (1.8 mL, 13 mmol). Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.31) afforded **68** (71%) as a white solid (mp = 70-71 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.86 (s, 3H), 4.41 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.85 (s, 1H), 8.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 55.5, 61.4, 113.9, 119.3, 125.4, 130.3, 148.5, 155.9, 161.3, 162.3.

IR (KBr) ν 3139, 2975, 1694, 1608, 1504, 1182, 1077, 847, 790, 643, 617, 547 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{13}NO_4$ (247.2): C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67. Found: C, 62.84; H, 5.61; N, 6.02.

Ethyl 5-(4-(dimethylamino)phenyl)oxazole-4-carboxylate	***69***
$C_{14}H_{16}N_2O_3$ M = 260.3 g.mol^{-1}	

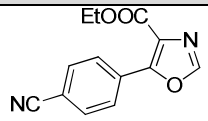
According to the general procedure B using 4-dimethylaminobenzoyl chloride (2.4 g, 13 mmol). Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.29) afforded **69** (75%) as a white solid (mp = 83-84 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.03 (s, 6H), 4.41 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.79 (s, 1H), 8.03 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 39.9, 60.9, 111.1, 113.8, 123.6, 129.6, 147.6, 151.3, 156.7, 162.3.

IR (KBr) ν 3125, 2899, 1705, 1608, 1516, 1371, 1181, 1070, 1029, 944, 785, 641 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260.3): C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76. Found: C, 64.82; H, 6.34; N, 10.84.

Ethyl 5-(4-cyanophenyl)oxazole-4-carboxylate	***70***
$C_{13}H_{10}N_2O_3$ M = 242.2 g.mol^{-1}	

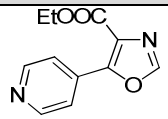
According to the general procedure B using 4-cyanobenzoyl chloride (2.1 g, 13 mmol). Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.23) afforded **70** (80%) as a white solid (mp = 147-148 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.43 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.98 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 62.0, 113.8, 118.3, 128.7, 128.9, 130.8, 132.3, 149.9, 153.2, 161.7.

IR (KBr) ν 3136, 2987, 2226, 1719, 1591, 1500, 1076, 1027, 989, 842, 787, 643, 559 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{10}N_2O_3$ (242.2): C, 64.46; H, 4.16; N, 11.56. Found: C, 64.35; H, 4.26; N, 11.85.

Ethyl 5-(pyridin-4-yl)oxazole-4-carboxylate	***71***
$C_{11}H_{10}N_2O_3$ M = 218.2 g.mol^{-1}	

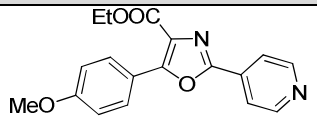
According to the procedure using for the synthesis of ethyl oxazole-4-carboxylate with isonicotinoyl chloride hydrochloride (2.3 g, 13 mmol). Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.22) afforded **71** (66%) as a white solid (mp = 47-48 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.42 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.98-8.00 (m, 3H), 8.73 (d, 2H, J = 6.3 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.2, 61.9, 121.7, 129.4, 133.8, 150.0, 150.4, 152.5, 161.5.

IR (KBr) ν 3094, 2993, 1721, 1584, 1518, 1203, 1103, 824, 788, 693, 624, 515 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218.2): C, 60.55; H, 4.62; N, 12.84. Found: C, 60.31; H, 4.59; N, 12.64.

Ethyl 5-(4-methoxyphenyl)-2-(pyridin-4-yl)oxazole-4-carboxylate	***72***
$C_{18}H_{16}N_2O_4$ M = 324.3 g.mol^{-1}	

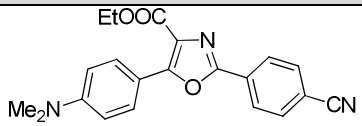
According to the general procedure A using **68** (88 mg, 0.35 mmol) with 4-bromopyridine.HCl (69 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 7/3, Rf = 0.19) afforded **72** (79%) as a white solid (mp = 145-146 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.39 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.83 (s, 3H), 4.42 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.72 (d, 2H, J = 5.8 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 55.4, 61.6, 114.0, 119.0, 120.2, 127.5, 130.4, 133.4, 150.6, 156.4, 156.7, 161.5, 162.0.

IR (KBr) ν 3535, 1709, 1608, 1507, 1263, 1233, 1181, 1099, 1032, 835, 709 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324.3): C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 66.48; H, 5.05; N, 8.79.

Ethyl 2-(4-cyanophenyl)-5-(4-(dimethylamino)phenyl)oxazole-4-carboxylate	***73***
$C_{21}H_{19}N_3O_3$ M = 361.4 g.mol^{-1}	

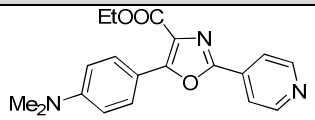
According to the general procedure A using **69** (92 mg, 0.35 mmol) with 4-iodobenzonitrile (81 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.39) afforded **73** (61%) as a yellow solid (mp = 149-150 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.42 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.04 (s, 6H), 4.44 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.20 (d, 2H, J = 8.2 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 40.2, 61.4, 111.3, 113.7, 113.8, 118.4, 126.1, 127.0, 130.0, 130.5, 132.6, 151.6, 156.3, 157.5, 162.4.

IR (KBr) ν 2229, 1709, 1610, 1513, 1369, 1218, 1197, 1093, 847, 816 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{19}N_3O_3$ (361.4): C, 69.79; H, 5.30; N, 11.63. Found: C, 69.99; H, 5.13; N, 11.58.

Ethyl 5-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-(pyridin-4-yl)oxazole-4-carboxylate	***74***
$C_{19}H_{19}N_3O_3$ M = 337.4 g.mol^{-1}	

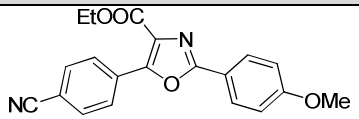
According to the general procedure A using **69** (92 mg, 0.35 mmol) with 4-bromopyridine.HCl (69 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 7/3, Rf = 0.15) afforded **74** (57%) as a yellow solid (mp = 156-157 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.42 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.02 (s, 6H), 4.44 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.72 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.72 (d, 2H, J = 5.8 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 40.0, 61.3, 111.2, 113.6, 120.1, 126.0, 130.0, 133.7, 150.5, 151.7, 155.8, 157.6, 162.3.

IR (KBr) ν 3502, 1709, 1608, 1519, 1229, 1196, 1091, 1027, 816, 788, 706 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337.4): C, 67.64; H, 5.68; N, 12.46. Found: C, 67.59; H, 5.72; N, 12.53.

Ethyl 5-(4-cyanophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate	***75***
$C_{20}H_{16}N_2O_4$ M = 348.4 g.mol^{-1}	

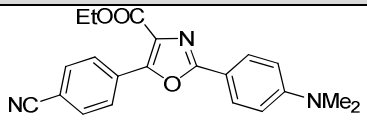
According to the general procedure A using **70** (86 mg, 0.35 mmol) with 4-iodoanisole (82 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.42) afforded **75** (83%) as a white solid (mp = 193-194 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.83 (s, 3H), 4.43 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.95 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.24 (d, 2H, J = 8.5 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.2, 55.4, 61.8, 113.0, 114.3, 118.4, 128.6, 128.8, 130.2, 131.2, 132.1, 151.9, 160.7, 162.0, 162.2.

IR (KBr) ν 2222, 1708, 1610, 1500, 1370, 1096, 1025, 829, 740 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{16}N_2O_4$ (348.4): C, 68.96; H, 4.63; N, 8.04. Found: C, 69.11; H, 4.56; N, 8.19.

Ethyl 5-(4-cyanophenyl)-2-(4-(dimethylamino)phenyl)oxazole-4-carboxylate	***76***
$C_{21}H_{19}N_3O_3$ M = 361.4 g.mol^{-1}	

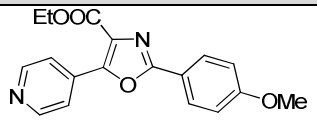
According to the general procedure A using **70** (86 mg, 0.35 mmol) with 4-bromo-*N*,*N*-dimethylaniline (71 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.35) afforded **76** (92%) as a yellow solid (mp = 191-192 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.42 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 3.02 (s, 6H), 4.44 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 6.71 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 8.25 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 40.2, 61.8, 111.6, 112.6, 113.3, 128.4, 128.5, 130.2, 131.5, 132.0, 151.2, 152.0, 161.7, 162.3.

IR (KBr) ν 2903, 2223, 1711, 1614, 1604, 1509, 1432, 1347, 1317, 1219, 1191, 1099 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{19}N_3O_3$ (361.4): C, 69.79; H, 5.30; N, 11.63. Found: C, 69.87; H, 5.26; N, 11.97.

Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-(pyridin-4-yl)oxazole-4-carboxylate	***77***
$C_{18}H_{16}N_2O_4$ M = 324.3 g.mol^{-1}	

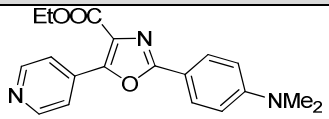
According to the general procedure A using **71** (78 mg, 0.35 mmol) with 4-iodoanisole (83 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 7/3, Rf = 0.21) afforded **77** (82%) as a white solid (mp = 88-89 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.39 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.43 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.98-8.04 (m, 4H), 8.70 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.2, 55.4, 61.8, 118.4, 121.5, 128.8, 130.9, 134.2, 150.2, 151.2, 160.9, 161.9, 162.3.

IR (KBr) ν 3514, 1719, 1614, 1500, 1257, 1107, 840, 743, 702 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324.3): C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 66.84; H, 4.73; N, 9.06.

Ethyl 2-(4-(dimethylamino)phenyl)-5-(pyridin-4-yl)oxazole-4-carboxylate	***78***
$C_{19}H_{19}N_3O_3$ M = 337.4 g.mol^{-1}	

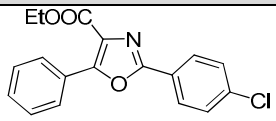
According to the general procedure A using **71** (78 mg, 0.35 mmol) with 4-bromo-*N*,*N*-dimethylaniline (71 mg, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 6/4, Rf = 0.19) afforded **78** (45%) as a orange solid (mp = 179-180 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 3.03 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 6.70 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.98 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 8.04 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 8.72 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 40.1, 61.8, 111.4, 113.0, 121.5, 128.6, 131.0, 134.6, 150.2, 150.5, 152.3, 162.0, 162.3.

IR (KBr) ν 2972, 2930, 1711, 1611, 1512, 1189, 1104, 819, 741 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337.4): C, 67.64; H, 5.68; N, 12.46. Found: C, 67.84; H, 5.77; N, 12.40.

Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-5-phenyloxazole-4-carboxylate	***79***
$C_{18}H_{14}ClNO_3$ M = 327.8 g.mol^{-1}	

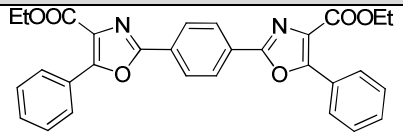
According to the general procedure A using **3** (77 mg, 0.35 mmol) with 1-chloro-4-iodobenzene (169 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.37) afforded **79** (87%) as a white solid (mp = 95-96 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 4.45 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.44-7.51 (m, 5H), 8.07-8.10 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 61.7, 124.9, 127.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.2, 130.5, 137.3, 155.4, 158.9, 162.2.

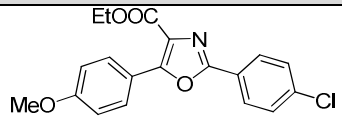
IR (KBr) ν 3515.1, 2925.4, 1721.3, 1606.6, 1484.5 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{14}ClNO_3$ (327.8): C, 65.96; H, 4.31; Cl, 10.82; N, 4.27. Found: C, 65.71; H, 4.56; Cl, 10.95; N, 4.15.

Diethyl 2,2'-(1,4-phenylene)bis(5-phenyloxazole-4-carboxylate)	***80***
$C_{30}H_{24}N_2O_6$ M = 508.5 $g.mol^{-1}$	

According to the general procedure A using **3** (77 mg, 0.35 mmol) with **80** (232 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.35) afforded **80** (22%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.43 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.47 (q, 4H, J = 7.2 Hz), 7.50-7.52 (m, 6H), 8.12-8.14 (m, 4H), 8.29 (s, 4H).

Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate	***81***
$C_{19}H_{16}ClNO_4$ M = 357.8 $g.mol^{-1}$	

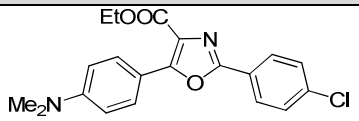
According to the general procedure A using **68** (88 mg, 0.35 mmol) with 1-chloro-4-iodobenzene (169 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (8:24 mg, 0.034:0.07 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.40) afforded **81** (91%) as a white solid (mp = 145-146 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.43 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.88 (s, 3H), 4.45 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.06-8.11 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.5, 55.6, 61.6, 114.0, 119.5, 125.1, 127.2, 128.2, 129.3, 130.4, 137.2, 155.7, 158.4, 161.4, 162.5.

IR (KBr) ν 3504, 2977, 1714, 1610, 1507, 1226, 1170, 1000, 834, 734 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}ClNO_4$ (357.8): C, 63.78; H, 4.51; Cl, 9.91; N, 3.91. Found: C, 63.80; H, 4.58; Cl, 9.84; N, 4.08.

Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-5-(4-(dimethylamino)phenyl)oxazole-4-carboxylate	***82***
$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$ M = 370.8 g.mol^{-1}	

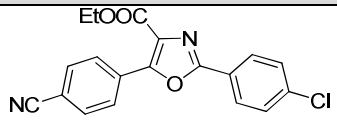
According to the general procedure A using **69** (92 mg, 0.35 mmol) with 1-chloro-4-iodobenzene (169 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (8:24 mg, 0.034:0.07 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.40) afforded **82** (90%) as a white solid (mp > 260 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.43 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.04 (s, 6H), 4.45 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.75 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.1Hz), 8.04-8.07 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.5, 40.2, 61.3, 111.3, 114.2, 125.3, 125.7, 128.0, 129.1, 129.9, 136.8, 151.6, 156.8, 157.5, 162.7.

IR (KBr) ν 1711, 1614, 1515, 1197, 1086, 817, 731 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}ClN_2O_3$ (370.8): C, 64.78; H, 5.16; Cl, 9.56; N, 7.55. Found: C, 64.93; H, 5.31; Cl, 9.44; N, 7.83.

Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-5-(4-cyanophenyl)oxazole-4-carboxylate	***83***
$C_{19}H_{13}ClN_2O_3$ M = 352.8 g.mol^{-1}	

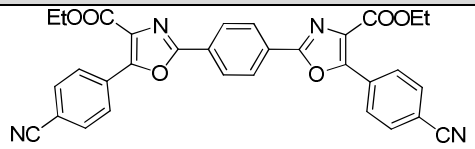
According to the general procedure A using **70** (86 mg, 0.35 mmol) with 1-chloro-4-iodobenzene (169 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.26) afforded **83** (66%) as a white powder (mp = 166-167 °C).

H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.42 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 4.45 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.26 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 62.0, 113.5, 118.3, 124.3, 128.3, 128.8, 129.3, 130.4, 130.9, 132.2, 137.9, 152.7, 159.7, 161.8.

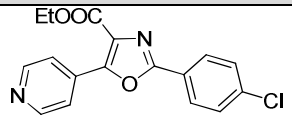
IR (KBr) ν 3514, 2928, 2230, 1719, 1603, 1483, 1239, 1094, 835, 737, 547 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{13}ClN_2O_3$ (352.8): C, 64.69; H, 3.71; Cl, 10.05; N, 7.94. Found: C, 64.59; H, 3.54; Cl, 9.87; N, 8.08.

Diethyl 2,2'-(1,4-phenylene)bis(5-(4-cyanophenyl)oxazole-4-carboxylate)	***84***
$C_{32}H_{22}N_4O_6$ M = 558.5 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **70** (86 mg, 0.35 mmol) with **83** (250 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography afforded **84** (9%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.46 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.50 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.81 (d, 4H, J = 7.5 Hz), 8.31-8.41 (m, 8H).

Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-5-(pyridin-4-yl)oxazole-4-carboxylate	***85***
$C_{17}H_{13}ClN_2O_3$ M = 328.7 g.mol^{-1}	

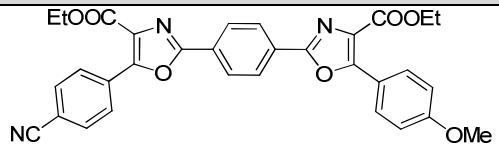
According to the general procedure A using **71** (78 mg, 0.35 mmol) with 1-chloro-4-iodobenzene (169 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/IMes (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 6/4, Rf = 0.32) afforded **85** (78%) as a white solid (mp = 87-88 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.43 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.47 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.46 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 8.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.75 (d, 2H, J = 6.0 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 62.1, 121.7, 124.4, 128.4, 129.4, 131.2, 134.0, 138.0, 150.4, 152.1, 160.0, 161.8.

IR (KBr) ν 1720, 1602, 1583, 1482, 1091, 835, 735, 694, 495 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{13}ClN_2O_3$ (328.7): C, 62.11; H, 3.99; Cl, 10.78; N, 8.52. Found: C, 62.04; H, 4.22; Cl, 10.86; N, 8.64.

Ethyl 5-(4-cyanophenyl)-2-(4-(4-(ethoxycarbonyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazol-2-yl)phenyl)oxazole-4-carboxylate	***86***
$C_{32}H_{25}N_3O_7$ M = 563.6 g.mol^{-1}	

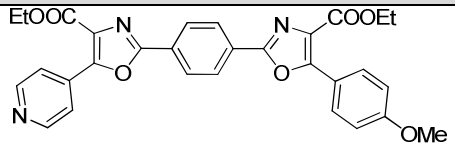
According to the general procedure A using **70** (86 mg, 0.35 mmol) with **81** (254 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 5/5, Rf = 0.38) afforded **86** (86%) as a yellow solid (mp = 241-242 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.39-1.45 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.39-4.49 (m, 4H), 6.97 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.18 (s, 4H), 8.27 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 14.4, 55.4, 61.5, 62.1, 113.5, 113.9, 118.3, 119.2, 127.1, 127.3, 127.4, 127.5, 128.9, 130.3, 130.6, 130.8, 132.2, 152.9, 155.9, 157.9, 159.7, 161.4, 161.8, 162.2.

IR (KBr) ν 2984, 2840, 2227, 1715, 1608, 1578, 1560, 1506 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{32}H_{25}N_3O_7$ (563.6): C, 68.20; H, 4.47; N, 7.46. Found: C, 68.14; H, 4.58; N, 7.49.

Ethyl 2-(4-(4-(ethoxycarbonyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazol-2-yl)phenyl)-5-(pyridin-4-yl)oxazole-4-carboxylate	***87***
$C_{30}H_{25}N_3O_7$ M = 539.5 g.mol^{-1}	

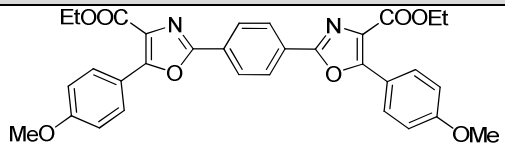
According to the general procedure A using **71** (78 mg, 0.35 mmol) with **81** (254 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 7/3, Rf = 0.19) afforded **87** (92%) as a yellow powder (mp = 225-226 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 139-1.47 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.41-4.52 (m, 4H), 6.99 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.06-8.11 (m, 4H), 8.23 (s, 4H), 8.78 (s, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 14.4, 55.5, 61.6, 62.2, 113.9, 119.3, 121.9, 127.2, 127.4, 127.6, 129.1, 130.4, 131.4, 134.1, 150.3, 152.2, 156.0, 158.0, 160.1, 161.4, 161.7, 162.3.

IR (KBr) ν 2977, 1715, 1609, 1578, 1542, 1505 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{30}H_{25}N_3O_7$ (539.5): C, 66.78; H, 4.67; N, 7.79. Found: C, 66.84; H, 4.87; N, 7.62.

Diethyl 2,2'-(1,4-phenylene)bis(5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate)	***88***
$C_{32}H_{28}N_2O_8$ M = 568.6 g.mol^{-1}	

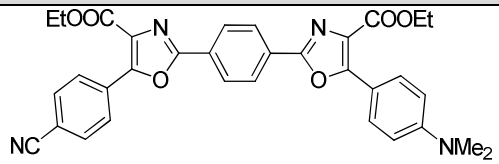
According to the general procedure A using **68** (88 mg, 0.35 mmol) with **81** (254 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.24) afforded **88** (100%) as a white solid (mp > 260 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.44 (t, 6H, J = 7.1 Hz), 3.89 (s, 6H), 4.47 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 7.03 (d, 4H, J = 8.7 Hz), 8.13 (d, 4H, J = 8.7 Hz), 8.25 (s, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 55.5, 61.6, 114.0, 119.5, 127.2, 127.4, 128.4, 130.4, 155.9, 158.4, 161.4, 162.4.

IR (KBr) ν 2971, 2841, 1713, 1609, 1578, 1504, 1220, 1178, 1033, 833, 787, 711, 648 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{32}H_{28}N_2O_8$ (568.6): C, 67.60; H, 4.96; N, 4.93. Found: C, 67.48; H, 5.24; N, 5.11.

Ethyl 5-(4-cyanophenyl)-2-(4-(5-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-(ethoxycarbonyl)oxazol-2-yl)phenyl)oxazole-4-carboxylate	***89***
$C_{33}H_{28}N_4O_6$ M = 576.6 $g.mol^{-1}$	

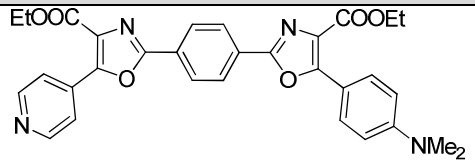
According to the general procedure A using **70** (86 mg, 0.35 mmol) with **82** (263 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 5/5, Rf = 0.33) afforded **89** (95%) as a yellow solid (mp = 244-245 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.43 (m, 6H), 3.01 (s, 6H), 4.45 (m, 4H), 6.70 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.16 (s, 4H), 8.27 (d, 2H, J = 8.1 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 14.4, 40.1, 61.3, 62.0, 111.2, 113.4, 113.9, 118.3, 125.8, 126.9, 127.1, 127.2, 128.8, 129.1, 129.8, 130.5, 130.8, 132.2, 151.4, 152.8, 157.0, 159.7, 161.8, 162.5.

IR (KBr) ν 2980, 2926, 2226, 1715, 1608, 1512 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{33}H_{28}N_4O_6$ (576.6): C, 68.74; H, 4.89; N, 9.72. Found: C, 68.63; H, 5.02; N, 9.91.

Ethyl 5-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-(4-(4-(ethoxycarbonyl)-5-(pyridin-4-yl)oxazol-2-yl)phenyl)oxazole-4-carboxylate	***90***
$C_{31}H_{28}N_4O_6$ M = 552.6 g.mol^{-1}	

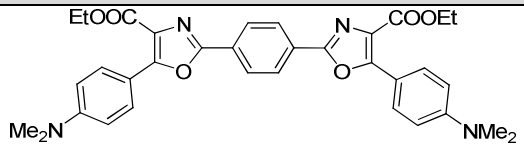
According to the general procedure A using **71** (78 mg, 0.35 mmol) with **82** (263 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 7/3, Rf = 0.16) afforded **90** (100%) as a yellow powder (mp = 180-181 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41-1.48 (m, 6H), 3.04 (s, 6H), 4.42-4.51 (m, 4H), 6.75 (d, 2H, J = 9 Hz), 8.06 (m, 4H), 8.24 (s, 4H), 8.78 (s, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 14.5, 40.2, 61.4, 62.2, 111.3, 114.0, 121.8, 126.0, 127.1, 127.3, 127.4, 129.4, 129.9, 131.4, 134.1, 150.4, 151.7, 152.3, 157.2, 160.2, 161.8, 162.6.

IR (KBr) ν 2928, 1719, 1609, 1511 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{31}H_{28}N_4O_6$ (552.6): C, 67.38; H, 5.11; N, 10.14. Found: C, 67.48; H, 4.86; N, 10.27.

Diethyl 2,2'-(1,4-phenylene)bis(5-(4-(dimethylamino)phenyl)oxazole-4-carboxylate)	***91***
$C_{34}H_{34}N_4O_6$ M = 594.7 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **69** (92 mg, 0.35 mmol) with **82** (263 mg, 0.70 mmol), $Pd(OAc)_2$/Cy-JohnPhos Buchwald's ligand (4:12 mg, 0.017:0.035 mmol) and dioxane solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 6/4, Rf = 0.32) afforded **91** (99%) as a yellow solid (decomposition 180 °C).

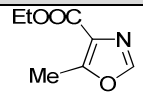
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.45 (t, 6H, J = 7.1 Hz), 3.06 (s, 12H), 4.47 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 6.77 (d, 4H, J = 8.7 Hz), 8.10 (d, 4H, J = 8.7 Hz), 8.23 (s, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.5, 40.2, 61.4, 111.4, 114.3, 126.0, 127.0, 128.4, 130.0, 151.7, 157.1, 157.7, 162.8.

IR (KBr) ν 2929, 1717, 1610, 1560, 1513 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{34}H_{34}N_4O_6$ (594.7): C, 68.67; H, 5.76; N, 9.42. Found: C, 68.59; H, 5.66; N, 9.58.

Chapitre IV: Mechanistic study of direct arylation reaction in oxazole-4-carboxylate serie

Ethyl 5-methyloxazole-4-carboxylate	***92***
$C_7H_9NO_3$ M = 155.2 g.mol^{-1}	

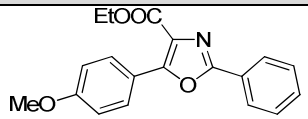
According to the general procedure B using acetyl chloride (0.9 mL, 13 mmol). Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 4/6, Rf = 0.34) afforded **92** (65%) as a colourless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.53 (s, 3H), 4.26 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.69 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 11.7, 14.1, 60.8, 127.0, 148.8, 156.2, 161.9.

IR (KBr) ν 3130, 2984, 1718, 1616, 1526, 1310, 1183, 1106, 1071, 655 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_7H_9NO_3$ (155.2): C, 54.19; H, 5.85; N, 9.03. Found: C, 53.91; H, 5.92; N, 9.11.

Ethyl 5-(4-methoxyphenyl)-2-phenyloxazole-4-carboxylate	***93***
$C_{19}H_{17}NO_4$ M = 323.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **68** (88 mg, 0.35 mmol) with 4-iodobenzene (40 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent.

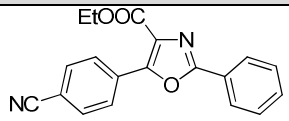
Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.34) afforded **93** (70%) as a white solid as a white powder (mp = 138-139 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.42 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.85 (s, 3H), 4.45 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.45-7.48 (m, 3H), 8.08-8.13 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 55.4, 61.4, 113.8, 119.6, 126.5, 126.8, 127.0, 128.8, 130.2, 130.9, 155.4, 159.1, 161.1, 162.5.

IR (KBr) ν 2982, 1714, 1608, 1505, 1215, 1093, 712, 535 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{17}NO_4$ (323.3): C, 70.58; H, 5.30; N, 4.33. Found: C, 70.47; H, 5.24; N, 4.51.

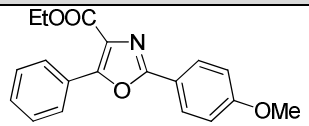
Ethyl 5-(4-cyanophenyl)-2-phenyloxazole-4-carboxylate	***94***
$C_{19}H_{14}N_2O_3$ M = 318.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **70** (86 mg, 0.35 mmol) with 4-iodobenzene (40 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$/P(*o*-tol)$_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 2/8, Rf = 0.21) afforded **94** (99%) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.44 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.27 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 61.9, 113.3, 118.3, 125.8, 126.7, 128.7, 128.9, 130.31, 131.1, 131.5, 132.1, 152.5, 160.6, 161.9.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{14}N_2O_3$ (318.3): C, 71.69; H, 4.43; N, 8.80. Found: C, 71.58; H, 4.59; N, 8.94.

Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-phenyloxazole-4-carboxylate	***95***
$C_{19}H_{17}NO_4$ M = 323.3 g.mol^{-1}	

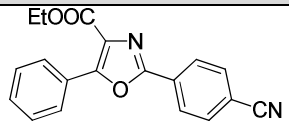
According to the general procedure A using **8** (88 mg, 0.35 mmol) with 4-iodobenzene (40 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.31) afforded **95** (96%) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.42 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.87 (s, 3H), 4.45 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.47-7.50 (m, 3H), 8.09 (d, 4H, J = 8.8 Hz).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.4, 55.5, 61.58, 114.3, 119.1, 127.3, 127.9, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 130.2, 154.7, 160.0, 162.0, 162.5.

IR (KBr) ν 1718, 1614, 1503, 838, 741 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{17}NO_4$ (323.3): C, 70.58; H, 5.30; N, 4.33. Found: C, 70.64; H, 5.24; N, 4.68.

Ethyl 2-(4-cyanophenyl)-5-phenyloxazole-4-carboxylate	***96***
$C_{19}H_{14}N_2O_3$ M = 318.3 g.mol^{-1}	

According to the general procedure A using **5** (86 mg, 0.35 mmol) with 4-iodobenzene (40 µL, 0.35 mmol), $Pd(OAc)_2/P(o\text{-tol})_3$ (4:11 mg, 0.017:0.035 mmol) and toluene solvent. Standard workup followed by flash chromatography (EtOAc/PE 3/7, Rf = 0.34) afforded **96** (99%) as a white solid (mp = 115-116 °C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1.42 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.45 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.49-7.51 (m, 3H), 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 8.07-8.10 (m, 2H), 8.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 14.3, 61.7, 114.3, 118.2, 126.6, 127.2, 127.4, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 130.2, 130.3, 130.8, 132.7, 137.5, 156.0, 157.8, 161.9.

IR (KBr) ν 2229, 1721, 1495, 1230, 846, 738 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{14}N_2O_3$ (318.3): C, 71.69; H, 4.43; N, 8.80. Found: C, 71.23; H, 4.83; N, 8.94.

Annexes

Cécile Verrier

LCOFH/ UMR 6014/ COBRA
Place Emile Blondel BP 08
F-76131 Mont Saint Aignan cedex

: (+33) 6-30-22-57-90
: verriercecile@yahoo.fr

Née le 4 Janvier 1984
Nationalité Française, Célibatire

Formation

2006 Aujourd'hui
- Doctorante en chimie organique, IRCOF (Rouen)
  Sujet: Etude de nouvelles méthodologies d'arylation et d'alkylation directe régiosélective en série azolique. Applications à la synthèse de produits naturels
  Directeurs: Dr. Christophe Hoarau et Pr. Francis Marsais, LCOFH, IRCOF (Rouen)

2006
- Master recherche chimie organique, option chimie pour le vivant (Rouen), mention assez bien
  Sujet: Etude d'arylation directe en série azolique: Vers la synthèse de thiopeptides antibiotiques originaux
  Directeur: Dr. Christophe Hoarau, LCOFH, IRCOF (Rouen)

2005
- MST Chimie et Industries Connexes, option Synthèse Organique – Relation Structure-Activité (Le Havre), mention assez bien
  Sujet: Synthèse de dérivés fluorescents du «TREN», Application à la synthèse de calixarènes comme détecteurs fluorescents spécifiques
  Directeurs: Dr. Nicolas Hucher et Pr. Ivan Jabin, URCOM (Le Havre)

2003
- DUT de Chimie (Rouen)
  Sujet: Synthèse d'acide gras paramagnétique
  Directeur: Dr. Fabrice Giusti, UMR 7099, IBPC (Paris)

Compétences scientifiques

Synthèse chimique
- Synthèses multi-étapes
- Chimie organométallique
- Synthèse et fonctionnalisation d'hétérocycles
- Manipulation de réactifs sensible à l'air

Techniques analytiques
- RMN ^{1}H, ^{13}C – 1D et 2D (Brücker 300 MHz)
- HPLC, GC, GC/MS, IR

Biologie
- Cellulaire, moléculaire, microbiologie (notions)

Informatique
- SciFinder, Beilstein, Chemdraw, Isisdraw, Microsoft Office

Langues
- Anglais (lu, écrit, parlé)
- Allemand (notion)

Expériences d'enseignement

2009 Travaux pratique de Chimie organique, niveau deuxième année (IUT Chimie de Rouen), 96 heures.

2006-2009 Travaux pratique de Chimie organique, niveau première année (IUT Chimie de Rouen), 288 heures.

2006-2009 Encadrement de cinq stagiaires, niveau deuxième année d'IUT et licence professionnelle.

Publications

Roger, J.; **Verrier, C.**; Le Goff, R.; Hoarau, C.; Doucet, H. "Carbonates: Ecofriendly Solvents for Palladium-Catalyzed Direct 2-Arylation of Oxazole Derivatives" *ChemSusChem* **2009**, *2*, 951-956.

Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. "Direct Palladium-Catalyzed Alkenylation, Benzylation and Alkylation of Ethyl Oxazole-4-Carboxylate with Alkenyl-, Benzyl- and Alkyl Halides" *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647-650.

Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. "Palladium-Catalyzed Direct (Hetero)Arylation of Ethyl Oxazole-4-Carboxylate: an Efficient Access to (Hetero)Aryloxazoles" *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 7383-7386.

Martin, T.; **Verrier, C.**; Hoarau, C.; Marsais, F. "Direct C-2 Arylation of 4-Thiazolecarboxylates: New Insights in Synthesis of Heterocyclic Core of Thiopeptide Antibiotics" *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909-2912.

Robert, N.; **Verrier, C.**; Hoarau, C.; Célanire, S.; Marsais, F. "A Convenient Synthesis of Cyclopenta[b]pyridin-2,5-dione as a Non-Glycosidic Cardiotonic Agent" *ARKIVOC* **2008**, *(vii)*, 92.

Communications

Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. "Direct Regioselective Palladium-Catalyzed Arylation, Alkenylation, Benzylation and Alkylation of Ethyl Oxazole-4-Carboxylate with Halide Derivatives " *10th Tetrahedron Symposium*, Paris (France), 23-26 Juillet 2009.
Poster.

Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. "Direct Regioselective C-H Bond Functionalization of Ethyl Oxazole-4-Carboxylate with Halide Derivatives" *Journées Nord-Ouest Européenne Jeunes Chercheurs*, Rouen (France), 18-20 Mai 2009.
Poster and Communication orale.

Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. "Novel Versatile Routes Towards Substituted Oxazoles Through Direct C-H Regioselective Palladium-Catalyzed Arylation, Vinylation and Alkylation of Ethyl 4-Oxazolecarboxylate" *11th Belgium Organic Synthesis Symposium (BOSS XI)*, Ghent (Belgique), 13-18 Juillet 2008.
Poster.

Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. "Etude de Nouvelles Voies de Fonctionnalisation en Série Oxazolique par Activation Directe de la Liaison C-H pour la Synthèse de Produits Naturels" *Journées Nord-Ouest Européenne Jeunes Chercheurs*, Lille (France), 9-10 Juin 2008.
Communication orale.

Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. "Novel Versatile Routes Towards Substituted Oxazoles Through Direct C-H Regioselective Palladium-Catalyzed Arylation, Vinylation and Alkylation of Ethyl 4-Oxazolecarboxylate" *9th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium (ANORCQ)*, Le Havre (France), 3-5 Avril 2008.
Poster and Communication orale.

Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. "Arylation et Hétéroarylation Régiosélective du 4-Oxazolecarboxylate d'Ethyle par Activation Directe de la Liaison C-H" *Journées de Chimie Organique*, Ecole Polytechnique, Palaiseau (France), 17-19 Septembre 2007.
Poster.

Hoarau, C.; **Verrier, C.**; Grandclaudon, P.; Couture, A.; Marsais, F. "Direct C-H Heteroarylation of Ethyl-4-Oxazolecarboxylate: Toward Natural Product Synthesis" *8th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium (ANORCQ)*, Cambridge (United Kingdom), 9-11 Avril 2006.
Poster.

Références

Dr. Christophe Hoarau
Directeur de thèse
IRCOF
Rue Tesnière
76130 Mont Saint Aignan
christophe.hoarau@insa-rouen.fr
(+33) 2 35 52 24 01

Pr. Francis Marsais
Directeur de thèse
IRCOF
Rue Tesnière
76130 Mont Saint Aignan
francis.marsais@insa-rouen.fr
(+33) 2 35 52 24 75

Pr. Ivan Jabin
Enseignant à l'Université du Havre
Université Libre de Bruxelles
Avenue F.D. Roosevelt, 50 CP 160/06
B-1050 Brussels
ijabin@ulb.ac.be
(+32) 2 650 35 37

JOC*Note*

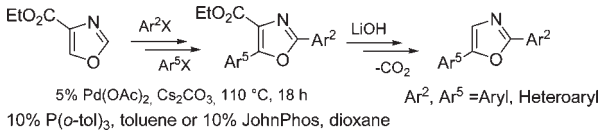
Palladium-Catalyzed Direct (Hetero)arylation of Ethyl Oxazole-4-carboxylate: An Efficient Access to (Hetero)aryloxazoles

Cécile Verrier, Thibaut Martin, Christophe Hoarau,* and Francis Marsais

Institut de Chimie Organique Fine (IRCOF) associé au CNRS (UMR 6014), INSA et Université de Rouen, BP08 76131 Mont Saint Aignan, France

christophe.hoarau@insa-rouen.fr

Received May 21, 2008



A straightforward route toward 2-(hetero)arylated and 2,5-di(hetero)arylated oxazoles through regiocontrolled palladium-catalyzed direct (hetero)arylation of ethyl oxazole-4-carboxylate with iodo-, bromo-, and chloro(hetero)aromatics followed by a two-step hydrolysis/decarboxylation sequence was described. The method was applied here to a neat synthesis of two 2,5-di(hetero)aryloxazole natural products, balsoxin and texaline.

(Hetero)aryl-substituted oxazoles are common features of a wide range of biologically active natural products. They are also of considerable interest in medicinal chemistry and as organic materials. In recent years, direct (hetero)arylation has emerged as an attractive alternative to the commonly employed cross-coupling reactions because it does not require the rather tricky preliminary preparation of the requisite metallated or halogenated (hetero)arene. Several reviews highlight the broad scope of this strategy, high functional group tolerance, atom economy, and mild reaction conditions.[1] However, this straightforward approach is penalized by the regioselectivity difficulties particularly with the unsubstituted oxazole at positions 2 and 5.[2,3] As pioneering work, Ohta reported the regioselective C-5 direct heteroarylation of oxazole with 2-chloropyrazine under standard conditions [$Pd(PPh_3)_4$/KOAc/DMF].[2e] The process was further used to introduce the oxazole nucleus at its position 5 on heterocyclic pharmaceutics.[1a] More recently, novel efficient catalyst systems for C-2 arylation of azoles including the challenging oxazole were actively developed. Thus, Bellina and Daugulis reported the first two examples of regioselective direct C-2 phenylation of oxazole with phenyl iodide or 4-methoxyphenyl iodide under base-free conditions[2b] [CuI (2 equiv), 5 mol % $Pd(OAc)_2$] or palladium-free conditions[2c] [5 mol % CuI, ^{t}BuOLi (2 equiv)] providing 2-aryloxazoles in 63% or 23% yields, respectively. Doucet[2d] and Bhanage[2e] designed two novel palladium-bidentate ligand catalysts [$PdCl(C_3H_5)$(dppb) and $Pd(TMHD)_2$] that proved to be effective in C-2 regioselective arylation of oxazole with 4-*tert*-butylbromobenzene, iodobenzene, or 4-methoxyiodobenzene in 69%, 62%, or 63% yields, respectively. To date regioselective direct arylation of oxazole remains sparse compared to the broad range of heterocyclic targets, and there is a need to develop versatile routes to (hetero)aryloxazoles via regioselective direct arylation of oxazoles with halo(hetero)arenes. For this purpose, we recently turned to the commercially available ethyl oxazole-4-carboxylate **1** and we reported the preferential C-2 versus C-5 palladium-catalyzed direct C-H phenylation of **1** with phenyl iodide under standard conditions.[4] In this note, we report new developments of this method on the regiocontrolled C-2 (hetero)arylation of **1** followed by a C-5 (hetero)arylation with various (hetero)aryl halides. This method allows simple and fast access to 2-(hetero)aryl- and 2,5-di(hetero)aryloxazole-4-carboxylates, which are common features of various oxazole-containing natural products such as the thiopeptide antibiotic GE37468A.[5] The removal of the ethyl carboxylate function used as a temporary blocking group was examined to prepare the 2-mono(hetero)aryl- and 2,5-di(hetero)aryloxazoles via a direct coupling strategy, which can be directly run to a innovative synthetic approach toward 2,5-di(hetero)aryloxazole natural products and scintillators.[6]

In the course of the direct phenylation of **1** with phenyl iodide using a combination of $Pd(OAc)_2$ and Cs_2CO_3, we proved that the solvent/ligand pair is of main importance to control the selectivity of the C-2 arylation versus 5-monoarylation and 2,5-

(1) (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238. (b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35–41. (c) Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172–1175. (d) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *354*, 1077–1101. (e) Lablinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507–514. (f) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1770. (g) Miura, M.; Nomura, M. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 211–241. (h) Fujiwara, Y.; Chengguo, J. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 319–324. (i) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698–1712. (j) Shilov, A.; Shul'pin, G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.

(2) Examples of C-2 or C-5 regioselective direct (hetero)arylations of oxazole: (a) Derridj, F.; Djebbar, S.; Benali-Baitich, O.; Doucet, H. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 135–144. (b) Nandurkar, N. S.; Bhanushali, M. Y.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1045–1048. (c) Daugulis, O.; Do, H.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404–12405. (d) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379–1382. (e) Ohta, A.; Akita, Y.; Ohkuwa, T.; Chiba, M.; Fukunaga, R.; Miyafuyi, A.; Nakata, T.; Tani, N.; Aoyagi, Y. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1951–1958.

(3) Examples of C-2 or C-5 direct (hetero)arylations of 5- or 2-monosubstituted oxazoles: (a) Besselière, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Gierson, D. S.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3278–3280. (b) Ohnmacht, S. A.; Mamone, P.; Culshaw, A. J.; Greaney, M. F. *Chem. Commun.* **2008**, *10*, 1241–1243. (c) Hodgett, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2911–2914. (d) Pivsa-Art, S.; Fukui, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473. (e) Pivsa-Art, S.; Fukui, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473.

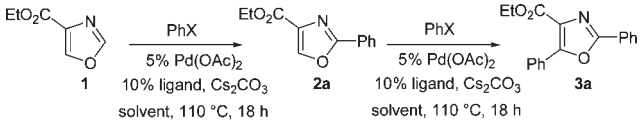
(4) Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573–8577.

(5) (a) Hughes, R. A.; Moody, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930–7954. (b) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Meritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685–714. (c) Yeh, V. S. C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995–12402.

(6) (a) Charier, S.; Ruel, O.; Baudin, J.-B.; Alcor, D.; Allemand, J.-F.; Meglio, A.; Jullien, L.; Valeur, B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1097–1113. (b) Clapham, C.; Sutherland, A. J. *Chem. Commun.* **2003**, 84–85. (c) McCrain, M. C.; Hine, A. V.; Sutherland, A. J. *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 225–231. (d) Clapham, C.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2253–2256. (e) Diwu, Z.; Zhang, C.; Klaubert, D. H.; Haugland, R. P. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2000**, *131*, 95–100.

10.1021/jo801093n CCC: $40.75 © 2008 American Chemical Society
Published on Web 08/15/2008

TABLE 1. Direct C-2 and C-5 Phenylation of Ethyl Oxazole-4-carboxylate (1) with Iodo- and Chlorobenzenes[a]

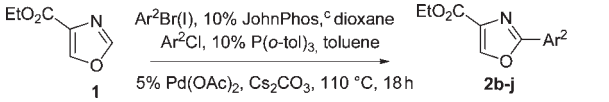


entry	PhX	ligand	dioxane		toluene	
			%-**2a**[b]	%-**3a**[b]	%-**2a**[b]	%-**3a**[b]
1	PhI	P(*o*-tol)$_3$	37[e]	81	86	**96**
2	PhI	JohnPhos[c]	**69**	27	67[f]	49
3	PhI	IMes[d]	88[g]	24	38	12
4	PhCl	P(*o*-tol)$_3$	n.r.	n.r.	44(**71**)[h]	16
5	PhCl	JohnPhos[c]	79	52 (**70**)[h]	n.r.	57 (**69**)[h]
6	PhCl	IMes[d]	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

[a] Reaction conditions: [**1**]/[PhX]/[Pd(OAc)$_2$]/[ligand]/[Cs$_2$CO$_3$] = 0.35:0.35:0.017:0.035:0.7 (in mmol), in dioxane or toluene (1 mL) under N$_2$ atmosphere at 110 °C for 18 h; n.r. = no reaction. [b] Yield of isolated product over two runs. [c] Buchwald's JohnPhos ligand: 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl. [d] IMes: 1,3-bis-(mesitylimidazolyl)carbene. [e] 16% of **3a** and 10% of ethyl 5-phenyloxazole-4-carboxylate. [f] 15% of **3a**. [g] 11% of **3a**. [h] 0.7 mmol of PhCl.

diarylation of oxazole-4-carboxylates. Bulky ligands greatly favor the formation of ethyl 2-phenyloxazole-4-carboxylate (Table 1, entries 1−3), 86% using P(*o*-tol)$_3$ in toluene, 69% with Buchwald's JohnPhos ligand in dioxane, or 88% with IMes in dioxane. Therefore, the subsequent C-5 phenylation of **2a** to the ethyl 2,5-diphenyloxazole-4-carboxylate **3a** could be achieved with P(*o*-tol)$_3$ either in dioxane (81%) or toluene (96%). With the aim to extend the method to a broad range of (hetero)arene halides, we first checked the direct coupling of phenyl chloride with **1** (Table 1, entries 4−6). We found that Buchwald's JohnPhos ligand in dioxane carried out the two-step C-2 and then C-5 phenylation of **1** to **2a** then **3a** in 79% and 52% yields (entry 5). The use of P(*o*-tol)$_3$ in toluene allowed exclusively the C-2 phenylation of **1** in 71% yield when using a 2-fold excess of phenyl chloride (entry 4). Interestingly, the 2,5-diphenylated compound **3a** was not observed due to the poor efficiency of P(*o*-tol)$_3$ in toluene in subsequent C-5 phenylation of **2a** to **3a** (16%). As consequence of probing C-2 (hetero)arylation of **1** with a number of halo(hetero)arenes, we chose the ligand/solvent pairs that were much more effective in C-2 than in C-5 phenylation of **1** to avoid the side production of the undesired 2,5-diarylated compound. Thus from the results depicted in Table 1 (entries 1−6), two efficient ligand/solvent pairs were retained depending on the (hetero)aryl halide used. The (hetero)arylation of **1** with (hetero)aryl iodides and bromides was carried out with Buchwald's JohnPhos ligand in dioxane, whereas P(*o*-tol)$_3$ in toluene for direct coupling of **1** with (hetero)aryl chlorides was used. The results depicted in Table 2 showed that the selective C-2 (hetero)arylation of **1** could be successfully accomplished with a large number of iodo- and bromo(hetero)arenes leading to the corresponding 2-(hetero)aryloxazole-4-carboxylates **2b−j** in 59% to 90% yields range. Most remarkably, almost all (hetero)aryl chlorides proved to be better coupling partners than iodo- and bromo(hetero)arenes for direct coupling since 2-(hetero)aryloxazole-4-carboxylates **2b−j** were obtained in higher yields (66−98%). As expected, both 5-(hetero)arylated and 2,5-diarylated products were not formed with 1 equiv of (hetero)aryl halides. Nevertheless, an excess of (hetero)aryl halides could be useful sometimes along with

TABLE 2. Direct C-2 (Hetero)arylation of Ethyl Oxazole-4-carboxylate (1) with Iodo-, Bromo-, and Chloro(hetero)aromatics[a]



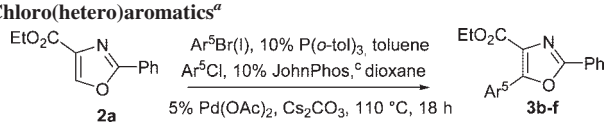
entry	Ar^2X	X	product		yield (%)[b]
1		I			65 (91)[d]
2	NC–X	Cl		**2b**	85
3		Br			33 (60)[d,f]
4	OHC–X	Cl		**2c**	66
5		I			59 (77)[d,g]
6	MeO–X	Cl		**2d**	29 (68)[e]
7		I			78
8	H_2N–X	Cl		**2e**	n.r.
9		I			59 (98)[d]
10		Br		**2f**	87
11		Cl			98
12		I			83
13		Br		**2g**	74 (98)[d]
14		Cl			96
15		I			90
16		Cl		**2h**	97
17		Br			77
18		Cl		**2i**	59 (73)[e]
19		Br		**2j**	84

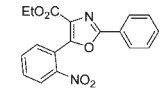
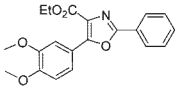
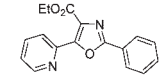
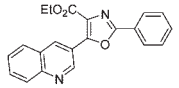
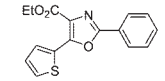
[a] Reaction conditions: [**1**]/[Ar^2X]/[Pd(OAc)$_2$]/[ligand]/[Cs$_2$CO$_3$] = 0.35:0.35:0.017:0.035:0.7 (in mmol), in dioxane or toluene (1 mL) under N$_2$ atmosphere at 110 °C for 18 h; n.r. = no reaction. [b] Yield of isolated product over two runs. [c] Buchwald's JohnPhos ligand: 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl. [d] 0.7 mmol of halogeno(hetero)aromatic. [e] [**1**]/[Ar^2X]/[Pd(OAc)$_2$]/[ligand]/[Cs$_2$CO$_3$] = 0.35:0.7:0.035:0.07:0.7 (in mmol). [f] 36% of 2,5 diarylated oxazole. [g] 22% of 2,5 diarylated oxazole.

increasing amounts of catalyst (10 mol %) and ligand (20 mol %) to optimize the yield of C-2 (hetero)aryloxazoles versus the side-production of bis-arenes arising from the (hetero)aryl halides homocoupling (entries 1, 3, 5, 6, 9, 13, and 18). It should also be noted that the direct (hetero)arylation of **1** is fully compatible with such reactive functions as cyano and formyl (entries 1−4) as well as the electron-rich amino group of 4-aminoiodobenzene (entry 7). Surprisingly, P(*o*-tol)$_3$ in toluene proved to be an effective ligand in the direct coupling of **1** with the deactivated 4-methoxychlorobenzene (entry 6), whereas the same reaction with 4-aminochlorobenzene remained unsuccessful whatever catalyst was used (entry 8).

The second C-5 (hetero)arylation step of 2-(hetero)aryloxazole-4-carboxylates with various (hetero)aryl halides was then studied. Preliminary results of the C-5 direct phenylation of **2a** with phenyl iodide (Table 1) showed that P(*o*-tol)$_3$ in toluene can be used with (hetero)aryl iodides (entry 1), whereas Buchwald's JohnPhos ligand in dioxane or toluene is better in the case of (hetero)aryl chlorides (entry 5). Under these conditions, the second C-5 coupling step of **2a** with various (hetero)aryl halides led to the expected 5-(hetero)aryl-2-phenyloxazole-4-carboxylates **3b−f** in fair to good yields (Table 3). Iodo- and bromo(hetero)arenes proved to be very reactive and allowed good to excellent yields (72−95%) of oxazole-4-carboxylates **3b−f**. As with chlorobenzene, 2 equiv of 2-chloropyridine and 2-chlorothiophene were required to produce **3d**

TABLE 3. Direct C-5 (Hetero)arylation of 2-Phenyloxazole-4-carboxylate (2a) with Iodo-, Bromo-, and Chloro(hetero)aromatics[a]



entry	Ar^5X	X	product		yield (%)[b]
1		I		**3b**	84
2		Br		**3c**	84
3		I		**3d**	95
4		Br			72
5		Cl			55,(72)[d]
6		Br		**3e**	88
7		I		**3f**	89
8		Cl			n.r (72)[e]

[a] Reaction conditions: [**2a**]/[Ar^5X]/[$Pd(OAc)_2$]/[ligand]/[Cs_2CO_3] = 0.35:0.35:0.017:0.035:0.7 (in mmol), in dioxane or toluene (1 mL) under N_2 atmosphere at 110 °C for 18 h; n.r. = no reaction. [b] Yield of isolated product over two runs. [c] Buchwald's JohnPhos ligand: 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl. [d] [**2a**]/[Ar^5X]/[$Pd(OAc)_2$]/[ligand]/[Cs_2CO_3] = 0.35:0.7:0.035:0.07:0.7 (in mmol). [e] Toluene as solvent.

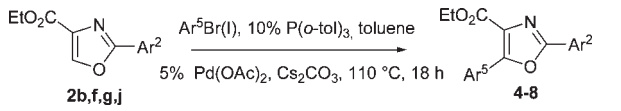
and **3f** in good 72% yields. The same procedure with P(*o*-tol)$_3$ in toluene was further successfully used to prepare 2,5-di(hetero)aryloxazole-4-carboxylates **4**−**8** in good to excellent yields (81−100%) (Table 4).

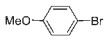
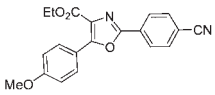
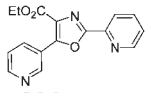
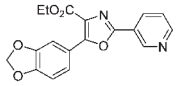
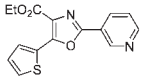
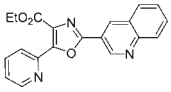
With a selective C-2 and subsequent C-5 (hetero)arylation process of ethyl oxazole-4-carboxylate **1** in hand, we turned our attention to the preparation of 2-mono(hetero)aryl- and 2,5-di(hetero)aryloxazoles by removal of the ester group through a two-step LiOH-hydrolysis followed by a CuO-induced decarboxylation sequence. This protocol turned out to be very effective especially with sensitive functions such as formyl and cyanide groups and provided the expected (hetero)aryloxazoles **9**−**14** in good (75%) to quantitative yields (Table 5). Some of these 2,5-di(hetero)aryloxazoles are natural products, such as balsoxin **11** and texaline **13** isolated from *Amyris* species of plants in the Caribbean.[7]

In conclusion, we have developed a general palladium-catalyzed C-2 and subsequent C-5 direct (hetero)arylation process of ethyl oxazole-4-carboxylate **1**. It appeared to be very efficient and general with regard to both halogens (I, Br, Cl) and coupling partners, giving a clean access to a great variety of ethyl 2-(hetero)aryloxazole-4-carboxylates and ethyl 2,5-di(hetero)aryloxazole-4-carboxylates. The carboxylic ester function at C-4 could be then easily removed to readily afford the corresponding 2-(hetero)aryloxazoles and 2,5-di(hetero)aryloxazoles. This first versatile approach toward 2-(hetero)aryloxazoles and 2,5-di(hetero)aryloxazoles based upon a direct C-H arylation strategy was successfully applied to the synthesis of natural 2,5-di(hetero)aryloxazoles. Thus balsoxin and texaline were cleanly prepared in three steps in 54% and 61% overall

(7) (a) Domínguez, X. A.; de la Fuenta, G.; González, A. G.; Reina, M.; Timón, I. *Heterocycles* **1988**, *27*, 35–38. (b) Burke, B.; Parkins, H.; Talbot, A. M. *Heterocycles* **1979**, *12*, 349–351.

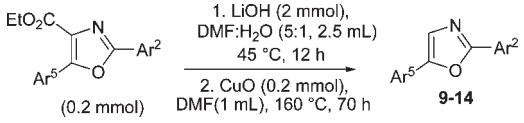
TABLE 4. 2,5-Di(hetero)arylated Oxazole-4-carboxylates Synthesis[a]

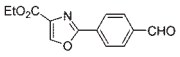
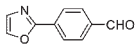
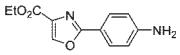
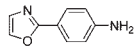
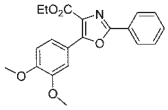
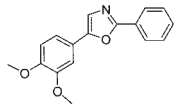
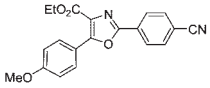
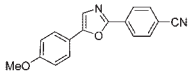
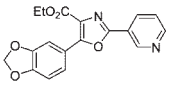
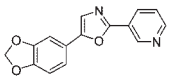
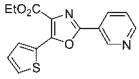
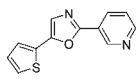


entry	substrate	Ar^5X	product		yield (%)[b]
1	**2b**			**4**	97
2	**2f**			**5**	35 (94)[c]
3	**2g**			**6**	81
4	**2g**			**7**	82
5	**2j**			**8**	56 (100)[c]

[a] Reaction conditions: [**2**]/[Ar^5X]/[$Pd(OAc)_2$]/[ligand]/[Cs_2CO_3] = 0.35:0.35:0.017:0.035:0.7 (in mmol), in dioxane or toluene (1 mL) under N_2 atmosphere at 110 °C for 18 h; n.r. = no reaction. [b] Yield of isolated product over two runs. [c] [**2**]/[Ar^5X]/[$Pd(OAc)_2$]/[ligand]/[Cs_2CO_3] = 0.35:0.7:0.035:0.07:0.7 (in mmol).

TABLE 5. 2-(Hetero)arylated- and 2,5-Di(hetero)arylated Oxazoles Synthesis



entry	substrate	product		yield (%)[a]
1			**9**	82
2			**10**	87
3			**11**	80
4			**12**	97
5			**13**	75
6			**14**	100

[a] Yield of isolated product.

yields, respectively, from **1** using optimized experimental conditions.[8,9]

Experimental Section

General Procedure for C-2 Direct Coupling of Oxazole-4-carboxylate 1 with (Hetero)aryl Iodides and Bromides (Chlorides). To a 10-mL sealed tube were added oxazolecarboxylate **1** (0.35 mmol), (hetero)aryl bromide or iodide (chloride) (0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.017 mmol,), Cs_2CO_3 (231 mg, 0.70 mmol), JohnPhos (P(*o*-tol)$_3$) (12 mg (11 mg)), 0.035 mmol), and dioxane (toluene) (1 mL). The resulting mixuture was stirred under N_2 at 110 °C. After filtration through Celite and concentration under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of ethyl acetate/petrolum ether as the eluent to get 2-arylated oxazolecarboxylates **2b−j**.

Ethyl 2-(4-cyanophenyl)oxazole-4-carboxylate (**2b**): white solid (65% (85%)), mp = 123−124 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.43 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.22 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.32 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.3, 62.3, 114.0, 115.0, 118.0, 127.5, 129.0, 130.6, 132.3, 132.8, 144.6, 153.6, 161.6; IR (KBr) υ 1551, 1572, 1654, 1717, 2230, 3100 cm^{-1}. Anal. Calcd for $C_{13}H_{10}N_2O_3$ (242.2): C, 64.46; H, 4.16; N, 11.56. Found: C, 64.63; H, 4.10; N, 11.54.

The characterization data of compounds **2c−j** and others detailed C-2 direct arylating procedures are available in Supporting Information.

General Procedure for C-5 Direct Coupling of 2-Aryl Oxazole-4-Carboxylate 2a (2b,f,g,j) with (Hetero)aryl Iodides and Bromides. To a 10-mL sealed tube were added oxazolecarboxylate **2a** (76 mg, 0.35 mmol), (hetero)aryl bromide (0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.017 mmol,), Cs_2CO_3 (231 mg, 0.70 mmol), and P(*o*-tol)$_3$ (11 mg, 0.035 mmol) in toluene (1 mL). The resulting mixture was stirred under N_2 at 110 °C. After filtration through Celite and concentration under vacuo, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of ethyl acetate/petrolum ether as the eluent to get 2,5-diarylated oxazolecarboxylates **3b−f** and **4−8**.

Ethyl 2-phenyl-5-(2-nitrophenyl)oxazole-4-carboxylate (**3b**): white solid (84%), mp = 136−137 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.48−7.50 (m, 3H), 7.66−7.73 (m, 1H), 7.74−7.77 (m, 1H), 7.77−7.79 (m, 1H), 8.11−8.13 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, J = 7.9 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.1, 61.7, 122.8, 124.9, 126.2, 127.1, 127.5, 129.0, 130.2, 131.3, 131.5, 132.7, 132.9, 148.6, 151.0, 161.5; IR (KBr) υ 1525, 1576, 1602, 1718, 1743, 2992, 3077 cm^{-1}. Anal. Calcd for $C_{18}H_{14}N_2O_5$ (338.3): C, 63.90; H, 4.17; N, 8.28. Found: C, 63.94; H, 4.03; N, 8.45.

Ethyl 2-(4-cyanophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate (**4**): white solid (97%), mp = 192−193 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.41 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 3.87 (s, 3H), 4.43 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 8.64 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 8.1 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.4, 55.5, 61.6, 114.0, 114.1, 118.3, 119.1, 127.1, 127.6, 130.3, 130.4, 132.7, 156.4, 157.1, 161.5, 162.1; IR (KBr) υ 1507, 1578, 1610, 1709, 2227, 2837, 2947, 2994 cm^{-1}. Anal. Calcd for $C_{20}H_{16}N_2O_4$ (348.4): C, 68.96; H, 4.63; N, 8.04. Found: C, 69.06; H, 4.85; N, 8.21.

The characterization data of compounds **3c−f** and **5−8** and other C-5 direct arylating procedures are available in Supporting Information.

Acknowledgment. This work has been supported by the CNRS, the interregional CRUNCH network, INSA, and University of Rouen (I.U.T.).

Supporting Information Available: Experimental procedures and spectroscopic characterization (IR, analytical analysis, ^{1}H, ^{13}C data) of all new (hetero)arylated oxazole-4-carboxylates. The material is available free of charge via the Internet at http://pubs.acs.org.

JO801093N

(8) For balsoxin and texaline synthesis via a combined cross-coupling or condensation and direct arylation approach, see: (a) Hodgett, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2905–2907. (b) References 3a and 3b.

(9) For the unique texaline synthesis via a condensation approach, see: (a) Gildens, A. C.; Boshoff, H. I. M.; Franzblau, S. G.; Barry, C.; Copp, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7355–7357.

Direct palladium-catalyzed alkenylation, benzylation and alkylation of ethyl oxazole-4-carboxylate with alkenyl-, benzyl- and alkyl halides†

Cécile Verrier, Christophe Hoarau* and Francis Marsais

Received 18th September 2008, Accepted 19th December 2008
First published as an Advance Article on the web 9th January 2009
DOI: 10.1039/b816374j

The ethyl oxazole-4-carboxylate was directly and regioselectively alkenylated, benzylated and alkylated with alkenyl-, benzyl-, allyl- and alkyl halides in the presence of catalytic amounts of palladium acetate with caesium carbonate using Buchwald's JohnPhos ligand.

The direct functionalization of arenes proceeding through catalytic transition metal-catalyzed C–H bond activation has raised a lot of interest as an alternative to classical cross-coupling reactions due to its atom-economy, high functional group tolerance, and mild reaction conditions.[1] The direct formation of C–C_{azole} bonds has received particular attention as substituted azoles are architectural units in the design of natural products, pharmaceutics and organic materials. Current developments in the direct vinylation and alkylation of heteroaromatics are mainly centered on Fujiwara–Moritani oxidative Heck coupling and the transition metal-catalyzed hydroheteroarylation of alkenes and alkynes.[1d–j,2] The great feature of these processes based upon direct C–H activation followed by addition to a double or a triple C–C bond lies in the suppression of the pre-functionalization step. To date the literature on direct transition metal-catalyzed alkenylation, alkynylation and allylation of azoles with alkenyl-, alkynyl- and allyl halides or triflates remains sparse although these coupling partners could be more valuable than alkenes and alkynes for controlling both the regio- and stereochemical outcomes of the alkenylation and alkylation processes.[3] In this communication we report the direct C-2 regio- and stereocontrolled palladium-catalyzed alkenylation, benzylation and alkylation with alkenyl-, benzyl- and alkyl halides of the commercially available ethyl oxazole-4-carboxylate **1**. This approach provides novel access to diverse 2-alkenylated and 2-alkylated oxazole-4-carboxylates[4] which are common valuable precursors of increasing occurrence in 2,4-disubstituted oxazole natural products.[5]

Initially, the direct palladium-catalyzed vinylation of **1** was investigated using the combination of $Pd(OAc)_2$ pre-catalyst, Cs_2CO_3 as the base and dioxane as the solvent, which proved effective in the analogous direct (hetero)arylation of **1** with aryl halides[6] (Scheme 1 and Table 1). The performance of the ligand in the direct vinylation of **1** with 1-bromo-2-methylpropene carried out in dioxane in a sealed tube at 110 °C for 18 h is summarized in Table 1 (runs 1–10).

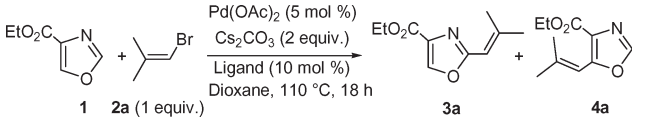
Institut de Chimie Organique Fine (IRCOF) associé au CNRS (UMR 6014), INSA et Université de Rouen, BP08 76131, Mont Saint Aignan, France. E-mail: christophe.hoarau@insa-rouen.fr; Fax: +(33) 0235522462; Tel: +(33) 0235522401

† Electronic supplementary information (ESI) available: General & experimental procedures with all spectral data. See DOI: 10.1039/b816374j

Table 1 Ligand effect on the regioselective direct vinylation of **1** with **2a**[a]

Run	Ligand	**1**, conversion (%)	Yield (%)[b] **3a**	**4a**
1	none	41	34	–
2	PPh_3	68	51	15
3	P(*o*-tol)$_3$	90	63	25
4	PCy_3	66	49	15
5	$P^tBu_3 \cdot HBF_4$	95	63	29
6	P(biphen-2-yl)Cy_2	100	92 (100)[c]	–
7	IMes	70	62	–
8	IPr	41	38	–
9	PEPPSI-IPr[e]	60	38	17
10	HBP[d,e]	100[f]	17	51

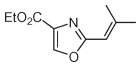
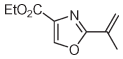
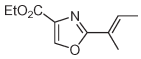
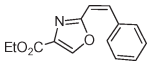
[a] Reactions were performed using **1** (0.35 mmol), 1-bromo-2-methylpropene (0.35 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), Cs_2CO_3 (2 equiv.) and ligand (10 mol%) in 1 ml of dioxane at 110 °C for 18 h. [b] Isolated yield. [c] 1-Bromo-2-methylpropene (0.7 mmol). [d] HBP: Hermann-Beller's palladacycle. [e] Catalyst used without $Pd(OAc)_2$ and ligand added. [f] The 2- and 5-vinylated isomers were accompanied by the 2,5-divinylated isomer, isolated in 23% yield.



Scheme 1 Pd(0)-catalyzed direct vinylation of **1** with **2a**.

It should be noted that the direct vinylation of **1** occurring without any ligand provided exclusively the 2-vinyl oxazole **3a** in poor 34% yield (run 1). By using a ligand, the conversion of **1** was dramatically increased and **3a** was obtained as the major product along with the 5-vinyl oxazole isomer **4a** whilst the divinylated oxazolecarboxylate was not produced (runs 1–8). Among the broad range of trialkylphosphines and carbene ligands examined, excellent conversions of **1** (90–100%) could be obtained using P(*o*-tol)$_3$, P^tBu_3 or P(biphenyl-2-yl)Cy_2 but only Buchwald's JohnPhos ligand provided exclusively **3a** in 92% yield (run 6). Most remarkably, **3a** was obtained in quantitative yield, without any trace of 2,5-divinylated oxazole-4-carboxylate, when the direct vinylation was carried out with a two-fold-excess of 1-bromo-2-methylpropene (run 6). Finally, the use of *N*-heterocyclic carbene-based palladium complex PEPPSI-IPr[7] or the Hermann-Beller's HBP palladacycle[8] was examined but these two catalyst systems proved to be less effective than the $Pd(OAc)_2$/JohnPhos ligand system (runs 9,10).[9] The scope and limitations of the optimized direct vinylation reaction of **1** using two vinyl halide equivalents are summarized in Table 2. Notably, the direct vinylation of **1** with 1-chloro-2-methylpropene was successfully accomplished, providing **3a** in excellent 91% yield without any trace of 5-vinyl- or 2,5-divinylisomers. However, the

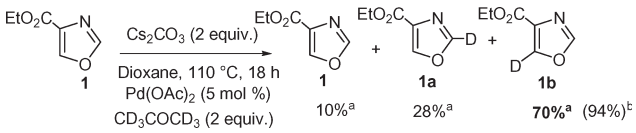
Table 2 Pd-catalyzed direct alkenylation of **1** with various vinyl halides **2**[a]

Run	**2**, R-X	X	Product	**3**	Yield (%)
1	**2b**	Cl		**3a**	91
2	**2c**	Br		**3b**	55[b]
3	**2d**	Br		(*E*)-**3c**	97
4	**2e**[c]	Br		(*Z*)-**3d**	60[d]

[a] **1** (0.35 mmol) was reacted with 2 equiv. of vinyl halide **2** with $Pd(OAc)_2$/P(biphenyl-2-yl)Cy_2 (5:10 mol%), Cs_2CO_3 (2 equiv.) in dioxane at 110 °C. [b] The 2,5-divinylated product was isolated in 28% yield. [c] 5:1 mixture of *Z*- and *E*- isomers. [d] The *E*-isomer was isolated in 13% yield.

direct vinylation reaction using 2-bromopropene led to a mixture of 2- and 5-vinyl isomers which were isolated in 55% and 28% yields respectively (runs 2,3). We then focused on the stereochemical behaviour of the direct palladium-catalyzed vinylation process of **1**. In the first experiment, the commercially available (*E*)-2-bromobut-2-ene was reacted with **1** leading exclusively to the single stereoisomer (*E*)-**3c** in an excellent 97% yield (run 3). A direct vinylation reaction using the bromostyrene **2e** as a 5:1 mixture of *Z*- and *E*-isomers was then carried out with **1**, providing a 4.8:1 mixture of styrenyloxazole conformers (*Z*)-**3d** and (*E*)-**3d** isolated in 60% and 13% yields (run 4). The applicability of the optimized catalyst system (5 mol% $Pd(OAc)_2$, 10 mol% JohnPhos ligand and Cs_2CO_3) in the direct vinylation with vinyl halides encouraged us to further explore novel functionalizations of **1** at the C-2 position, such as direct allylation, benzylation and alkylation using allyl-, benzyl- and alkyl halides (Table 3). The palladium-catalyzed direct benzylation of **1** with benzyl halides **2f,g** was first carried out (runs 1–4). Although the direct benzylations of **1** using one or two equivalents of benzyl bromide were fully regioselective for the 2-position, surprisingly both reactions proceeded very smoothly affording the 2-benzyloxazole-4-carboxylate **3e** in 15% and 39% yields respectively. In fact the benzyl chloride proved a much more efficient coupling partner than benzyl bromide in the direct benzylation leading to the expected 2-benzyloxazole-4-carboxylate in 86% yield when two equivalents of electrophile were used. Substrates bearing an electron-withdrawing group such as 4-fluorobenzyl chloride **2h** as well as those with electron-releasing groups such as 4-methoxybenzyl chlorides **2i** or 2-(chloromethyl)naphthalene **2j** were also successfully engaged in direct benzylation of **1** affording the corresponding 2-substituted oxazole-4-carboxylates in good 82%, 91% and 80% yields (runs 5–7). It should be noted that two equivalents of electrophiles were used to complete the conversion of **1** and 5-arylmethyl isomers appeared to be the exclusive side-compounds, which were ready isolated from the 2-arylmethyl isomers **3f–h**. Thus, contrary to the direct vinylation of **1** , no trace of dibenzylated oxazole-4-carboxylate was observed. At this stage direct allylation of **1** with allyl halides was evaluated. Allyl bromide immediately proved to be an ineffective coupling partner since the direct allylation of **1** using indifferently one or two equivalents of allyl bromide failed. As previously observed in vinylating and benzylating experiments, the chlorinated coupling partner showed excellent reactivity with **1** (runs 8–10) but only the 2-vinylated oxazole-4-carboxylates **3i** and **3a** arising from subsequent palladium-catalyzed side-isomerization of the 2-allyloxazole-4-carboxylate were obtained in almost quantitative yields using 2 equivalents of allyl chloride (runs 9,10).

In the final part of this study we turned to the challenging direct alkylation of **1** using alkyl halides (runs 11–14). Interestingly, a first assay of direct alkylation of **1** using 1 equivalent of butyl bromide was successfully achieved providing exclusively the 2-butyloxazole-4-carboxylate **3j** in modest 32% yield (run 11). However, the yield could be dramatically improved (60%) using 2 equivalents of electrophile (run 12) and notably occurs without any trace of 5-mono- or 2,5-dialkylated oxazole. It should be noted that the butyl chloride proved an ineffective coupling partner even when other ligands were used such as Buchwald's SPhos and XPhos ligands, IMes, IPr as well as P^tBu_3 which were originally designed for the crucial oxidative step of C–Cl bonds. Moreover, the reaction with the highly sterically hindered *tert*-butyl bromide failed (runs 13). However, interestingly the direct C-2 methylation of **1** with methyl iodide was successfully achieved (run 14) affording a mixture of 2-methyloxazole-4-carboxylate **3l** and starting material **1** which could be separated only by using preparative HPLC on silica gel (Li-chrosorb 10 μm). To our knowledge there is no literature precedent of the direct Pd(0)-catalyzed C–H alkylation of heteroaromatics using alkyl halides and here we have reported the first two examples. It should be noted that the direct C–H benzylation and alkylation of **1** with benzyl- and alkyl bromides and iodides could not be regarded as being a simple nucleophilic displacement of the halogen by a C-2 carbanionic intermediate arising from a deprotonative pathway at the 2-position of **1** since direct alkylations of **1** carried out without the $Pd(OAc)_2$ precatalyst failed. Moreover, when acetone-d_6 was used as a cosolvent as a source of deuterium, the H/D exchange occurred predominantly at the C-5 position (Scheme 2).

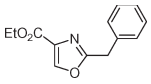
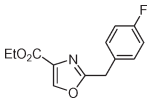
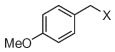
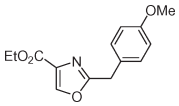
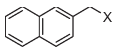
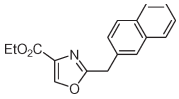
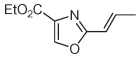
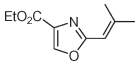
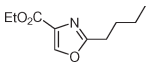
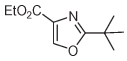
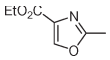


Scheme 2 C-2 *vs* C-5 H/D exchange experiments.[a] Percentage of **1**, **1a–b** was determined by ^{1}H NMR analysis.[10] [b] Isolated yield of the mixture of **1**, **1a** and **1b** based on the amount of **1** used.

In conclusion we succeeded in carrying out the C-2 regioselective palladium-catalyzed direct alkenylation, benzylation and alkylation of the commercially available ethyl oxazole-4-carboxylate with alkenyl-, benzyl- and alkyl halides. The methodology provides new routes towards highly valuable oxazole-4-carboxylate precursors and can be directly used for an innovative synthetic approach towards 2,4-disubstituted oxazole natural product synthesis. Furthermore, in the recent context of research into novel coupling partners for the direct palladium-catalyzed coupling of heteroaromatics *via* C–H bond activation, the first examples of palladium-catalyzed direct C–H benzylation and alkylation of heteroaromatics with benzyl- and alkyl halides are

 This journal is © The Royal Society of Chemistry 2009

Table 3 Pd-catalyzed direct alkylation of **1** with benzyl-, allyl- and alkyl halides **2**[a]

Run	**2**, R-X		X	Equiv.	Product	**3**	Yield (%)
1	**2f**		Br	1		**3e**	15
2	**2f**		Br	2			39
3	**2g**		Cl	1			51
4	**2g**		Cl	2			86[b]
5	**2h**		Cl	2		**3f**	82[c]
6	**2i**		Cl	2		**3g**	91
7	**2j**		Cl	2		**3h**	80[d]
8	**2k**		Cl	1		**3i**	41
9	**2k**		Cl	2			97
10	**2l**		Cl	2		**3a**	98
11	**2m**		Br	1		**3j**	32
12	**2m**		Br	2			60
13	**2n**		Br	2		**3k**	n.r.
14	**2o**		I	2		**3l**	41

[a] **1** (0.35 mmol) was reacted with 1 or 2 equiv. of alkyl halide with $Pd(OAc)_2$/P(biphenyl-2-yl)Cy_2 (5:10 mol%), Cs_2CO_3 (2 equiv.) in dioxane at 110 °C. [b] The 5-benzylated product was also isolated in 14% yield. [c] The 5-benzylated product was also isolated in 11% yield. [d] The 5-benzylated product was also isolated in 17%.

described here. Further investigations to highlight in detail the mechanism of the direct regioselective C-2 functionalizations of **1** including the previously reported direct C-2 (hetero)arylation[6] are being undertaken. The anionic cross-coupling mechanism involving deprotonation at the C-2 position of **1** is ruled out on the basis of the H/D exchange study (Scheme 2).[1,10] The other palladium-catalyzed pathways, concerted metallation-deprotonation (CMD), oxidative C–H insertion, electrophilic substitution (S_EAr), and Heck–like are now considered.[11]

Notes and references

1 For reviews, see: (*a*) D. Alberico, M. E. Scott and M. Lautens, *Chem. Rev*, 2007, **107**, 174; (*b*) L.-C. Campeau, D. R. Stuart and K. Fagnou, *Aldrichim. Acta*, 2007, **40**, 35; (*c*) D. R. Stuart and K. Fagnou, *Science*, 2007, **316**, 1131; (*d*) F. Kakiuchi and N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.*, 2003, **354**, 1077; (*e*) J. A. Lablinger and J. E. Bercaw, *Nature*, 2002, **417**, 507; (*f*) V. Ritleng, C. Sirlin and M. Pfeffer, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1731; (*g*) M. Miura and M. Nomura, *Top. Curr. Chem.*, 2002, **219**, 211; (*h*) Y. Fujiwara and J. Chengguo, *Pure Appl. Chem.*, 2001, **73**, 319; (*i*) G. Dyker, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 1698; (*j*) A. Shilov and G. Shul'pin, *Chem Rev.*, 1997, **97**, 2879.

2 For selected examples of alkenylation and alkynylation of heteroaromatics with alkenes and alkynes, see: (*a*) A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh and M. Miura, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1159; (*b*) K. S. Kanyiva, Y. Nakao and T. Hiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 8872; (*c*) J. C. Lewis, R. G. Bergman and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 5332; (*d*) J. Recht, M. Yato, D. Duckett, B. Ember, P. V. LoGrasso, R. G. Bergman and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 490; (*e*) Y. Matsuura, M. Tamura, T. Kochi, M. Sato, N. Chatani and F. Kajuichi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 9858; (*f*) Y. Nakao, K. S. Kanyiva, S. Oda and T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 8146; (*g*) E. M. Beck, N. P. Grimster, R. Hatley and M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 2528; (*h*) N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey and M. J. Gaunt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 3125; (*i*) M. Tani, S. Sakaguchi and Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 1221; (*j*) K. L. Tan, S. Park, J. A. Ellman and R. G. Bergman, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 7329; (*k*) K. L. Tan, R. G. Bergman and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 2685; (*l*) R. Jordan and D. F. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 778.

3 For examples of direct alkynylation, alkenylation and allylation of heteroaromatics with alkynyl- and alkenylbromides and allylacetates, see: (*a*) F. Besselièvre, S. Piguel, F. Mahuteau-Betzer and D. S. Grierson, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4029; (*b*) A. L. Gottumukkala, F. Derridj, S. Djebbar and H. Doucet, *Tetrahedron*, 2008, **49**, 2926; (*c*) I. V. Seregin, V. Ryabova and V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 7742; (*d*) S. Ma, S. Yu, Z. Peng and H. Guo, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 9865; (*e*) S. Oi, E. Aizawa and Y. Ogino, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 3113; (*f*) V. G. Zaitsev and O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 4156.

4 For reviews, see: (*a*) V. S. C. Yeh, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 11995; (*b*) D. C. Palmer, S. Venkatraman, In *Heterocylic Compounds* Vol. 60; D. Palmer,

Ed.; John Whiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2003, p 255. For novel reports of isolated natural products, see; (*c*) N. Oku, K. Adachi, S. Matsuda, H. Kasai, A. Takatsuki and Y. Shizuri, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2481; (*d*) J. Linder and C. Moody, *Chem. Commun.*, 2007, 1508.

5 For a novel versatile preparation of 2-vinylated oxazole-4-carboxylates through cross-coupling metathesis reaction of 2-vinyl oxazole-4-caboxylate, see: T. J. Hoffman, J. H. Rigby, S. Arseniyadis and J. Cossy, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2400.

6 (*a*) C. Hoarau, A. Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaudon, A. Couture and F. Marsais, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 8573; (*b*) C. Verrier, T. Matin, C. Hoarau and F. Marsais, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 7383; (*c*) T. Martin, C. Verrier, C. Hoarau and F. Marsais, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2909.

7 M. G. Organ, M. Abdel-Hadi, S. Avola, N. Hadei, J. Nasielski, C. J. O'Brien and C. Valente, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 150.

8 W. A. Hermann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller and H. Fischer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1995, **34**, 1844.

9 HBP and PEPPSI-IPr catalysts have been successfully used for the challenging direct coupling of **1** with 2-(triisopropylsilyl)-4-iodooxazole: E. F. Flegeau, M. E. Popkin and M. F. Greaney, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2717.

10 ^{1}H NMR spectra are available in the ESI†.

11 For careful mechanism studies of palladium-catalyzed direct C–H functionalization of heteroaromatics with aryl halides, see: (*a*) S. I. Gorelsky, D. Lapointe and K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 10848; (*b*) J. X. Wang, A. McCubbin, M. Jin, R. S. Laufer, Y. Mao, A. P. Crew, M. J. Mulvihill and V. Snieckus, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2923; (*c*) R. S. Sánchez and F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 5824; (*d*) F. A. Zhuralev, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 2929; (*e*) C.-H. Park, V. Ryabova, L. V. Seregin, A. Sromek and V. Gevorgyan, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1159; (*f*) W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. Hoerrner, G. J. Javadi, D. Cai and R. D. Larsen, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4835; (*g*) B. Glover, K. A. Harvey, M. Sharp and M. F. Tymoschenko, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 301; (*h*) S. Piva-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura and M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1998, **71**, 46.

This journal is © The Royal Society of Chemistry 2009

DOI: 10.1002/cssc.200900148

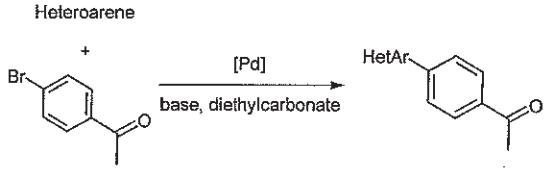
Carbonates: Ecofriendly Solvents for Palladium-Catalyzed Direct 2-Arylation of Oxazole Derivatives

Julien Roger,[a] Cécile Verrier,[b] Ronan Le Goff,[a] Christophe Hoarau,*[b] and Henri Doucet*[a]

The direct arylation of heteroaromatics is an important field of research in organic synthesis because of the biological and/or physical properties of the aryl–heteroaryl derivatives. Ohta and co-workers reported in 1990 that the direct 2- or 5-arylation of several heteroaromatics with aryl halides proceeds in moderate to good yields using $Pd(PPh_3)_4$ as catalyst and dimethylacetamide (DMAc) as the solvent.[1,2] Since these exciting results, the palladium-catalyzed direct arylation of heteroaryl derivatives with aryl halides or triflates has proved to be a very powerful method for the synthesis of a wide variety of arylated heterocycles.[3–10] The reaction provides cost-effective and environmentally attractive access to the preparation of such compounds. Indeed, the major byproducts of the reaction are a base associated to HX, instead of metallic salts produced by classical cross-coupling procedures such as Suzuki, Negishi, or Stille reactions. Moreover, the method avoids the preliminary preparation of a requisite organometallic, reducing the number of steps needed to prepare these compounds. However, these reactions are currently performed using, in most cases, relatively toxic solvents such as *N,N*-dimethylformamide (DMF), DMAc, *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP), or dioxane. A few palladium-catalyzed direct arylations of heteroaromatics have also been performed using toluene, xylene, or mesitylene.[3] Recently, the direct arylation of oxazole and thiazole using water as the solvent was reported.[11]

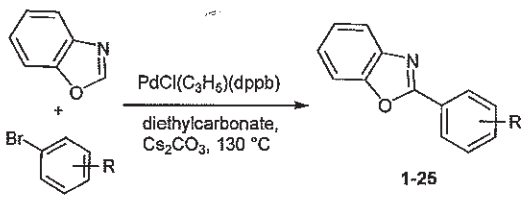
Carbonates, such as diethylcarbonate or propylene carbonate, are polar, aprotic, nontoxic, and biodegradable solvents.[12] Based on these properties, such carbonates should offer an environmentally friendly alternative to standard polar solvents. Since a few years, carbonates have been employed successfully for some classical metal-catalyzed reactions such as enantioselective hydrogenation, alkene metathesis, carbonylation, oxidation, Sonogashira coupling, Heck vinylation, and allylic alkylation.[13] However, to our knowledge, carbonates have so far not been employed as solvents for palladium-catalyzed direct arylations. The use of this family of solvents would provide a cost-effective and environmentally attractive procedure for the preparation of arylated heteroarenes. Herein, we report on the use of diethylcarbonate and propylene carbonate for palladium-catalyzed direct 2-arylation of oxazole derivatives.

To determine the suitability of these solvents for palladium-catalyzed direct arylations, a first set of direct arylation reactions of several heteroarenes with 4-bromoacetophenone was carried out under previously reported reaction conditions, but using diethylcarbonate as the solvent (Scheme 1).[5l,6f,10e] Employing 2-*n*-butylthiophene, 2-*n*-butylfuran, or 2-formyl-*N*-methylpyrrole and 4-bromoacetophenone as coupling partners, the corresponding 5-arylation products were obtained in low yields (Table 1, entries 1–4). On the other hand, the direct arylation of benzoxazole proceeded nicely using only 1 mol% of $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ as catalyst to provide **1** in 85% isolated yield (Table 1, entries 5–6). Interestingly, this latter reaction performed in diethylcarbonate was found to be more selective than in DMF,[10e] DMAc, NMP, or dioxane because, fewer traces of unidentified side-products were detected using this solvent (Table 1, entries 7–10).



Scheme 1. Coupling of heteroarenes with 4-bromoacetophenone.

We then studied the scope and limitations of this procedure, using other aryl bromides (Scheme 2, Tables 2–4). 4-Bromobenzaldehyde, 4-bromopropiophenone, or 4-trifluoromethylbromobenzene reacted with benzoxazole and gave the expected products **2**, **3**, and **5** in 77–92% yields (Table 2, entries 1, 2, and 4). Slower reactions were observed using 4-bromobenzonitrile or methyl 4-bromobenzoate. However, by using longer reaction times (48 or 72 h) very high conversions of these aryl bromides and high yields of coupling products **4** and **6** were obtained (Table 2, entries 3 and 5). A lower yield of 25% of **7** was obtained using 4-bromonitrobenzene, owing to a moderate



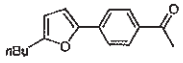
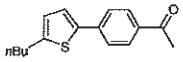
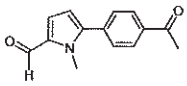
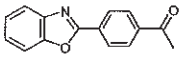
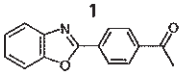
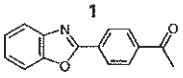
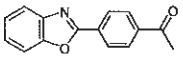
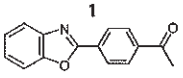
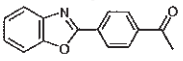
Scheme 2. Coupling of benzoxazole with aryl bromides.

[a] J. Roger, R. Le Goff, Dr. H. Doucet
Institut Sciences Chimiques de Rennes
UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1
"Catalyse et Organometalliques"
Campus de Beaulieu, 35042 Rennes (France)
Fax: (+33) 0223236939
E-mail: henri.doucet@univ-rennes1.fr

[b] C. Verrier, Dr. C. Hoarau
Institut de Chimie Organique Fine (IRCOF) associée au CNRS (UMR 6014)
INSA et Université de Rouen
BP08, 76131 Mont Saint Aignan (France)
Fax: (+33) 0235522462
E-mail: christophe.hoarau@insa-rouen.fr

 © 2009 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Table 1. Influence of the heteroarene and the reaction conditions on the palladium-catalyzed direct coupling with 4-bromoacetophenone (Scheme 1).[a]

Entry	Heteroarene	Catalyst	Base	Solvent	Product	Conversion [%][b]
1		$Pd(OAc)_2$	KOAc	diethylcarbonate	–	0
2		$PdCl(C_3H_5)(dppb)$	KOAc	diethylcarbonate		8
3		$Pd(OAc)_2$	KOAc	diethylcarbonate		9
4		$Pd(OAc)_2$	KOAc	diethylcarbonate		3
5		$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	diethylcarbonate		11
6		$PdCl(C_3H_5)(dppb)$	Cs_2CO_3	diethylcarbonate		91 (85)
7[c]		$PdCl(C_3H_5)(dppb)$	Cs_2CO_3	DMF		(78)
8		$PdCl(C_3H_5)(dppb)$	Cs_2CO_3	DMAc		31
9		$PdCl(C_3H_5)(dppb)$	Cs_2CO_3	NMP		79 (51)
10		$PdCl(C_3H_5)(dppb)$	Cs_2CO_3	dioxane		88 (73)

[a] Conditions: [Pd] (0.01 equiv), heteroarene (2 equiv), 4-bromoacetophenone (1 equiv), base (2 equiv), 17 h, 130 °C, conversion of 4-bromoacetophenone. [b] Values in parentheses refer to isolated yields. [c] [Pd] (0.05 equiv), 100 °C.

conversion of this aryl bromide (Table 2, entry 6). This is probably due to a partial poisoning of the palladium catalyst. Using the electron-rich aryl bromides, 4-bromotoluene or 4-bromoanisole, the products **9** and **10** were obtained in 83% and 62% yields, respectively (Table 2, entries 8 and 9). With these two reactants, long reaction times (48 or 72 h) had to be employed to obtain high conversions. 4-*N*,*N*-Dimethylaminobromobenzene led to a moderate yield of **11** (Table 2, entry 10). This is certainly due to a slow oxidative addition of this strongly deactivated aryl bromide to palladium. With this catalyst, the oxidative addition of the aryl bromides to palladium appears to be the rate-limiting step of the catalytic cycle. For all these reactions, a very high selectivity in favor of the formation of **2–11** was observed. Moreover, the stability of these products seems to be higher than in DMF, and a very limited amount of side-products due to partial degradation was detected.[10e]

Subsequently, the reactivity of three *meta*-substituted aryl bromides was examined. As expected, similar results than in the presence of *para*-substituted aryl bromides were obtained. 3-Bromobenzaldehyde, 3-bromobenzonitrile, or 3,5-bis(trifluoromethyl)bromobenzene gave **12–14** in 85–88% yields (Table 3, entries 1–3). *Ortho*-substituents on aryl bromides generally have a more important influence on the yields of palladium-catalyzed reactions, owing to their steric or coordination properties. *Ortho*-substituted 2-bromobenzaldehyde, 2-bromobenzonitrile, 2-bromobenzotrifluoride, or 2-fluorobromobenzene reacted with benzoxazole gave **15–18** in 62–90% yields (Table 3, entries 4–7). Remarkably, the reaction was also successfully realized with the congested and slightly deactivated aryl bromide 2-bromotoluene to give **19**, albeit in moderate 50% yield (Table 2, entry 8).

Next, we explored the reactivity of benzoxazole with heteroaryl bromides (Table 4). The results depicted in Table 4 also clearly reveal the good performance of the novel friendly protocol in direct coupling with benzoxazole. Selective reactions were observed using 2-, 3-, or 4-bromopyridines, 3-bromoquinoline, 4-bromoisoquinoline or 5-bromopyrimidine. With these substrates the target products **20–25** were obtained in 64–91% yields. The reaction in the presence of 4-bromoisoquinoline was found to be quite slow. However, a high yield of **24** was obtained after 48 h (Table 4, entry 5).

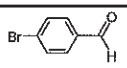
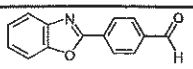
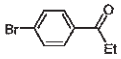
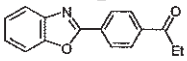
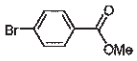
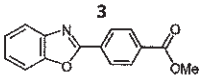
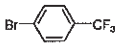
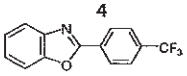
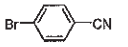
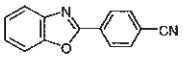
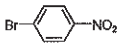
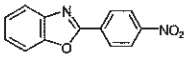
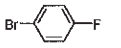
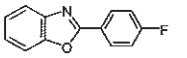
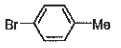
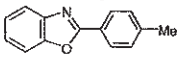
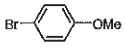
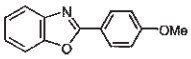
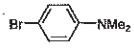
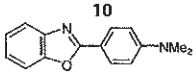
It should be noted that the direct coupling of benzoxazole with 4-bromoacetophenone using propylene carbonate as the solvent also proceeded nicely, to give **1** in 78% yield (Scheme 3). This solvent is also considered as a "green" alternative to DMF or DMAc.[13]

As practical and valuable functionalized oxazole substrate, the ethyl oxazole-4-carboxylate was recently successfully evaluated in palladium-catalyzed regioselective 2-(hetero)arylation with a broad variety of iodo-, bromo-, and chloro-

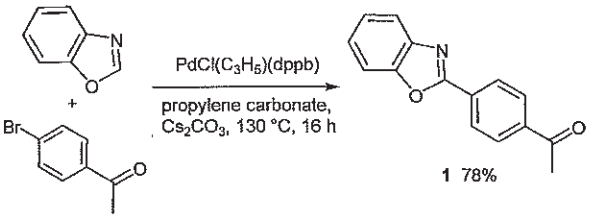
 © 2009 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

These are not the final page numbers!

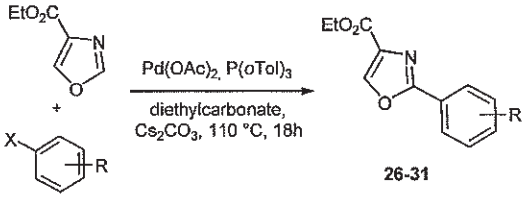
Table 2. Palladium-catalyzed coupling of benzoxazole with *para*-substituted aryl bromides (Scheme 2).[a]

Entry	Aryl bromide	Product	Yield [%][b]
1		 **2**	92
2		 **3**	77
3[c]		 **4**	87
4[d]		 **5**	90
5[e]		 **6**	87
6[c]		 **7**	25
7[d]		 **8**	85
8[e]		 **9**	83
9[c]		 **10**	62
10[e]		 **11**	50

[a] Conditions: $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.01 equiv), benzoxazole (2 equiv), aryl bromide (1 equiv), Cs_2CO_3 (2 equiv), diethylcarbonate, 130 °C, 17 h. [b] Values refer to isolated yields. [c] Reaction time 48 h. [d] Reaction time 24 h. [e] Reaction time 72 h.

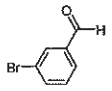
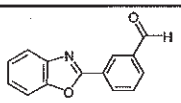
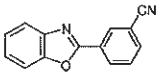
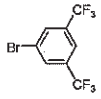
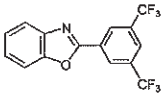
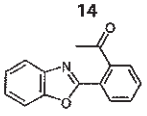
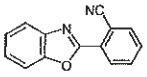
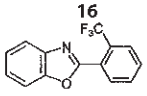
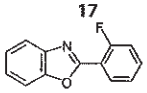
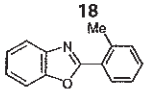


Scheme 3. Coupling of benzoxazole with 4-bromoacetophenone using propylene carbonate as solvent.



Scheme 4. Coupling of ethyl oxazole-4-carboxylate with aryl halides.

Table 3. Palladium-catalyzed coupling of benzoxazole with *meta*- and *ortho*-substituted aryl bromides (Scheme 2).[a]

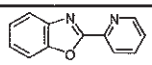
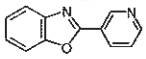
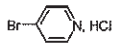
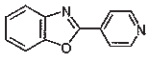
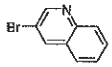
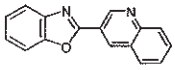
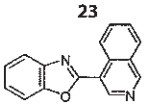
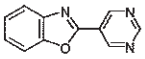
Entry	Aryl bromide	Product	Yield [%][b]
1		 **12**	85
2		 **13**	88
3		 **14**	86
4		 **15**	62
5[c]		 **16**	84
6[c]		 **17**	90
7[c]		 **18**	78
8		 **19**	50

[a] Conditions: $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.01 equiv), benzoxazole (2 equiv), aryl bromide (1 equiv), Cs_2CO_3 (2 equiv), diethylcarbonate, 130 °C, 17 h. [b] Values refer to isolated yields. [b] Reaction time 48 h.

(hetero)aromatics (Scheme 4).[10a,g] Pleasingly, a preliminary assay of direct coupling of ethyl oxazole-4-carboxylate with 4-bromoacetophenone under previously designed conditions [$Pd(OAc)_2/P(oTol)_3$],[10g] in diethylcarbonate as solvent, gave the expected 2-arylated oxazole **26** in 56% yield (Table 5, entry 1). It should be noted that the use of $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ as the catalyst proved to be less effective, leading to a poor conversion of starting material (<20%) within 48 h. Under the same experimental conditions, the direct arylation of ethyl oxazole-4-carboxylate with several iodo- and bromo(hetero)aromatics bearing electron-withdrawing as well as electron-donating groups was successfully realized to afford 2-arylated oxazoles **27–30** in good yields (Table 5, entry 2, 4–6). Notably, the novel friendly catalyst system preserved the regiochemical outcome of the direct arylation at the 2-position and proved to be as efficient as the previously designed system.[10g] Indeed, in the course of this reaction, complete conversion of starting material was observed and the 5-arylated and 2,5-diarylated oxazole-4-carboxylates were isolated in very low yields (<10%). Interestingly, under the same conditions, activated chloro-

 © 2009 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

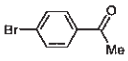
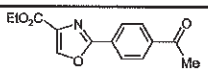
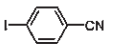
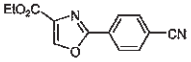
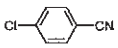
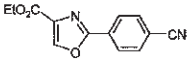
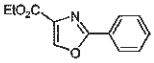
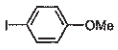
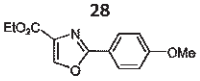
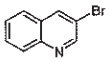
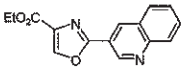
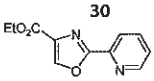
Table 4. Palladium-catalyzed coupling of benzoxazole with heteroaryl bromides (Scheme 2).[a]

Entry	Heteroaryl bromide	Product	Yield [%][b]
1		 **20**	71
2		 **21**	88
3[c]		 **22**	64
4		 **23**	91
5[d]		 **24**	80
6[d]		 **25**	90

[a] Conditions: $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ (0.01 equiv), benzoxazole (2 equiv), heteroaryl bromide (1 equiv), Cs_2CO_3 (2 equiv), diethylcarbonate, 130 °C, 24 h. [b] Values refer to isolated yields. [c] Cs_2CO_3, 3 equiv. [d] Reaction time 48 h.

(hetero)aromatics (Table 5, entries 3 and 7) appeared to be also effective coupling partners to give selectively the 2-(hetero)arylated oxazole-4-carboxylates **27** and **31** in good yields.

Table 5. Palladium-catalyzed coupling of ethyl oxazole-4-carboxylate with aryl halides (Scheme 4).[a]

Entry	Aryl bromide	Product	Yield [%][b]
1		 **26**	56
2[c]		 **27**	69
3		 **27**	88
4[c]		 **28**	74
5[d]		 **29**	80
6		 **30**	80
7		 **31**	82

[a] Conditions: $Pd(OAc)_2$ (0.05 equiv), $P(oTol)_3$ (0.1 equiv), ethyl oxazole-4-carboxylate (2 equiv), aryl halide (1 equiv), Cs_2CO_3 (2 equiv), diethylcarbonate, 110 °C, 18 h. [b] Values refer to isolated yields. [c] 5-Arylation and 2,5-diarylation products were also isolated (< 10%). [d] The 2,5-diarylation product was also isolated (< 10%).

Finally, benzothiazole was found to be less reactive than benzoxazole using diethylcarbonate as the solvent. With this heteroarene, a low yield of 29% of 2-arylated product **32** was obtained for the coupling with 4-bromobenzaldehyde (Scheme 5).

In conclusion, these results demonstrate that carbonates, which are considered to be "green" solvents, can be advantageously employed as an alternative to the solvents usually used for the direct arylation of oxazoles. In the presence of diethylcarbonate or propylene carbonate and 1 mol% $PdCl(C_3H_5)$-(dppb) as the catalyst precursor, the direct 2-arylation of benzoxazole using aryl bromides as coupling partners proceeds in moderate to high yields. It should be noted that a wide range of functions, such as acetyl, propionyl, formyl, ester, nitrile, trifluoromethyl, fluoro, and methoxy, on the aryl bromide is tolerated. A practical and valuable functionalized oxazole derivative, the ethyl oxazole-4-carboxylate, has also been successfully employed. The major byproduct of these couplings is CsX, instead of metallic salts as with more classical coupling procedures. For these reasons, this novel process should give an economically viable and environmentally attractive access to 2-arylated oxazoles.

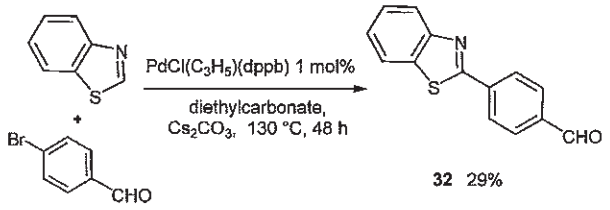
Experimental Section

Diethylcarbonate was purchased from Acros Organics and was not purified before use. Benzoxazole, propylene carbonate, and Cs_2CO_3 were purchased from Alfa Aesar and were not purified before use. Ethyl oxazole-4-carboxylate was prepared from ethyl isocyanoacetate according to Schöllkopf's procedure.[17]

Preparation of the $PdCl(C_3H_5)(dppb)$ catalyst:[14] An oven-dried 40 mL Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar under argon atmosphere, was charged with $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ (182 mg, 0.5 mmol) and dppb (426 mg, 1 mmol).

 © 2009 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

These are not the final page numbers!



Scheme 5. Coupling of benzothiazole with 4-bromobenzaldehyde.

10 mL of anhydrous dichloromethane were added, then the solution was stirred at room temperature for twenty minutes. The solvent was removed in vacuum. The yellow powder was used without purification. ^{31}P NMR (81 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 19.3$ (s).

Synthesis procedure: As a typical experiment, the reaction of 4-bromoacetophenone (0.199 g, 1 mmol), benzoxazole (0.238 g, 2 mmol), and Cs_2CO_3 (0.651 g, 2 mmol) at 130 °C during 17 h in diethylcarbonate (5 mL) in the presence of $PdCl(C_3H_5)(dppb)$[14] (6.1 mg, 0.01 mmol) under argon afforded the corresponding product **1** after evaporation and filtration on silica gel (pentane/ether) in 85% (0.202 g) isolated yield. The products **1**,[10e] **2**,[15] **3–11**,[10e] **13**,[10e] **14**,[10e] **16**,[10e] **18**,[10e] **19**,[10e] **20**,[10h] **21–23**,[10e] **25**,[10e] **27–31**,[10g] and **32**[16] showed NMR spectral data in accordance with reported data.

12: ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 10.06$ (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.38 (d, $^3J(H,H) = 8.0$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $^3J(H,H) = 8.0$ Hz, 1 H), 7.75–7.65 (m, 1 H), 7.56 (t, $^3J(H,H) = 7.8$ Hz, 1 H), 7.50–7.45 (m, 1 H), 7.40–7.20 ppm (m, 2 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 191.3$, 162.0, 150.8, 141.9, 137.0, 132.9, 131.6, 129.7, 129.2, 128.3, 125.7, 124.9, 120.3, 110.8 ppm. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{14}H_9NO_2$ (223.23): C 75.33, H 4.06; found: C 75.31, H 4.02.

15: ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 11.04$ (s, 1 H), 8.24 (d, $^3J(H,H) = 8.0$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $^3J(H,H) = 8.0$ Hz, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.73 (t, $^3J(H,H) = 7.8$ Hz, 1 H), 7.70–7.50 (m, 2 H), 7.45–7.35 ppm (m, 2 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 192.5$, 160.5, 150.6, 141.9, 135.6, 133.6, 131.2, 129.8, 128.5, 128.4, 125.9, 124.9, 120.5, 110.7 ppm. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{14}H_9NO_2$ (223.23): C 75.33, H 4.06; found: C 75.40, H 4.05.

17: ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 8.15$ (d, $^3J(H,H) = 8.0$ Hz, 1 H), 7.92–7.80 (m, 2 H), 7.78–7.55 (m, 3 H), 7.45–7.35 ppm (m, 2 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 161.1$, 151.1, 141.5, 132.1, 132.0, 131.8, 130.9, 129.2 (q, $J = 32.4$ Hz), 127.0 (q, $J = 5.6$ Hz), 125.6, 124.7, 123.6 (q, $J = 273.6$ Hz), 120.5, 110.8 ppm. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{14}H_8F_3NO$ (263.21): C 63.88, H 3.06; found: C 63.90, H 3.01.

24: ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 9.44–9.31$ (m, 3 H), 8.00 (d, $^3J(H,H) = 8.0$ Hz, 1 H), 7.90–7.82 (m, 2 H), 7.66 (t, $^3J(H,H) = 7.8$ Hz, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.40–7.36 ppm (m, 2 H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 160.8$, 155.4, 149.9, 145.0, 141.9, 132.5, 132.1, 128.3, 128.1, 127.7, 125.6, 125.4, 124.6, 120.2, 117.6, 110.5 ppm. Elemental analysis: calcd (%) for $C_{16}H_{10}N_2O$ (246.26): C 78.03, H 4.09; found: C 78.10, H 3.99.

26: ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = {}^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 1.39$ (t, $J(H,H) = 7.2$ Hz, 3 H,), 2.63 (s, 3 H), 4.42 (q, $J(H,H) = 7.2$ Hz, 2 H), 8.03 (d, $J(H,H) = 8.5$ Hz, 2 H), 8.19 (d, $J(H,H) = 8.5$ Hz, 2 H), 8.31 ppm (s, 1 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) $\delta = 197.4$, 161.5, 161.2, 144.4, 138.8, 135.2, 130.3, 128.9, 127.1, 61.6, 26.9, 14.4 ppm. Elemental analysis: calcd (%) for $C_8H_9NO_4$ (183.05): C 52.46, H 4.95; found: C 52,55 H 4.92.

Acknowledgements

J.R. is grateful to "Ministère de la Recherche" for a grant. We thank the CNRS and "Rennes Metropole" for providing financial support and C. Fischmeister for helpful discussions.

Keywords: carbonates · catalysis · halides · oxazoles · palladium

[1] a) J. J. Li, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Amsterdam, **2000**; b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Ed.: E. Negishi), Wiley, New York, **2002**, Part III, p. 213.

[2] A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1951.

[3] a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; b) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200; c) H. Doucet, J. C. Hierso, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, *10*, 672; d) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35; e) I. V. Seregin, V. Gevoryan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173; f) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949.

[4] J. Roger, H. Doucet, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 169.

[5] For recent examples of direct arylations of thiophenes, see: a) E. David, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8999; b) H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449; c) A. Battace, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2507; d) P. Amaladass, J. A. Clement, A. K. Mohanakrishnan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10363; e) F. Derridj, A. L. Gottumukkala, S. Djebbar, H. Doucet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2550; f) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1851; g) J. J. Dong, J. Roger, H. Doucet, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2778; h) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *Green Chem.* **2009**, *11*, 425.

[6] For recent examples of direct arylations of furans, see: a) M. Parisien, D. Valette, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578; b) A. Battace, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallics* **2007**, *26*, 472; c) E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Synthesis* **2008**, 136; d) A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2183; e) B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826; f) F. Požgan, J. Roger, H. Doucet, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 404.

[7] For recent examples of direct arylations of pyrroles or indoles, see: a) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379; b) X. Wang, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1476; c) N. Lebrasseur, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926; d) Y. Fall, H. Doucet, M. Santelli, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 153.

[8] For recent examples of direct arylations of imidazoles, see: a) F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 693; b) I. Čerňa, R. Pohl, B. Klepetarova, M. Hocek, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5389; c) F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970; d) F. Bellina, S. Cauteruccio, A. Di Flore, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5436; e) F. Bellina, S. Cauteruccio, A. Di Flore, C. Marchietti, R. Rossi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6060.

[9] For recent examples of direct 2- or 5-arylations of thiazoles, see: a) A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3629; b) L.-C. Campeau, M. Bertrand-Laperle, J.-P. Leclerc, E. Villemure, S. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276; c) T. Martin, C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909; d) J. Roger, F. Požgan, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1179.

[10] For recent examples of direct 2-arylations or vinylations of oxazoles, see: a) C. Hoarau, A. Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaudon, A. Couture, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573; b) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379; c) H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449; d) R. S. Sánchez, F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5824; e) F. Derridj, S. Djebbar, O. Benali-Baitich, H. Doucet, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 135; f) F. Besselièvre, F. Mahuteau-Betzer, D. S. Grierson, S. Piguel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3278; g) C. Verrier, T. Martin, C. Hoarau, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383; h) T. Yoshizumi, T. Satoh, K. Hirano, D. Matsuo, A. Orita, J. Otera, M. Miura, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3273; i) F. Derridj, J. Roger, S. Djebbar,

 © 2009 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

H. Doucet, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 455; j) C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647.

[11] a) G. L. Turner, J. A. Morris, M. F. Greaney, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7996; b) S. A. Ohnmacht, P. Mamone, A. J. Culshaw, M. F. Greaney, *Chem. Commun.* **2008**, 1241.

[12] a) P. Tundo, M. Selva, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 706; b) T. Sakakura, K. Kohno, *Chem. Commun.* **2009**, 1312.

[13] a) M. T. Reetz, G. Lohmer, *Chem. Commun.* **1996**, 1921; b) G. Vasapollo, G. Mele, A. Maffei, R. Del Sole, *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 835; c) J. Bayardon, J. Holz, B. Schäffner, V. Andrushko, S. Verevkin, A. Preetz, A. Börner, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5971; d) X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 813; e) B. Schäffner, J. Holz, S. P. Verevkin, A. Börner, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 249; f) R. Bernini, E. Mincione, M. Barontini, F. Crisante, G. Fabrizi, A. Gambacorta, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6895; g) J. Cornely, L. M. Su Ham, D. E. Meade, V. Dragojlovic, *Green Chem.* **2003**, *5*, 34; h) C. Torborg, J. Huang, T. Schulz, B. Schäffner, A. Zapf, A. Spannenberg, A. Börner, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1329.

[14] T. Cantat, E. Génin, C. Giroud, G. Meyer, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 365.

[15] D. A. Thomas, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 457.

[16] K. Bahrami, M. M. Khodaei, F. Naali, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6835.

[17] K.-W Henneke, U. Schöllkopf, T. Neudecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1370.

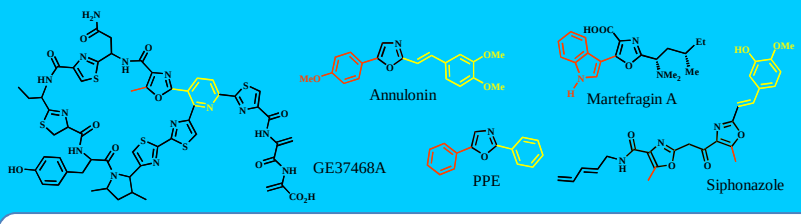
Received: June 29, 2009
Revised: September 1, 2009
Published online on ■■ ■■, 2009

 © 2009 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Novel versatile routes towards substituted oxazoles through direct C-H regioselective palladium-catalyzed arylation, vinylation and alkylation of ethyl 4-oxazole carboxylate

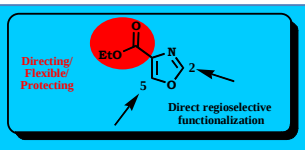
Cécile Verrier, Christophe Hoarau, and Francis Marsais

Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique, UMR 6014, INSA-IRCOF, Place E. Blondel, BP 08, 76131 Mont-Saint-Aignan, France

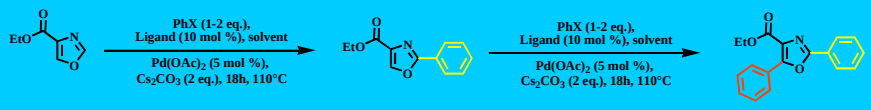


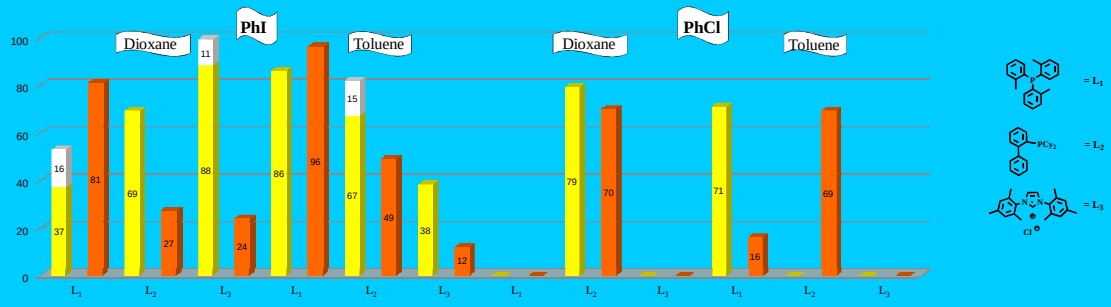
Oxazoles are common features of wide range biologically active natural products.[1] They are also of considerable interest in medicinal chemistry and as organic materials. In recent years, direct C-H activation reactions have emerged as attractive alternative to the commonly employed cross-coupling reactions since they do not require the preliminary preparation of the requisite metallated or halogenated heteroarene and several reviews highlight the broad scope of this strategy, high functional group tolerance, atom economy and mild reaction conditions.[2]

However, this straightforward approach is fraught with the difficulties associated with regioselectivity of the coupling process particularly with the unsubstituted oxazole at positions 2 and 5. Recently we selected the ethyl-4-oxazole scaffold for these following permises.[3] The EWG at C-4 position should allow the selective C-H functionalization at C-2 and / or C-5 position by a proper choice of the experimental conditions. It could also undergo further chemical transformations or completely removed leading to a free C-4 position.



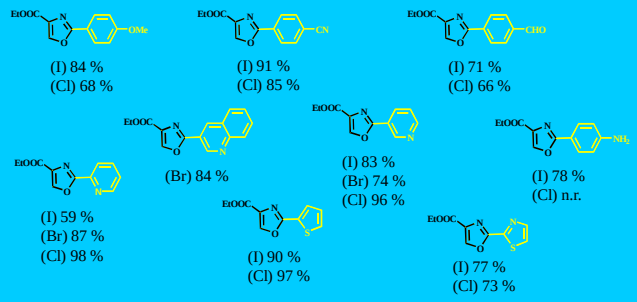
Study of Regioselective Direct C-H Arylation of Ethyl 4-oxazolecarboxylate[4]





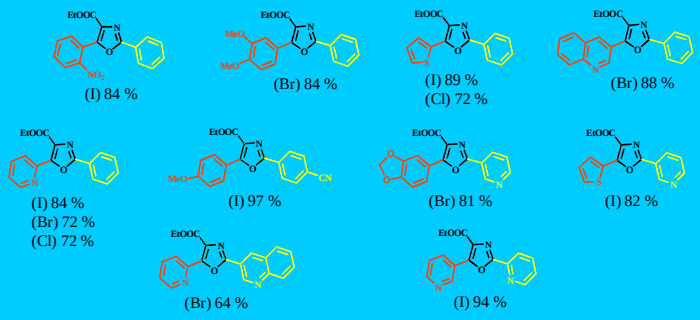
C-2 (het)arylation

(het)ArI(Br) , L_2, dioxane — (het)ArCl , L_1, toluene



C-5 (het)arylation

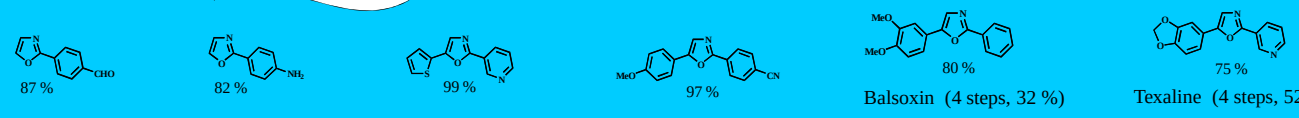
(het)ArI(Br), L_1, toluene — (het)ArCl, L_2, dioxane



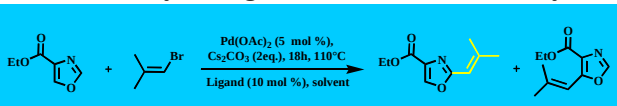
2-aryloxazoles

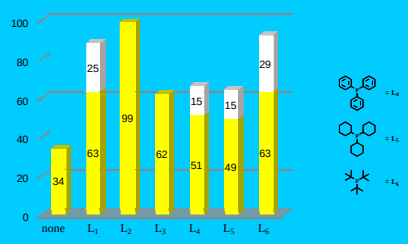
1. LiOH, DMF/H_2O, 45 °C
2. CuO, DMF, 170 °C

2,5-diaryloxazoles



Study of Regioselective Direct C-H Vinylation, Alkylation and Benzylation of Ethyl 4-oxazolecarboxylate

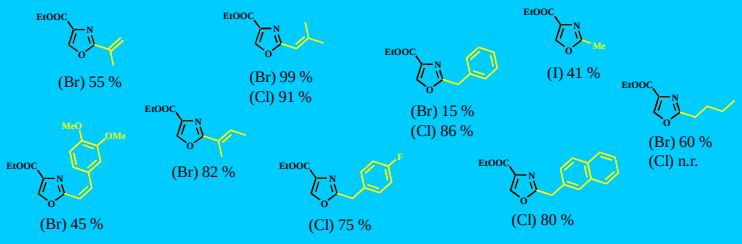




C-2 vinylation

RBr(I), RCl, L_2, dioxane

C-2 alkylation

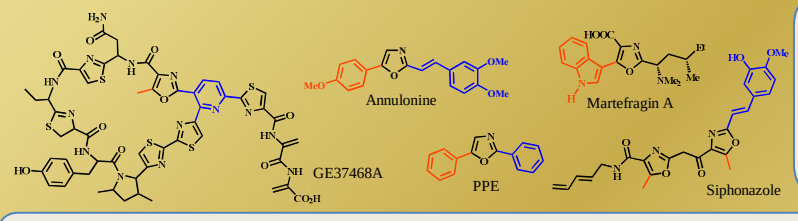


[1]Yeh, V.S.C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 11995 ; [2]Alberico, D.; Scott, M.E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; Seregin, I.V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173.; [3]Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573; [4]Verrier, C.; Martin, T., Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, in press.

Direct Regioselective C-H Bond Functionalization of Ethyl Oxazole-4-carboxylate with Halide Derivatives

Cécile Verrier, Christophe Hoarau, and Francis Marsais

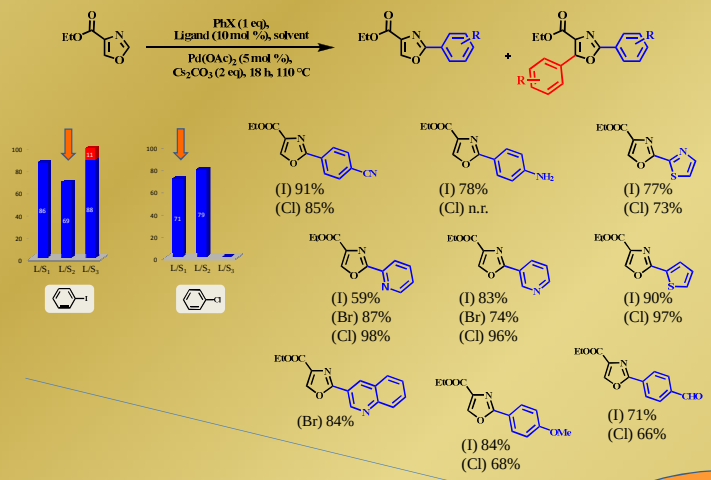
Laboratoire de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique, UMR 6014, INSA-IRCOF, Place E. Blondel, BP 08, 76131 Mont-Saint-Aignan, France



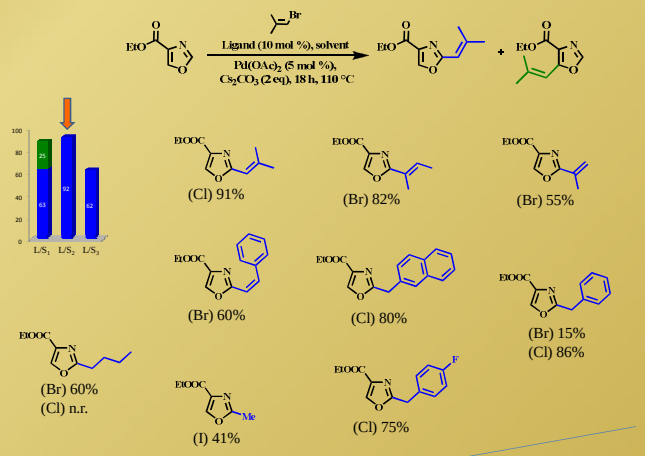
Oxazoles are common features of wide range biologically active natural products.[1] They are also of considerable interest in medicinal chemistry and as organic materials. In recent years, direct C-H activation reactions have emerged as attractive alternative to the commonly employed cross-coupling reactions since they do not require the preliminary preparation of the requisite metallated or halogenated heteroarene and several reviews highlight the broad scope of this strategy, high functional group tolerance, atom economy and mild reaction conditions.[2,3]

However, this straightforward approach is fraught with the difficulties associated with regioselectivity of the coupling process particularly with the unsubstituted oxazole at positions 2 and 5. Recently we selected the ethyl oxazole-4-carboxylate scaffold for these following permises.[4] The EWG at C-4 position should allow the selective C-H functionalization at C-2 and / or C-5 position by a proper choice of the experimental conditions. It could also undergo further chemical transformations or completely removed leading to a free C-4 position.

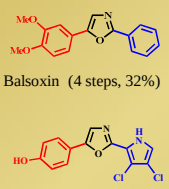
Direct Regioselective C-H Arylation of Ethyl Oxazole-4-carboxylate[5]



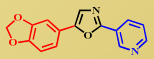
Direct Regioselective C-H Vinylation, Alkylation and Benzylation of Ethyl Oxazole-4-carboxylate[6]



Difunctionalized Oxazole Naturals Products

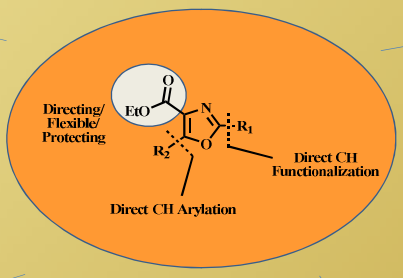


Balsoxin (4 steps, 32%)

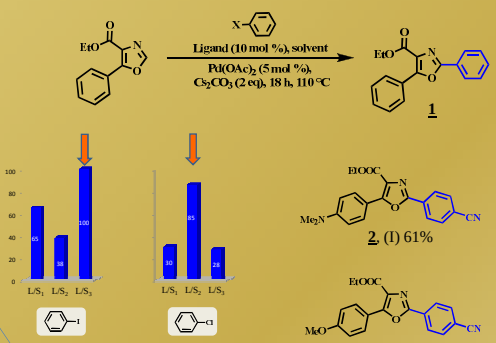


Texaline (4 steps, 52%)

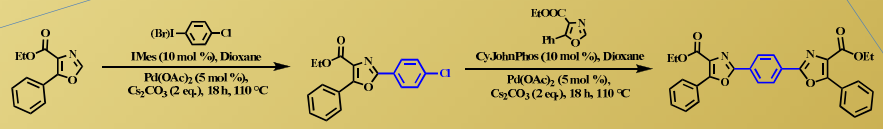
Phorbazole C
(4 steps, 47% before deprotection)

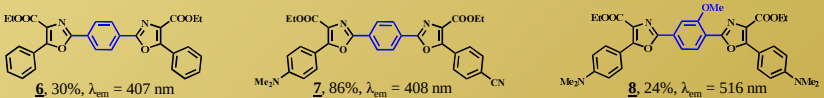


DPO Analogs



POPOP Analogs





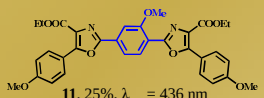
6, 30%, λ_{em} = 407 nm
Stokes Shift = 71 nm

7, 86%, λ_{em} = 408 nm
Stokes Shift = 60 nm

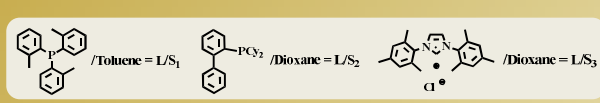
8, 24%, λ_{em} = 516 nm
Stokes Shift =129 nm

9, 78%, λ_{em} = 450 nm
Stokes Shift = 95 nm

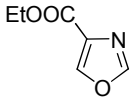
10, 20%, λ_{em} = 420 nm
Stokes Shift = 64 nm



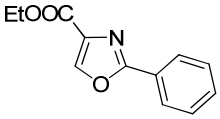
11, 25%, λ_{em} = 436 nm
Stokes Shift = 79 nm



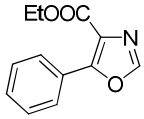
[1]Yeh, V.S.C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 11995 ; [2]Alberico, D.; Scott, M.E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; [3]Aoyagi,Y.; Inoue, A.; Koizumi, I.; Hashimoto, R.; Tokunaga, K.; Gohma, K.; Komatsu, J.; Sekine, K.; Miyafuji, A.; Kunoh, J.; Honna, R.; Akita, Y.; Ohta, A. *Heterocycles* **1992**, *33*, 257; Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1379; Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404. Nandurkar, N.S. ; Bhanushali, M.J. ; Bhor, M.D.; Bhanage, B.M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*,1045; Derridj, F. ; Djebbar, S. ; Benali-Baitich, O. ; Doucet, H. *J. Organo. Chem.* **2008**, *683*, 135; [4]Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573; [5]Verrier, C.; Martin, T., Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383; [6]Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647.



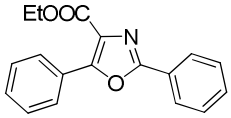
1



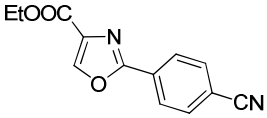
2



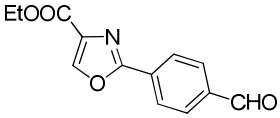
3



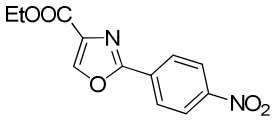
4



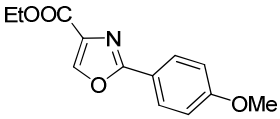
5



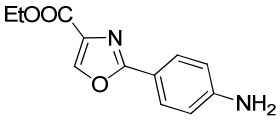
6



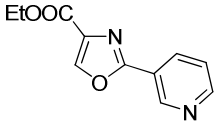
7



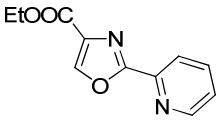
8



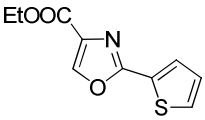
9



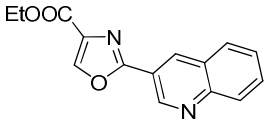
10



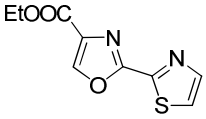
11



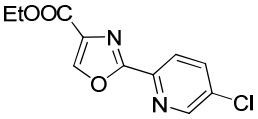
12



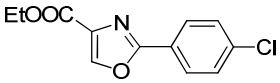
13



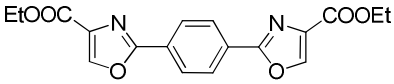
14



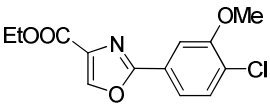
15



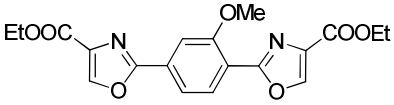
16



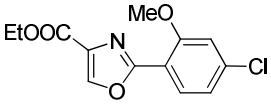
17



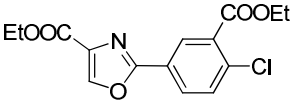
18



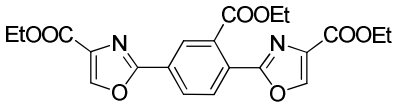
19



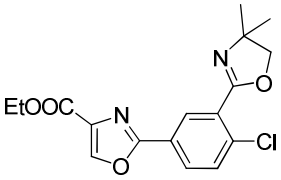
20



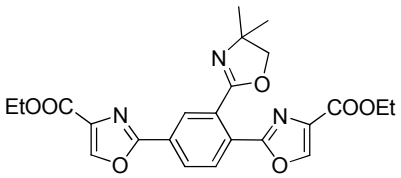
21



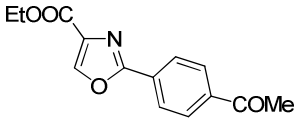
22



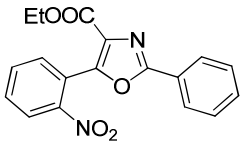
23



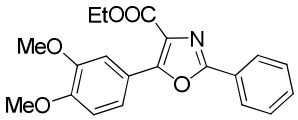
24



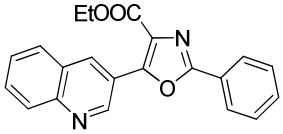
25



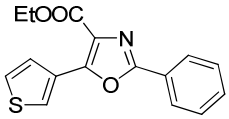
26



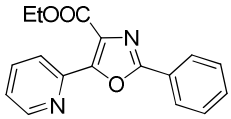
27



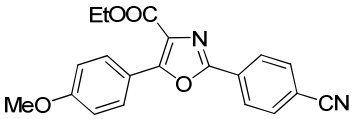
28



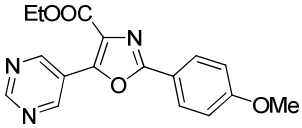
29



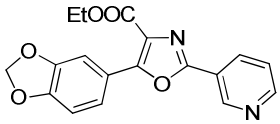
30



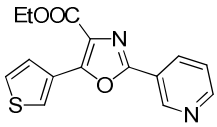
31



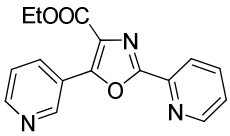
32



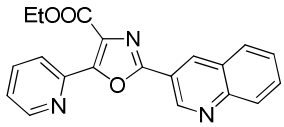
33



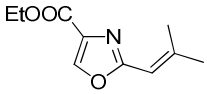
34



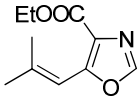
35



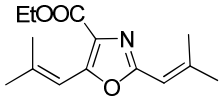
36



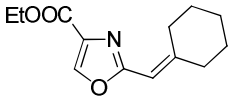
37



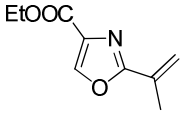
38



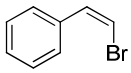
39



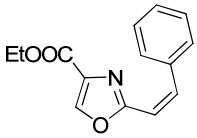
40



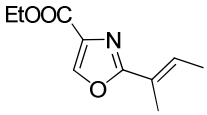
41



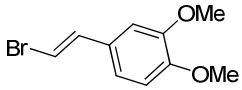
42



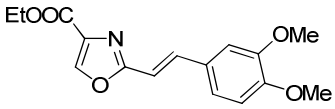
43



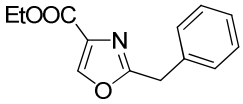
44



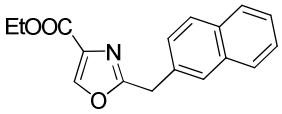
45



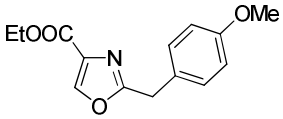
46



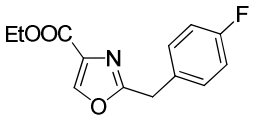
47



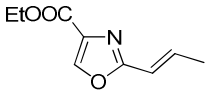
48



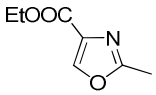
49



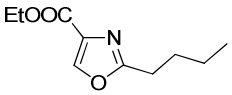
50



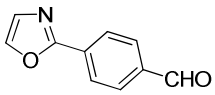
51



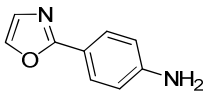
52



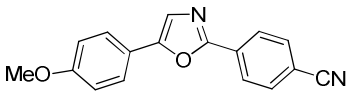
53



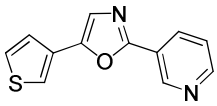
54



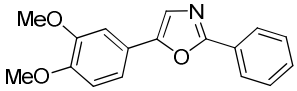
55



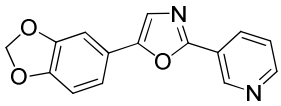
56



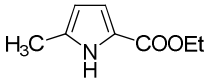
57



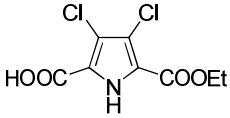
58



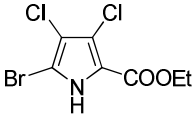
59



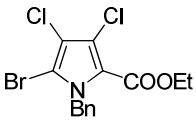
60



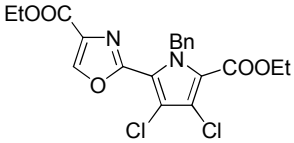
61



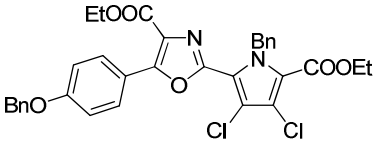
62



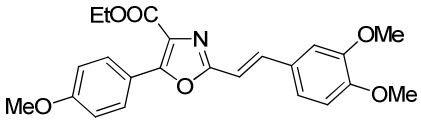
63



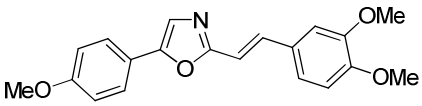
64



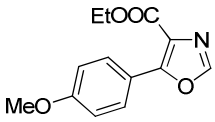
65



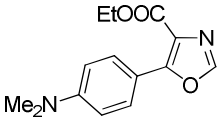
66



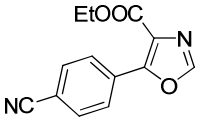
67



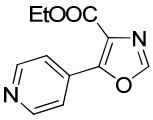
68



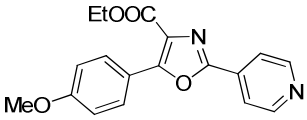
69



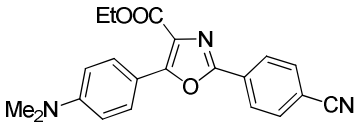
70



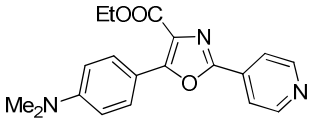
71



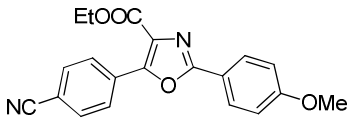
72



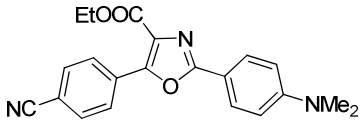
73



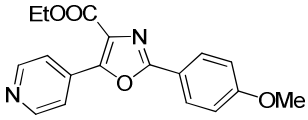
74



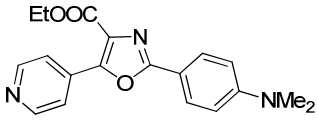
75



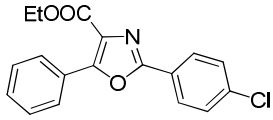
76



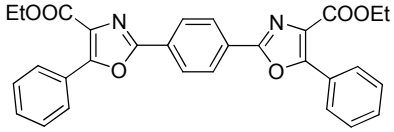
77



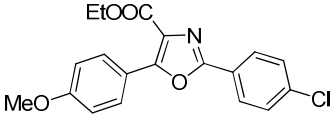
78



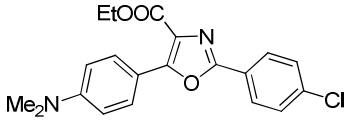
79



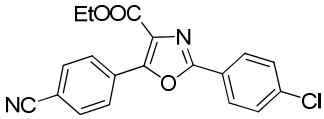
80



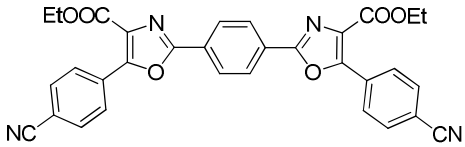
81



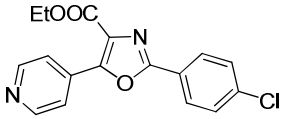
82



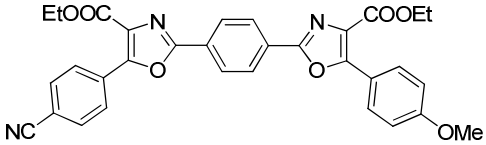
83



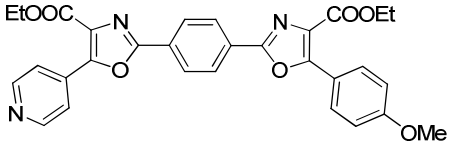
84



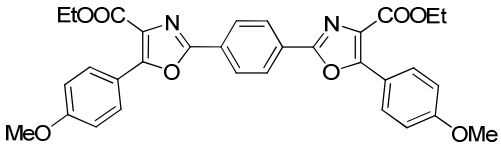
85



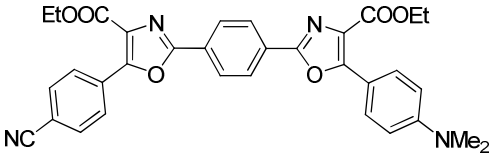
86



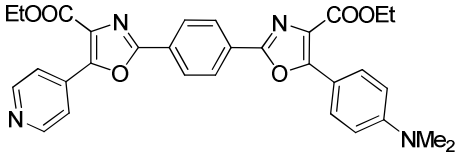
87



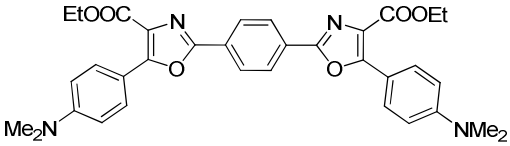
88



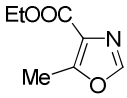
89



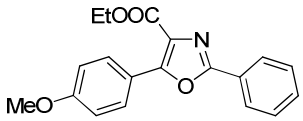
90



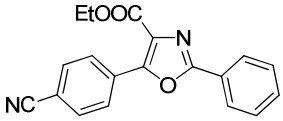
91



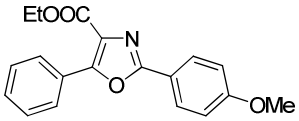
92



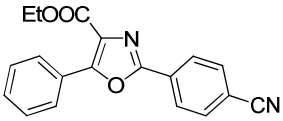
93



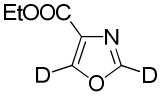
94



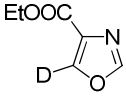
95



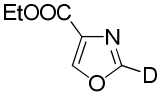
96



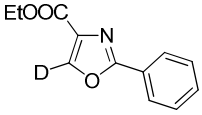
97



98



99



100

Résumé

Les méthodes de synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés suscitent un vif intérêt de la part de l'industrie pharmaceutique et sont d'une grande importance pour la synthèse de produits naturels et le développement des nano-sciences. La chimie organométallique a révolutionné les approches de fonctionnalisation d'hétérocycles et actuellement le développement de méthodes alternatives aux couplages croisés basées sur la fonctionnalisation directe de la liaison C-H catalysées par un métal de transition, qui sont plus attractives en terme d'économie d'atomes et de chimioselectivité, est fortement étudié. Toutefois une réelle valorisation de ces techniques repose essentiellement sur un accroissement de la diversité et des techniques de contrôle du site de la substitution.

Ce travail s'inscrit dans ce programme de développement en série oxazolique dont l'une des principales difficultés réside dans la compétitivité des positions 2 et 5 du noyau oxazole. Le projet a été centré en particulier sur l'étude de la fonctionnalisation directe régiosélective de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle qui a été sélectionné en raison de sa haute valeur ajoutée en synthèse totale, la modularité chimique apportée par la fonction ester et une plus grande discrimination électronique et environnementale des positions 2 et 5 par rapport à l'oxazole nu.

La première partie du travail a été axée sur l'établissement d'un nouveau procédé d'hétéroarylation pallado-catalysé régiosélectif en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle avec une large gamme d'(hétéro)aromatiques iodés, bromés et chlorés, basé sur l'emploi spécifique de deux ligands, le Cy-JohnPhos et la tri-*o*-tolylphosphine dans deux solvants, le dioxane et le toluène. Dans le cadre d'une collaboration avec le Dr Doucet de l'Université de Rennes portant sur le développement de systèmes catalytiques plus "éco-compatibles", une étude préliminaire de remplacement du toluène par le diéthylcarbonate a également été réalisée avec succès. Une procédure étendue de vinylation, de benzylation et de méthylation directes régiosélectives en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle a également été développée.

Les méthodologies de fonctionnalisation directes de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle ont ensuite été mises à profit pour accéder aux oxazoles 2-mono- et 2,5-difonctionnalisés. Trois nouvelles synthèses totales de la balsoxine, de la texaline et de l'annulonine ont ainsi pu être proposées. De plus, dans le contexte actuel du développement de nouveaux fluorophores pour la chimie de détection, un panel d'analogues DPO-4-carboxylates et POPOP-4-dicarboxylates a été obtenu. Trois analogues possédant un déplacement de Stokes amélioré tout en conservant un très bon rendement quantique ont été identifiés.

La dernière partie de ce travail a été consacrée à un examen détaillé de trois paramètres du processus d'arylation directe pallado-catalysé de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle, la demande électronique, la force basique mesurée par incorporation de deuterium, et l'influence de la base sur la réussite du couplage. Il a permis de dégager deux modes d'activation principaux, la déprotonation/métallation *ortho*-dirigée (ODM) et la métallation/déprotonation concertée (CMD), dont le site d'action dépend essentiellement de la nature du solvant.

Abstract

Development of versatile synthetic routes towards functionalized heterocycles is of main importance for pharmaceutical, total synthesis and materials. The organometallic chemistry has revolutionized the access to functionalized heterocycles and the development of more practical, chimioselective and atom-economy transition metal-catalyzed direct C-H functionalization methodology is currently actively examined as alternatives to the experimentally restrictive and highly used cross-coupling reactions. However, a possible valorisation of such synthetic approach in several fields of chemistry dramatically depends on the development of novel methods for controlling the site and the nature of the substitution.

The project is concerned with the challenging oxazole serie for which the 2 and 5 positions are highly competitive, and has been first focused on the study of the direct C-H bond heteroarylation of the selected ethyl oxazole-4-carboxylate which is a ready available and highly valuable in total synthesis scaffold. Moreover interestingly this model exhibits a more electronically and environmental difference between the 2 and 5 competitive sites coupling than the naked oxazole.

Thus, the first part of the work lead to the development of a novel regioselective direct C-H bond heteroarylation of ethyl oxazole-4-carboxylate with broad iodo-, bromo- and chloroheteroaromatics using specifically both Cy-JohnPhos and tri-*o*-tolylphosphine ligands in dioxane and toluene as solvents. Moreover, the use of the more biodegradable diethylcarbonate as an alternative to toluene as solvent was successfully accomplished through a partnership with Dr Doucet of Université de Rennes concerned with the development of green catalysts. An extended protocol for regioselective direct C-H vinylation, benzylation and methylation of ethyl oxazole-4-carboxylate protocol was also proposed.

The previous developed direct C-H heteroarylation methodologies in oxazole-4-carboxylate serie were then first applied to the preparation of 2-mono- and 2,5-difunctionalized oxazoles. Three novel total syntheses of balsoxin, texaline and annulonine, were achieved. In a current context of the designing of original fluorophores for the field of molecular interactions detection, a library of DPO-4-carboxylates and POPOP-4-dicarboxylates was prepared. Interestingly, three novel analogs exhibit a much more better Stokes-shift than DPO and POPOP references with a high-preserved quantum yield.

The last part of this work was devoted to the examination of three parameters of the palladium-catalyzed direct C-H arylation in oxazole-4-carboxylate serie, the electronic demand, the basic strength measured by deuterium incorporation and its influence on the success of the direct coupling, allowed us to highlight two main activation pathways, the *ortho*-directed deprotonation métallation (ODM) and the concerted metallation deprotonation (CMD), that act differently and at different sites depending mainly on the nature of the solvent.