

2m11.2786.1

Université de Montréal

Approche vers la synthèse de la (-)-thiangazole

Approche vers la synthèse de la cyclothiazomycine

Par

Charles Blais

Département de chimie
Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc.)
en chimie

Août 1999

© Charles Blais, 1999



QD

3

U34

2000

V.022



IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Approche vers la synthèse de la (-)-thiangazole

Approche vers la synthèse de la cyclothiazomycine

Présenté par:

Charles Blais

a été évalué par le jury composé

des personnes suivantes:

James D. Wuest	président-rapporteur
André Charette	directeur de recherche
Jeffrey Keillor	membre du jury

Mémoire accepté le 99-12-14

Sommaire

Ce mémoire présente l'application d'une méthodologie développée dans notre groupe de recherche pour synthétiser des composés naturels contenant des unités thiazolines. Ces composés sont la (-)-thiangazole ainsi que la cyclothiazomycine.

Dans un premier temps, nous avons tenté de synthétiser la (-)-thiangazole en utilisant le protocole de formation de thiazoline par addition d'un aminothiolsur un amide secondaire ou tertiaire activé par de l'anhydride triflique. Pour ce faire, nous avons préalablement synthétisé la (*R*)-méthylcystéine qui est nécessaire pour la formation d'une thiazoline avec un substituant méthyle en position 4. Nos premières intentions ont été de réaliser la synthèse de cet acide aminé quaternaire par un protocole développé par Mellon dans notre groupe de recherche. Cette méthodologie consiste en l'addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine. Toutefois, il nous a été impossible d'appliquer ce protocole pour la synthèse de ce composé et nous avons dû utiliser un procédé développé par Pattenden pour obtenir le produit désiré. Par la suite, les résultats obtenus n'ont pas été satisfaisants et nous avons décidé d'appliquer notre protocole de formation de thiazoline d'une manière différente lors d'une seconde synthèse.

Le second composé que nous avons tenté de synthétiser est la cyclothiazomycine. Les objectifs premiers de cette synthèse ont été l'élaboration des segments polythiazolyl-thiazolines de cette molécule en utilisant notre protocole. Cette idée nous est venue après qu'il a été démontré que la formation d'une thiazoline sur une thiazoline avec un proton en position 4 permet d'obtenir un produit thiazolyl-thiazoline.

- MOTS CLÉS:
- Thiazoline
 - (-)-Thiangazole
 - (*R*)-méthylcystéine
 - Cyclothiazomycine
 - Thiazole
 - Anhydride triflique

Table des matières

	Page
Sommaire	I
Table des matières	III
Liste des figures	VI
Liste des tableaux	VII
Liste des schémas	VIII
Liste des abréviations	X
Remerciements	XIII
CHAPITRE 1 <i>Introduction: l'importance des thiazolines en chimie organique</i>	1
1.1 Les thiazolines dans les composés naturels	1
1.2 Méthode de synthèse des thiazolines	3
1.2.1 La réaction d'addition sur un nitrile ou un imidate	3
1.2.2 Cyclisation selon des conditions de type Mitsunobu	4
1.2.3 La cyclodéshydratation intramoléculaire	6
1.2.4 La cyclisation par activation d'une fonction carboxyle	6
1.3 Nouveau développement dans la synthèse des thiazolines	9
1.4 Conclusion	10
CHAPITRE 2 <i>La (-)-thiangazole</i>	11
2.1 Isolation et propriétés de la (-)-thiangazole	11
2.2 Synthèse de la (-)-thiangazole par Pattenden	12
2.3 Synthèse de la (-)-thiangazole par Heathcock	14
2.4 Synthèse de la (-)-thiangazole par Ehrlér	17
2.5 Synthèse de la (-)-thiangazole par Wipf	20
2.6 Conclusion	24

CHAPITRE 3 <i>La synthèse de la (R)-2-méthylcystéine</i>	25
3.1 Introduction	25
3.2 Méthode de synthèse d'acides aminés quaternaires	25
3.2.1 Les résolutions	26
3.2.2 L'alkylation d'énolates chiraux	26
3.2.3 La méthode de Strecker	27
3.2.4 Le réarrangement de Claisen	28
3.2.5 Interconversion de groupements fonctionnels	28
3.2.6 Approches impliquant des additions nucléophiles d'organométalliques	29
3.3 Addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine	30
3.4 Synthèse de la (R)-2-méthylcystéine par addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine	32
3.5 Stabilisation de l'imine par des substituants électroattracteurs	35
3.6 Synthèse de la (R)-2-méthylcystéine selon la procédure de Pattenden	36
3.7 Conclusion	37
CHAPITRE 4 <i>Approche vers la synthèse de la (-)-thiangazole</i>	38
4.1 Première voie de synthèse	38
4.1.1 La rétrosynthèse	38
4.1.2 Synthèse de la première thiazoline	39
4.1.3 Synthèse de la seconde thiazoline	41
4.2 Seconde approche lors de la synthèse de la (-)-thiangazole	43
4.2.1 Seconde approche rétrosynthétique	43
4.2.2 Étude modèle avec le dérivé amide de la cystéine	44
4.2.3 Application de la seconde approche	45
4.3 Conclusion	47

CHAPITRE 5 <i>La cyclothiazomycine</i>	48
5.1 La cyclothiazomycine	48
5.2 Synthèse partielle publiée par Shin	49
5.3 Rétrosynthèse de la cyclothiazomycine	52
5.4 Conclusion	54
CHAPITRE 6 <i>Synthèse partielle de la cyclothiazomycine</i>	55
6.1 Synthèse partielle de la cyclothiazomycin	55
6.1.1 Première approche pour la synthèse du fragment 1	55
6.1.2 Seconde approche pour la réalisation du fragment 1 de la cyclothiazomycine	59
6.2 Approche vers la synthèse du fragment 2 de la cyclothiazomycine	62
6.2.1 Étude sur un modèle pour la formation des hétérocycles en présence d'une pyridine	62
6.2.2 La formation d'une pyridine trisubstituée	65
6.3 Conclusion	67
Références	68
Partie expérimentale	74
Notes générales	75
Annexe 1	XIII
Annexe 2	XV
Annexe 3	XIX
Annexe 4	XIV
Annexe 5	XVIII
Annexe 6	XXXIII

Liste des figures

	Page
Figure 1. Composés naturels constitués de thiazolines	1
Figure 2. Composés naturels contenant plusieurs thiazolines contiguës	2
Figure 3. La (-)-thiangazole	11
Figure 4. Groupements précurseurs de fonctions carboxyles ou thiols	32
Figure 5. Imines stabilisées par différents groupements	35
Figure 6. La <i>N</i> -méthyl amide (<i>R</i>)-cystéine	44
Figure 7. La cyclothiazomycine	48
Figure 8. Fragment de la cyclothiazomycine synthétisé par Shin	49
Figure 9. Rétrosynthèse de la cyclothiazomycine	52
Figure 10. Projection rétrosynthétique de la formation des fragments thiazolyl-thiazoline de la cyclothiazomycine	54
Figure 11. Seconde approche rétrosynthétique pour la synthèse du fragment 1	59
Figure 12. Segment du fragment 2 de la cyclothiazomycine	62
Figure 13. TMP-zincate	65

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1. Étude de racémisation lors de la formation de thiazolines selon diverses conditions de type Mitsunobu	5
Tableau 2. Addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine	34
Tableau 3. Stabilisation de l'imine lors de l'addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine	36
Tableau 4. Formation de la première thiazoline de la (-)-thiangazole	40
Tableau 5. Formation d'une thiazoline sur le <i>N</i> -méthyl picolinamide	63

Liste des schémas

	Page
Schéma 1. Thiazoline obtenue par cyclisation selon des conditions de type Mitsunobu	4
Schéma 2. Réactions par activation électrophile d'amide secondaire ou tertiaire	10
Schéma 3. Synthèse de la (<i>R</i>)-2-méthylamino-3-mercaptopropanoate de méthyle par Pattenden	12
Schéma 4. Synthèse d'un bis-thiazoline lors de la synthèse de la (-)-thiangazole par Pattenden	13
Schéma 5. Formation du groupement oxazole lors de la synthèse de la thiangazole par Pattenden	14
Schéma 6. Synthèse de la (<i>R</i>)- <i>N</i> -(benzyloxycarbonyl)- <i>S</i> -benzyl-2-méthylcystéine et du sel hydrochlorhydrique du méthyl ester correspondant	.15
Schéma 7. Synthèse de la (-)-thiangazole par Heathcock	.16
Schéma 8. Synthèse de la (<i>R</i>)-2-méthylamino-3-mercaptopropanoate d'éthyle	.18
Schéma 9. Synthèse de la (-)-thiangazole par Ehrler	.18
Schéma 10. Synthèse du groupement oxazole par Ehrler	.19
Schéma 11. Synthèse du dérivé (<i>R</i>)-2-méthylsérine 72 par Wipf	.21
Schéma 12. Synthèse du groupement oxazole de la (-)-thiangazole par Wipf	.21
Schéma 13. Synthèse du tripeptide par Wipf	.22
Schéma 14. Synthèse de la (-)-thiangazole par Wipf	.23
Schéma 15. Synthèse d'un acide α -aminé α , α -disubstitué selon la méthode de Strecker	.27
Schéma 16. Synthèse d'un acide α -aminé α , α -disubstitué par interconversion de groupements fonctionnels	29
Schéma 17. Synthèse d'un acide α -aminé α , α -disubstitué par addition sur un sulfinamide chiral	29
Schéma 18. Addition nucléophile sur une cyanohydrine	30

Schéma 19.	Conversion de l'intermédiaire 82 en acide α -aminé α , α -disubstitué	32
Schéma 20.	Synthèse de l'ester méthylé de la (<i>R</i>)-2-méthylcystéine selon la procédure de Pattenden	37
Schéma 21.	Approche rétrosynthétique de la (-)-thiangazole	38
Schéma 22.	Seconde approche rétrosynthétique lors de la synthèse de la thiangazole	44
Schéma 23.	Compétition entre la pyridine et l'amide pour l'anhydride triflique	47
Schéma 24.	Synthèse de la première thiazole lors de la synthèse partielle de la cyclothiazomycine par Shin	50
Schéma 25.	Synthèse de la seconde thiazole et de la thiazoline lors de la synthèse partielle de la cyclothiazomycine par Shin	51
Schéma 26.	Formation de la liaison double lors de la synthèse partielle de la cyclothiazomycine par Shin	51
Schéma 27.	Synthèse du premier dérivé de la sérine	56
Schéma 28.	Synthèse du second dérivé de la sérine	57
Schéma 29.	Synthèse du troisième dérivé de la sérine	58
Schéma 30.	Synthèse du quatrième dérivé de la sérine	58
Schéma 31.	Formation d'une thiazoline à partir d'un dérivé pyruvique	60
Schéma 32.	Formation d'une thiazoline sur un substrat possédant une liaison double tétrasubstituée	61
Schéma 33.	Formation d'un segment thiazolyl-thiazoline sur une pyridine	65
Schéma 34.	Orthoméallation avec l'aide d'un TMP-zincate sur une pyridine disubstituée	66

Liste des abréviations

[α] _D	rotation optique raie D du sodium
Ac	acétyle
ADA	acide 2-(acétamido)iminoacétique
aq.	aqueux
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyle
Bz	benzoyle
BOM	benzyloxyméthyle
Bop	benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate
c	concentration en g/ 100 mL
Cbz	benzyloxycarbonyle
δ	déplacement chimique
d	doublet
DBU	1, 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
dd	doublet de doublets
DDQ	2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N, N</i> -diméthylformamide
DMP	2, 2-diméthoxypropane
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMPU	1, 3-diméthyl-3, 4, 5, 6-tétrahydro-2-(1H)-pyrimidinone
équiv.	équivalent
Et	éthyle

HIV	virus de l'immunodéficience acquise
IR	infrarouge
J	constante de couplage
KHMDSA	hexaméthyl-disilylazide de potassium
LDA	diisopropylamide de lithium
m	multiplet
M	molaire
Me	méthyle
MOM	méthoxyméthyle
Ms	mésyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NH ₂ OH	Hydroxylamine
P. f.	point de fusion
Ph	phényle
pyBOP	hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino-phosphonium
PyBroP	hexafluorophosphaae de bromotris-(pyrrolidino) phosphonium
pyr	pyridine
q	quadruplet
Rdt	rendement
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
sat.	saturé
Ser	sérine
SesCl	Chlorure de triméthylsilyléthanesulfonyle
SMHR	spectre de masse haute résolution
t	triplet
Tf	triflyle
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium

TBDPS	<i>t</i> -butyl diphénylsilyle
TBS	<i>t</i> -butyl diméthylsilyle
TFA	acide trifluoro acétique
TFAA	anhydride trifluoro acétique
THF	tétrahydrofurane
TMP	tétraméthylpiperidine
TMS	triméthylsilyle
Tr	trityle
Thr	thréonine
Tol	toluène
TsOH	acide sulfonique de toluène
Tos	tosyle

Remerciements

J'aimerais remercier en tout premier lieu mon directeur de recherche, André B. Charette, pour m'avoir accepté dans son groupe. Je voudrais le remercier de plus pour ses conseils chimiques ainsi que pour l'aide financière dont il a contribué tout au long de ces deux années. Merci pour l'expérience et l'apprentissage dont j'ai pris connaissance pendant ma maîtrise. Merci encore pour m'avoir aidé à me trouver un emploi dans ce domaine.

Je voudrais de même remercier mes compagnons de travail qui m'ont aidé judicieusement par leurs conseils ou qui m'ont éclairé par leurs expériences. Un merci tout spécial à Elise Isabel qui a su me guider lors de mes tous premiers pas dans le laboratoire. Merci pour ta joie de vivre, ta persévérance exemplaire et pour ton attention particulière lors de certaines soirées. Merci à Eric Anctil pour toutes nos conversations qui ont su mettre de la vie dans le laboratoire. Je voudrais de plus remercier Aref Ratemi ainsi que Nicole Wilb pour votre aide précieuse lors de ma préparation pour les entrevues.

Merci aux personnels de l'Université de Montréal (RMN, atelier mécanique, souffleur de verre, bibliothécaire, service d'analyse élémentaire, service de spectre de masse, secrétaire) pour leurs services et leurs amabilités.

Je ne pourrais terminer sans remercier mes ami(e)s de même que ma famille pour leurs compréhensions ainsi que leurs soutiens. Gros merci à Claude Bérubé pour ton écoute attentive et ton amitié. Merci spécial à mes parents, Céline et Jacques, pour l'aide et les encouragements qu'ils m'ont donnés au cours des deux dernières années. Finalement, merci à ma soeur Julie pour ta collaboration lors de la correction de cet ouvrage.

Plusieurs des composés contenant des thiazolines (Figure 1) proviennent d'organismes marins comme des bactéries ou des végétaux. Par exemple, la curacine A⁷ (1) se révèle être un inhibiteur de l'assemblage des microtubules alors que la cyclodidemnamide^{1h} (2) possède une propriété anticancéreuse et l'antimycoplasma micacocidine⁴ (3) est un antibiotique. Il existe aussi une seconde classe de composés constituée principalement de plusieurs thiazolines contiguës. Ce groupe particulier (Figure 2) regroupe la grande famille des tantazoles^{2a, 8} (4), (5), (6) et des mirabazoles² (7), (8), (9) qui possèdent des propriétés anticancéreuses importantes. Cette famille intègre de plus la (-)-thiangazole^{1e} (10) qui est un inhibiteur du HIV-1³¹.

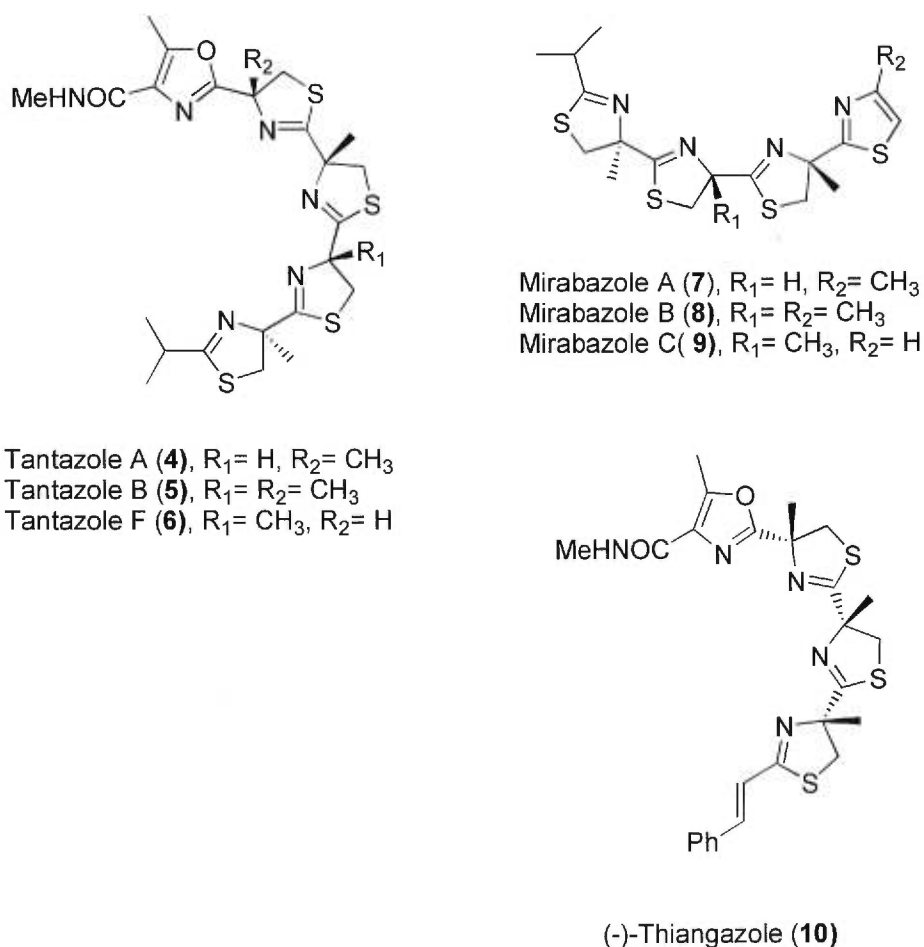


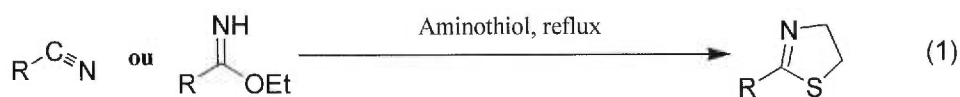
Figure 2. Composés naturels contenant plusieurs thiazolines contiguës^{1e, 2, 8}

1.2 Méthode de synthèse des thiazolines

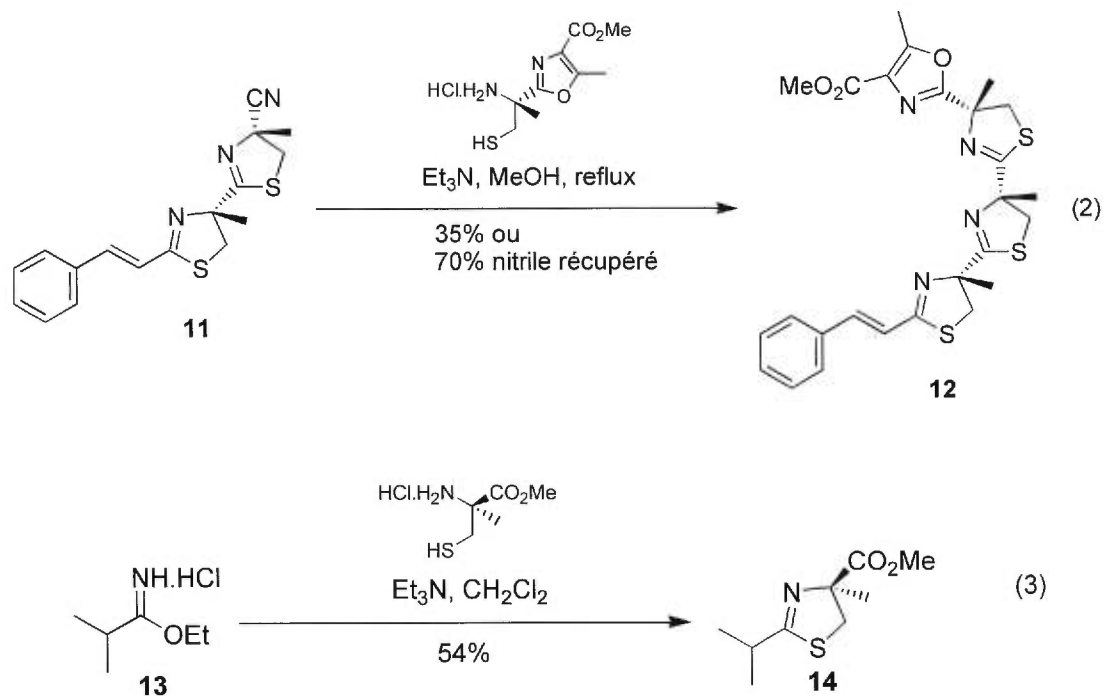
Ce nouvel intérêt pour ce type de composé naturel a forcé les chimistes à développer de nouvelles méthodes de synthèse menant à la formation de thiazolines. Originellement, les méthodes de synthèse impliquaient des conditions difficiles mais de nouveaux procédés aux conditions plus douces ont été élaborés. Ces nouvelles méthodologies ont été appliquées avec succès lors de la synthèse de nombreux produits fonctionnalisés. Elles peuvent se classer en quatre grandes classes selon leur mécanisme général: la réaction d'addition sur un nitrile ou un imidate, la cyclisation selon des conditions de type Mitsunobu, la cyclodéshydratation intramoléculaire et finalement la cyclisation via l'activation du carbonyle.

1.2.1 La réaction d'addition sur un nitrile ou un imidate

Cette réaction de type Pinner est la plus ancienne méthode de formation de thiazoline⁹ (Équation 1). Elle utilise un nitrile ou un imidate sur lequel est additionné un aminothiols pour obtenir la thiazoline en une étape⁹. Ce procédé demande cependant des substrats peu fonctionnalisés en raison des rudes conditions réactionnelles impliquées⁹.



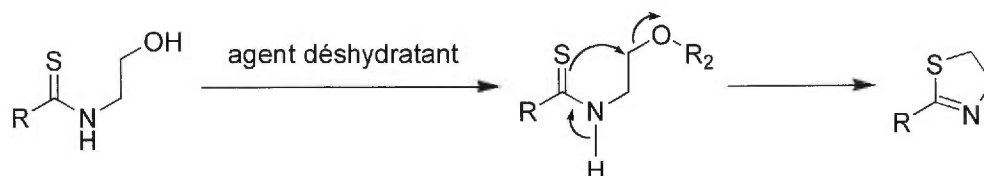
Plusieurs chimistes ont utilisé cette méthode pour la formation de thiazolines compte tenu qu'elle était la seule disponible pendant plusieurs années. Elle fut récemment utilisée par Pattenden lors de la synthèse de la (-)-thiangazole¹⁰ (Équation 2) ainsi que de la didéshydromirabazole A¹¹ (Équation 3). Des études ont aussi démontré que cette méthodologie a permis l'obtention d'une thiazoline optiquement pure à partir de l'imidate d'acide aminé¹².



1.2.2 Cyclisation selon des conditions de type Mitsunobu

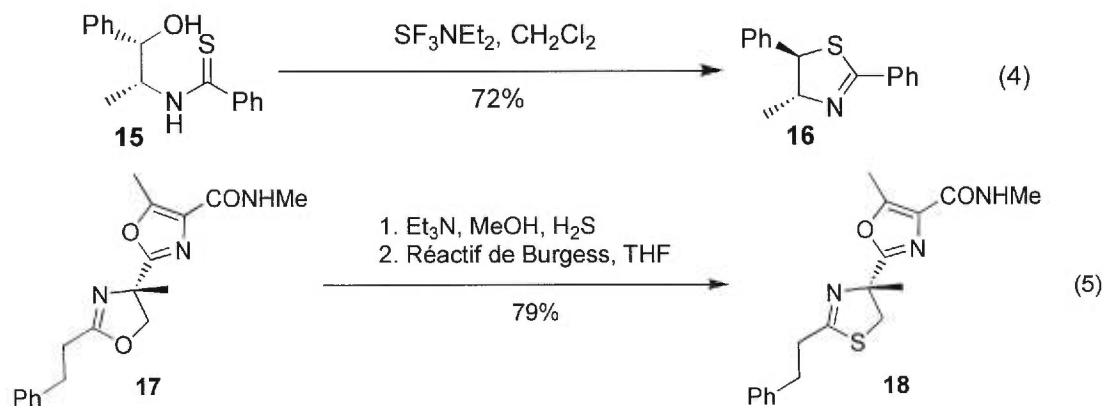
La cyclisation de type Mitsunobu a été utilisée récemment lors de la synthèse de la curacine A¹³, de la raocyclamide¹⁴ et de la cyclodidemnamide¹⁵. Cette méthode implique une activation de la fonction hydroxyle d'un *N*-(hydroxyéthyl)thioamide suivie d'une substitution nucléophile par le soufre de la fonction amide pour former l'hétérocycle demandé¹⁶ (Schéma 1).

Schéma 1. Thiazoline obtenue par cyclisation selon des conditions de type Mitsunobu¹⁶



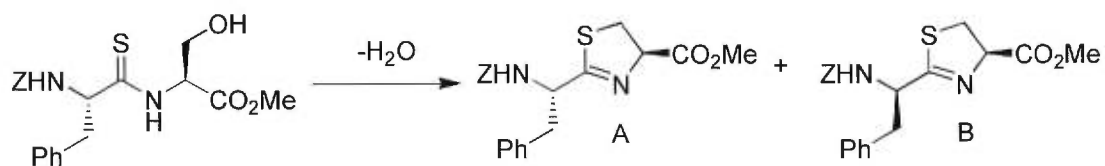
Plusieurs agents déshydratants peuvent être utilisés comme les conditions usuelles de Mitsunobu¹⁶, le réactif de Lawesson¹⁷, le réactif de Burgess

$(Et_3N^+S(=O)_2N^-CO_2Me)^{18}$ ou encore le trifluorodiéthylamidosulfure¹⁹ (Équation 4). Une utilisation ingénieuse par Wipf de cette stratégie permet de convertir une oxazoline en thiazoline^{18b}. Ce procédé consiste en l'ouverture de l'oxazoline avec H_2S pour former le thioamide qui cyclise ensuite en présence du réactif de Burgess pour obtenir le cycle désiré^{18b} (Équation 5).



Une étude de racémisation effectuée selon différentes conditions expérimentales a été réalisée par Wipf (Tableau 1). Les résultats ont démontré que le réactif de Burgess s'avérait être le meilleur agent déshydratant pour minimiser la racémisation^{18a} (Tableau 1) en α de la position 2 de l'hétérocycle.

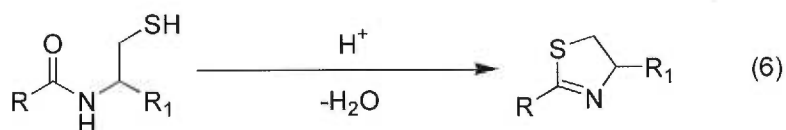
Tableau 1. Étude de racémisation lors de la formation de thiazolines selon diverses conditions de type Mitsunobu^{18a}



Méthode	Rendement (%)	Ratio A : B
TsCl, Et_3N , CH_2Cl_2	40	1 : 1
$SOCl_2$, pyridine, THF	49	1 : 1
PPh_3 , DIAD, CH_2Cl_2	80	78 : 22
Réactif de Burgess, THF	96	>97 : 3

1.2.3 La cyclodéshydratation intramoléculaire

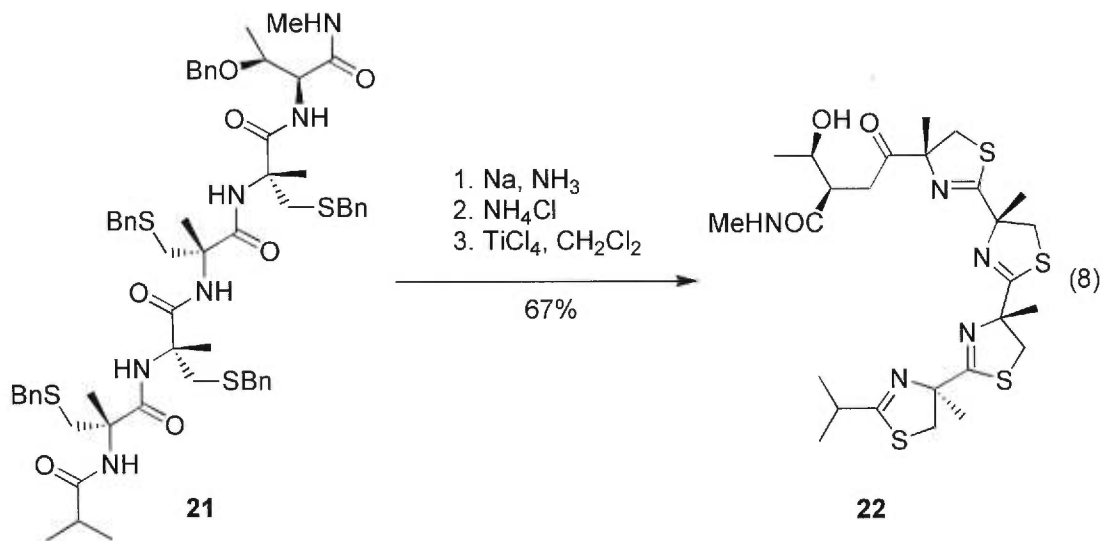
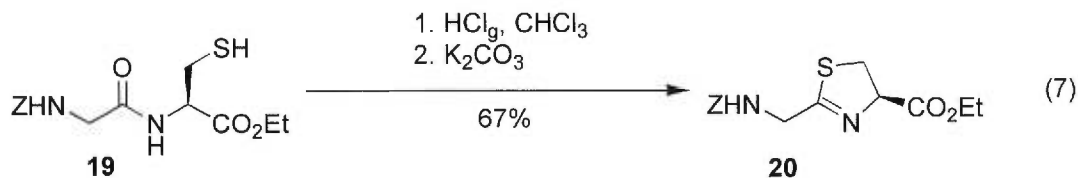
Cette méthodologie implique la cyclodéshydratation intramoléculaire d'un *N*-(thioéthyl)amide avec l'aide d'un acide (Équation 6)^{20, 21}. Un des premiers acides utilisés a été une solution saturée de HCl_g²¹. Il a été démontré récemment par Heathcock que l'utilisation d'un acide de Lewis, telle que le tétrachlorure de titane, donne de très bons rendements²⁰. Il faut toutefois noter que les conditions difficiles ne permettent que l'utilisation de substrats stables au milieu acide.



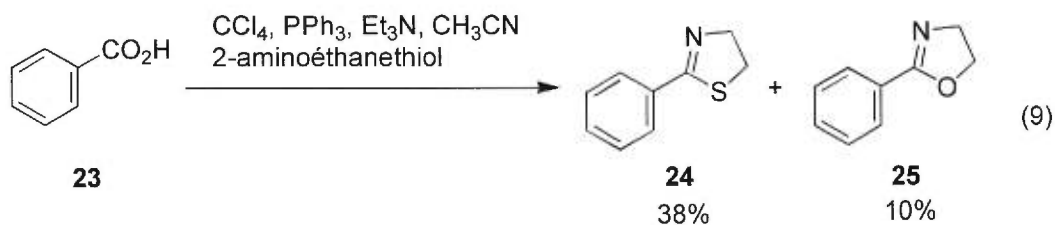
L'application de cette dernière méthode permet de cycliser de long peptide contenant plusieurs amidothiols afin d'obtenir un polythiazoline²⁰. La cyclodéshydratation intramoléculaire a été aussi utilisée par Wipf pour convertir de façon efficace une oxazoline en thiazoline²². Ce procédé a été utilisé dans de nombreuses synthèses dont la bacitracine A (Équation 7) par Hirotsu²¹, la synthèse de la tantazole B^{20d} (Équation 8) et d'autres analogues²⁰ par Heathcock ainsi que par Wipf lors de la synthèse de la thiangazole²².

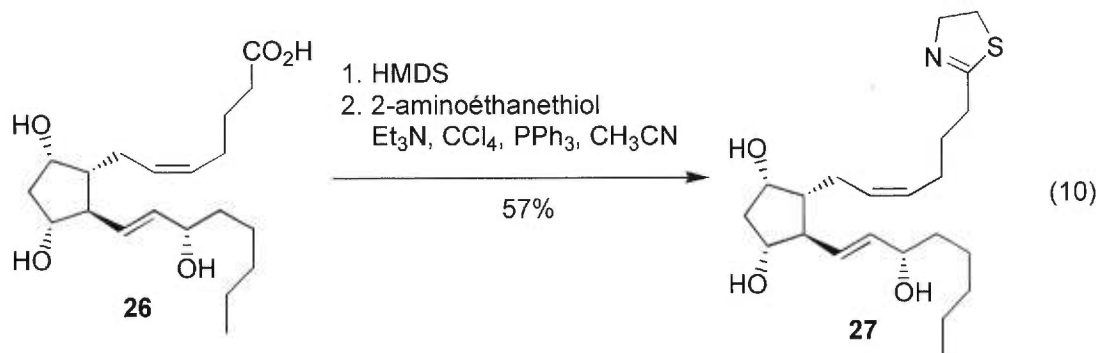
1.2.4 La cyclisation par activation d'une fonction carboxyle

Cette classe de réactions inclut plusieurs variantes qui ont été découvertes au cours des dernières années. Le mécanisme implique généralement l'activation d'un groupement carboxyle et la condensation d'un aminothiols sur ce dernier. Il faut noter que les conditions réactionnelles ne conduisent pas à l'épimérisation de centres stériques. D'autre part, les mécanismes ne sont pas très bien connus et quelquefois les conditions réactionnelles n'ont pas été optimisées.

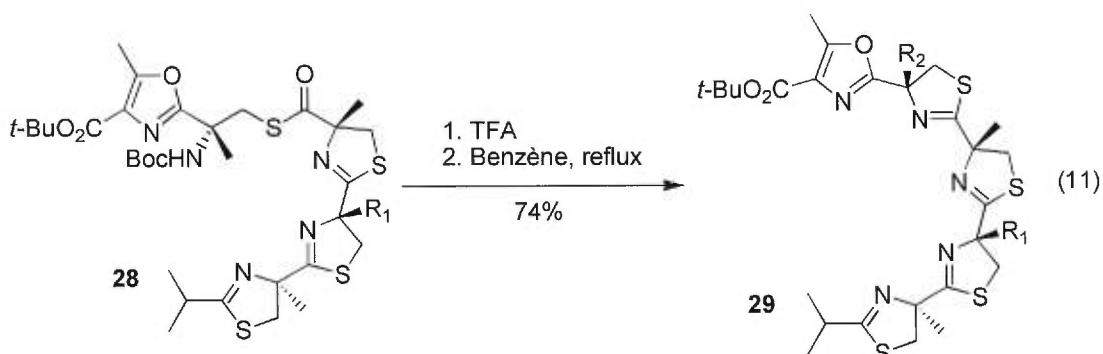


Une première approche consiste en l'activation d'un acide carboxylique avec PPh₃/ CCl₄ permettant la formation d'un lien amide avec un aminothiols via le chlorure d'acide²³. La fonction carboxyle peut alors être activée et déplacée par le thiol pour obtenir la thiazoline²³. Il faut prendre note qu'il peut y avoir compétition d'une attaque nucléophile du groupe carboxyle sur un intermédiaire thiol activé²³. Cette réaction secondaire donne alors un faible pourcentage d'oxazoline²³ (**25**) (Équation 9). Une synthèse de la prostaglandine naturelle PGF_{2α} a été réalisée à l'aide de cette méthode²³ (Équation 10).

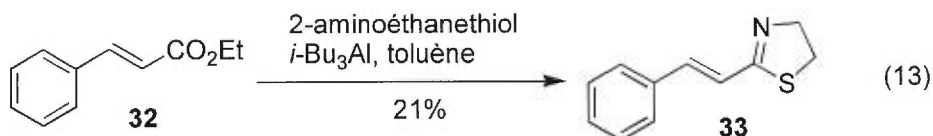
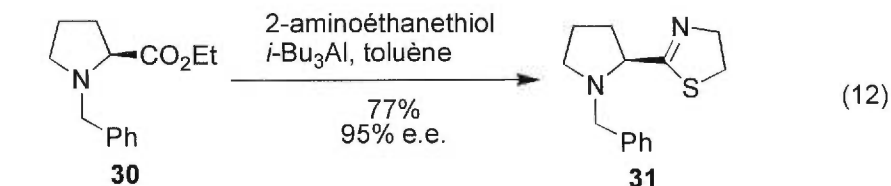




Un second procédé implique la condensation d'une fonction amine sur la fonction carboxyle d'un *S*-(aminoéthyl)thioester²⁴. Cette méthodologie n'a été utilisée que par Fukuyama lors de la synthèse de la tantazole B²⁴ (Équation 11). Pour ce faire, il utilise un *S*-(aminoéthyl)thioester dont la fonction amine est protégée par un groupement Boc²⁴. Ce groupe protecteur est clivé à l'aide d'acide trifluoroacétique pour former la thiazoline en chauffant à reflux²⁴.



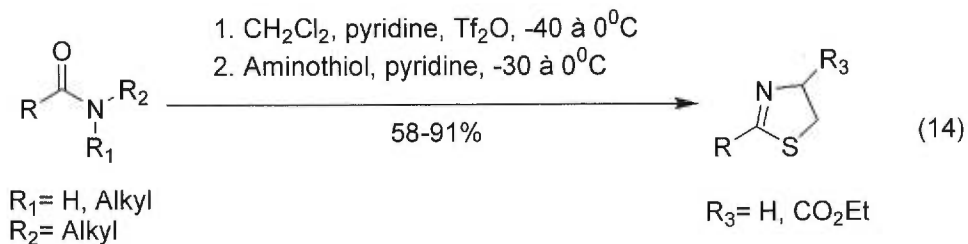
Une troisième approche permet l'addition d'un complexe entre triisobutylaluminium et un aminothiolsur une fonction ester pour obtenir une thiazoline²⁵. Des études de racémisation sur la proline montre qu'il n'y a pas d'épimérisation avec l'utilisation de ces conditions réactionnelles²⁵ (Équation 12). Il faut noter que les rendements obtenus par cette méthode sont relativement élevés, à l'exception de celui de l'ester cinnamique²⁵ (Équation 13). Une réaction secondaire résultant d'une addition de type Michael se produit sur ce substrat²⁵.



Une dernière façon d'obtenir les thiazolines via l'activation d'une fonction carboxyle est la toute récente méthodologie d'activation d'un amide secondaire ou tertiaire développée dans nos laboratoires²⁶. Cette méthode sera analysée plus en profondeur dans les pages suivantes.

1.3 Nouveau développement dans la synthèse des thiazolines

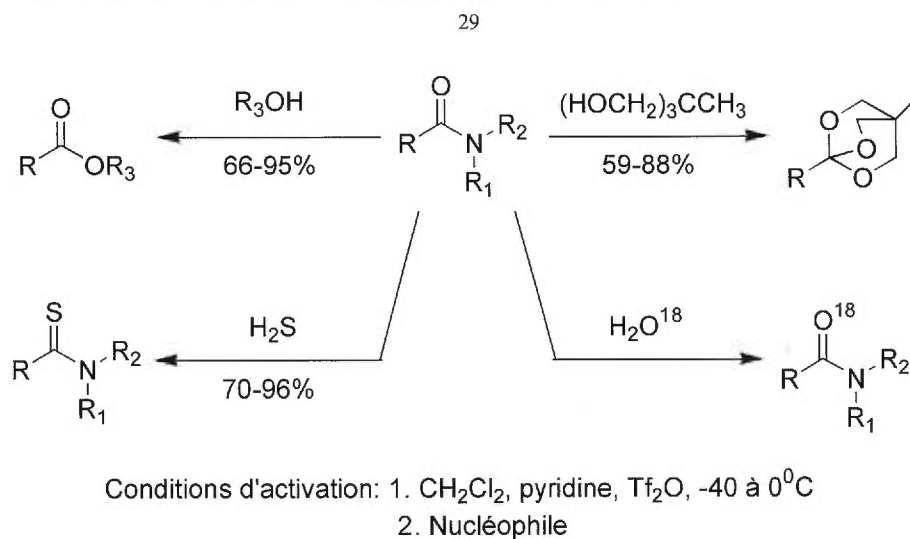
Comme mentionné précédemment, une nouvelle méthode de synthèse des thiazolines a été développée dans notre groupe de recherche par Chua²⁶. Cette méthodologie se révèle être la plus récente jusqu'à ce jour. Elle permet de générer des thiazolines à partir d'amides secondaires ou tertiaires avec de très bons rendements²⁶ (Équation 14).



Cette procédé d'activation d'amide permet aussi de faire d'autres transformations telle la conversion d'un amide en fonction ester²⁷ ou encore en orthoester cyclique²⁸ (Schéma 2). Il permet de transformer un amide secondaire ou

tertiaire en thioamide²⁹ ou même en ¹⁸O-amides²⁹ (Schéma 2). Cette méthode implique l'activation de la fonction carboxyle de l'amide secondaire ou tertiaire par de l'anhydride triflique²⁶. Il semble y avoir évidence que le triflate est ensuite déplacé par une pyridine et que l'addition d'un aminothiols sur cet intermédiaire donne alors la thiazoline³⁰. Les conditions réactionnelles impliquées permettent l'utilisation de substrats sensibles en milieu acide ainsi que de nombreux groupes fonctionnels tels des acétals, des esters, des éthers, des silyls éthers et des phtalimides²⁶. Des études ont aussi démontré que la racémisation pourrait être minimisée sur des substrats chiraux^{26, 30} et que le carbone en α de la cystéine ne s'épimérise pas lorsque celle-ci est utilisée comme aminothiols²⁶.

Schéma 2. Réactions par activation électrophile d'amide secondaire ou tertiaire^{27, 28,}



1.4 Conclusion

L'isolement de plusieurs composés naturels contenant des thiazolines a permis l'élaboration et l'amélioration de plusieurs méthodologies de synthèse concernant cet hétérocycle. Les chapitres suivants décrivent l'utilisation de notre méthode comme étape clé vers la synthèse de la (-)-thiangazole et de la cyclothiazomycine.

Chapitre 2

La (-)-thiangazole

2.1 Isolation et propriétés de la (-)-thiangazole

La (-)-thiangazole (**10**) (Figure 3) a été isolée par Jansen, en 1992, de la myxobacterium *Polyangium* sp. strain^{1e, 31}. Cette colonie de bactéries a été collectée dans les jardins d'Alhambra dans la région de Grenade en Espagne³². La structure de ce composé a été élucidée par méthodes spectroscopiques et dégradation chimique pour obtenir un dérivé tris-thiazoline semblable à la tantazole B, isolée de l'algue *Scytonema mirabile*^{1e, 32, 33}. Sa configuration absolue a été déterminée par une analyse cristallographique aux rayons-X³³ en 1993.

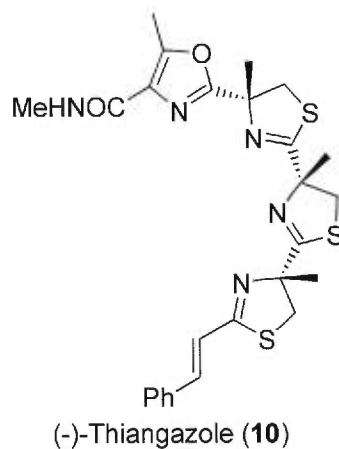


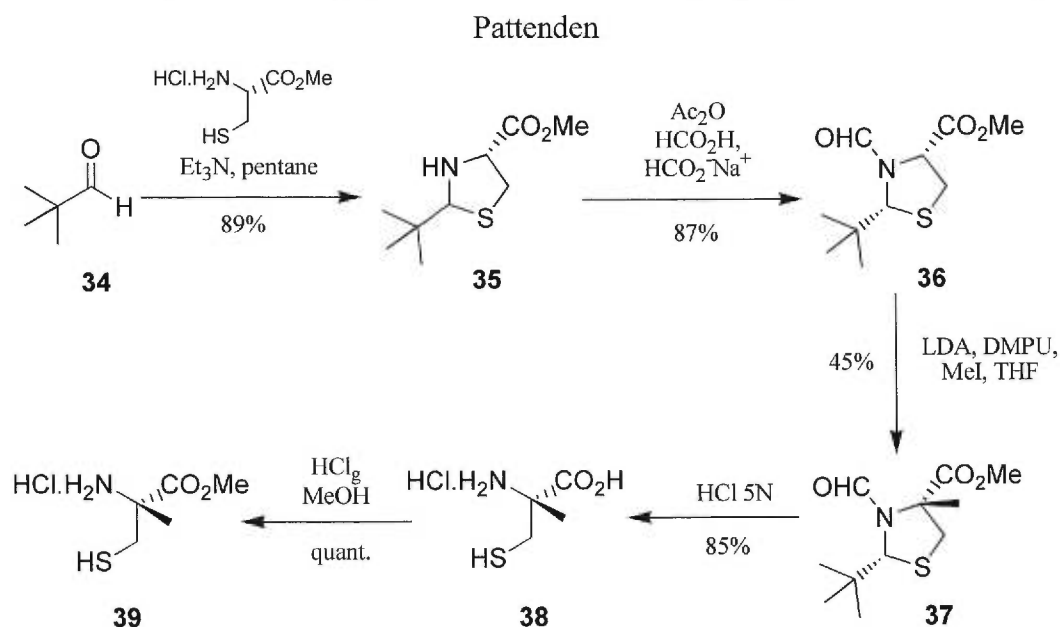
Figure 3. La (-)-thiangazole

Cette molécule a attiré l'attention de la communauté scientifique en raison de son activité biologique^{1e, 31, 32}. En effet, des propriétés fongicides et d'inhibition sélective du virus HIV-1 versus le virus HIV-2 lui ont été attribuées^{1e, 31, 32}. Il a été rapporté que la (-)-thiangazole inhibe une infection du virus HIV-1 dans une cellule d'essai MT-4 ayant une CI_{100} de 4.7 pM, sans aucune toxicité à 4.7 mM^{1e, 31, 32}. L'intérêt suscité par cette molécule a permis, jusqu'à ce jour, la publication de quatre synthèses totales. Ces synthèses sont décrites dans les pages qui suivent.

2.2 Synthèse de la (-)-thiangazole par Pattenden

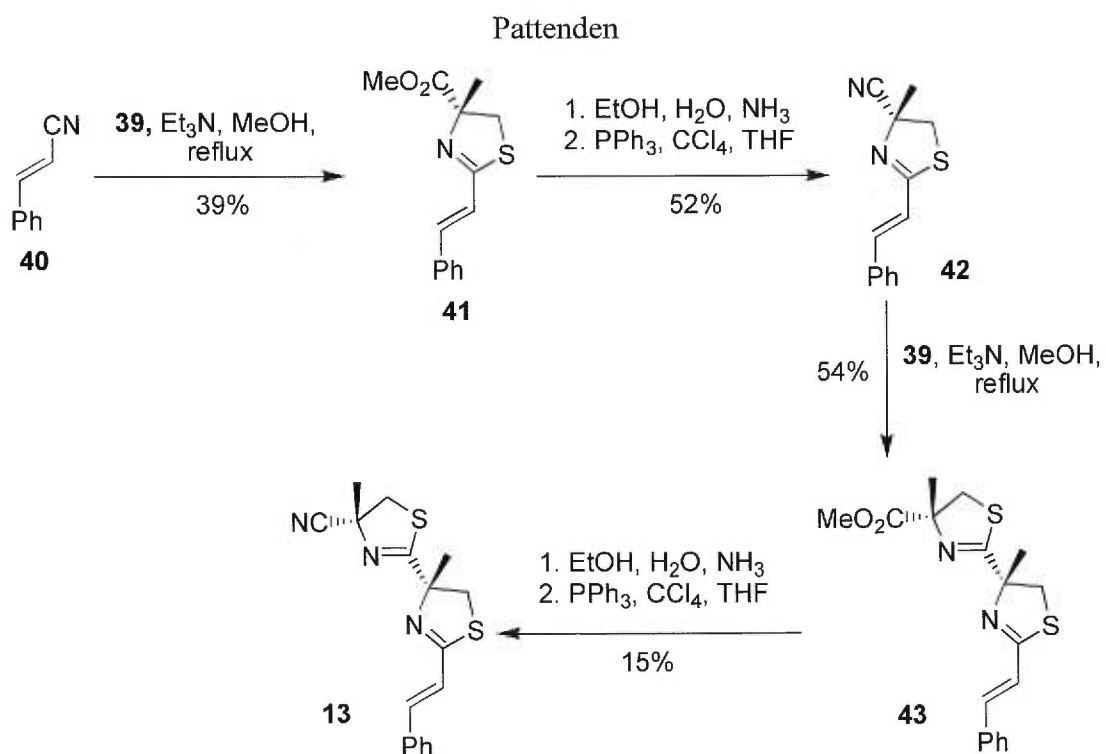
La stratégie employée par Pattenden est basée sur l'addition de la (*R*)-2-méthylamino-3-mercaptoéthanoate de méthyle sur un nitrile^{10, 11b}. Cet acide aminé quaternaire est obtenu par une modification au protocole d'auto-régénération de la chiralité de Seebach^{11a, 34}. La méthode usuelle de Seebach ne permet pas d'obtenir une cystéine substituée en position 2³⁵. Néanmoins, il a été démontré par Pattenden que l'utilisation d'une *N*-formylthiazolidine au lieu d'un dérivé *N*-ester permet de réaliser cette alkylation^{11a, 34}. La synthèse de ce dérivé de la cystéine débute par la formation de la thiazolidine **35** à partir du pivaldéhyde **34** et de l'ester méthyli de la L-cystéine (Schéma 3). La formylation de la fonction amine libre donne majoritairement le diastéréoisomère *syn* **36** qui est alkylé, du côté opposé du groupement encombrant *t*-butyle, avec de l'iodure de méthyle pour former l'intermédiaire **37** avec 45% de rendement. Les groupements protecteurs de **37** sont alors clivés en milieu acide. Le groupement carboxyle de **38** est finalement estérifié par catalyse acide pour obtenir l'acide aminé **39** désiré. Le rendement global pour les six étapes est de 42% à partir du pivaldéhyde **34**.

Schéma 3. Synthèse de la (*R*)-2-méthylamino-3-mercaptopropanoate de méthyle par



La première condensation de cet acide aminé **39** se réalise sur le cinnamitrile **40** pour générer la thiazoline **41** avec 39% de rendement (Schéma 4)^{9a}. L'ester **41** est ensuite converti en nitrile **42** via l'amide primaire. Une seconde condensation de l'acide aminé quaternaire est réalisée sur le nitrile **42** pour obtenir la bis-thiazoline **43** dans un rendement de 54%. La fonction ester du composé **43** est à son tour convertie en nitrile et le composé **13** qui en résulte se révèle être un intermédiaire pour la dernière partie de la synthèse. Cette section implique la formation du groupement oxazole sur la méthylcystéine pour réaliser le dernier cycle de la (-)-thiangazole **10**.

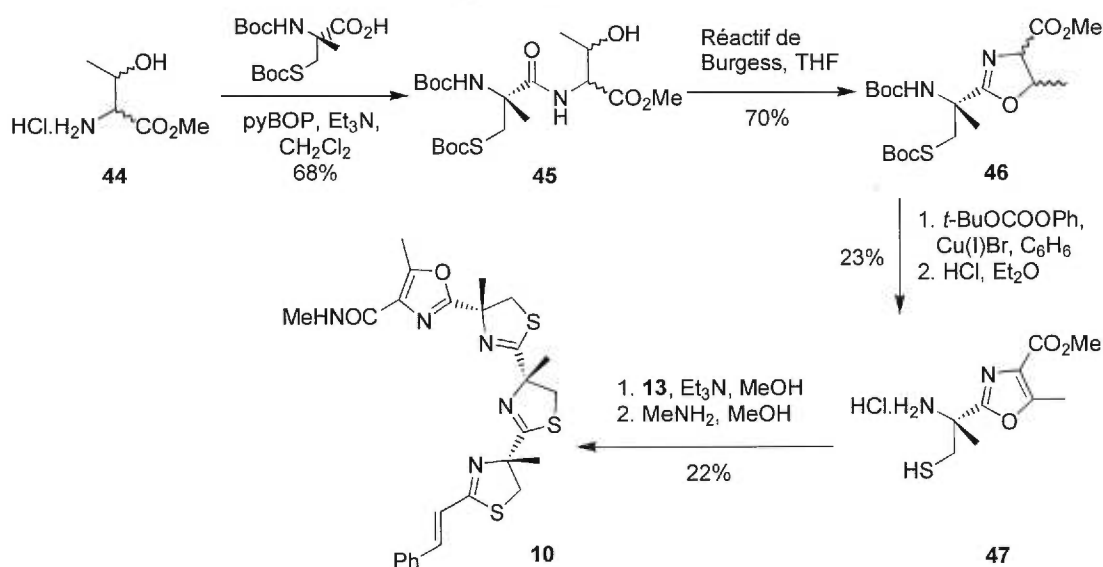
Schéma 4. Synthèse d'un bis-thiazoline lors de la synthèse de la (-)-thiangazole par



Le Schéma 5 illustre la partie finale de la synthèse de la (-)-thiangazole. Cette section débute par un couplage peptidique classique réalisé entre la thréonine **44** et le dérivé Boc de la (*R*)-2-méthylcystéine pour obtenir le peptide **45** avec 68% de rendement. Ce peptide est ensuite cyclisé en oxazoline **46** avec le réactif de Burgess selon le protocole impliqué pour les thiazolines¹⁸. L'oxazoline **46** est alors oxydée en

oxazole³⁶ et les fonctions protectrices Boc sont clivées en milieu acide pour former l'intermédiaire **47**. Ce dernier est condensé sur le nitrile **13** et la fonction ester libre est amidifiée donnant la (-)-thiangazole **10**. Le rendement global est de 0.1% pour la plus longue séquence linéaire.

Schéma 5. Formation du groupement oxazole lors de la synthèse de la (-)-thiangazole par Pattenden

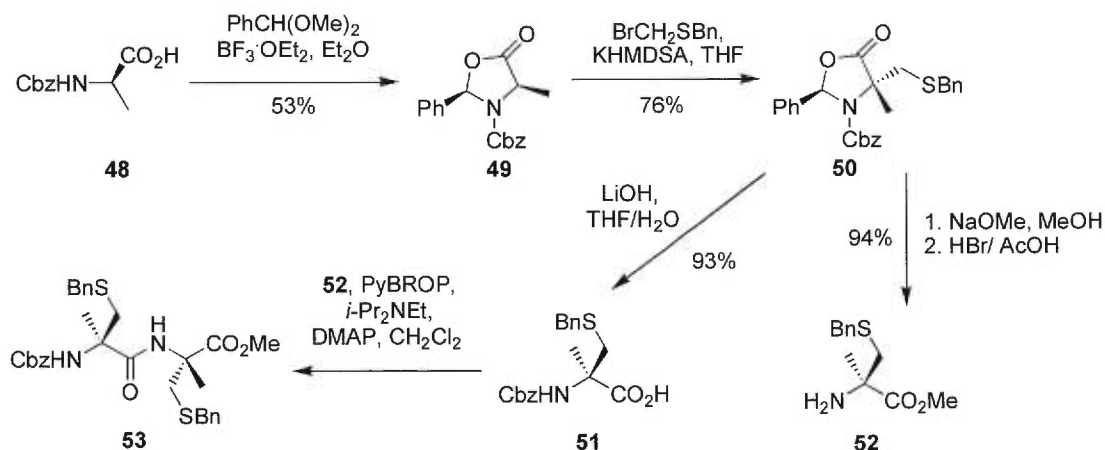


2.3 Synthèse de la (-)-thiangazole par Heathcock

L'approche utilisée par Heathcock pour la synthèse de la (-)-thiangazole met en évidence la méthode de cyclodéshydratation intramoléculaire avec un acide de Lewis développée dans son groupe de recherche³⁷. Un peptide constitué principalement de trois unités de (*R*)-2-méthylcystéine et d'une thréonine a été d'abord synthétisé et par la suite cyclisé avec TiCl₄, pour former une tris-thiazoline. Ce composé est ensuite cyclodéshydraté sous l'action de TsOH et du tamis moléculaire pour obtenir le groupement oxazole. La liaison double sur la portion cinnamique est synthétisée grâce à une oxydation au DDQ. Les acides aminés quaternaires nécessaires sont, quant à eux, obtenus par une modification de la procédure de Karaday³⁸ (Schéma 6). Cette procédure implique la formation d'une

cis-oxazolidinone **49** dérivée de la benzaldéhyde et de la *N*-(benzyloxycarbonyl)-L-alanine **48**. Ce composé est ensuite alkylé avec un *S*-(benzyl)bromothiométhane pour donner l'intermédiaire **50** avec 76% de rendement. Cet intermédiaire **50** est déprotégé selon des conditions spécifiques pour former la (*R*)-*N*-(benzyloxycarbonyl)-*S*-benzyl-2-méthylcystéine **51** et le sel hydrochlorhydrique du méthyl ester **52** correspondant. La synthèse de ces dérivés de l'acide aminé a été réalisée avec un rendement moyen de 37%. La synthèse du peptide **53** est réalisée avec l'aide de l'hexafluorophosphate de bromotris(pyrrolidino)phosphonium (PyBroP)³⁹ comme agent de condensation (Schéma 6). L'utilisation de ce réactif s'avère nécessaire puisque la condensation des acides aminés quaternaires impliqués est difficile. Ce réactif permet de générer tous les couplages peptidiques de la synthèse avec des rendements raisonnables et supérieurs à ceux obtenus avec d'autres agents de couplage. La première condensation est donc réalisée avec un rendement de 90% pour obtenir le dipeptide **53** (Schéma 6).

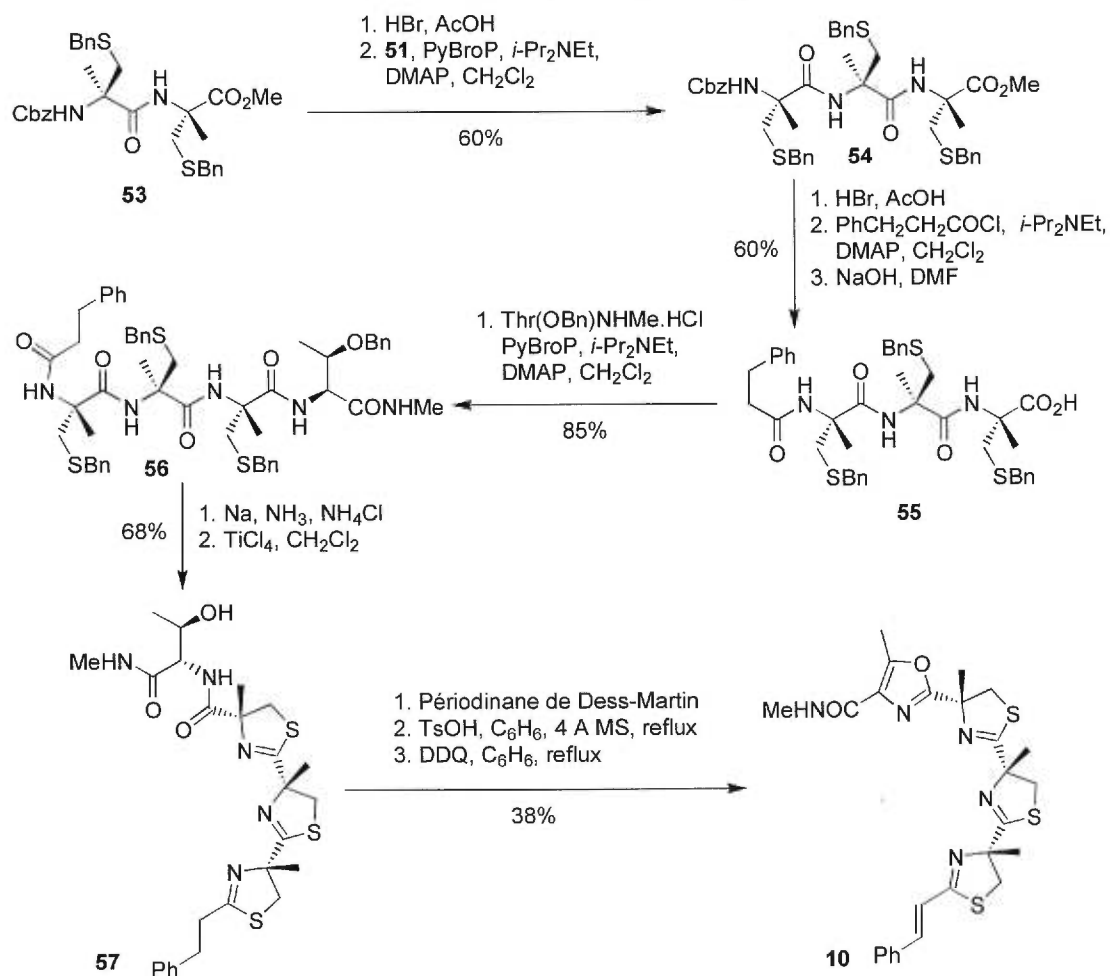
Schéma 6. Synthèse de la (*R*)-*N*-(benzyloxycarbonyl)-*S*-benzyl-2-méthylcystéine et du sel hydrochlorhydrique du méthyl ester correspondant



Le Schéma 7 montre que le groupement Cbz de **53** est clivé selon des conditions acides typiques pour libérer la fonction amine. Un second couplage est réalisé sur cette fonction avec un rendement de 60% pour former le tripeptide **54**. La fonction amine de **54** a été à son tour déprotégée par la suite. Le fragment

dihydrocinnamique est alors couplé à l'amine tandis que la fonction acide du composé est libérée en milieu basique pour obtenir le composé **55** (60%). Un dérivé de la thréonine est ensuite couplé au composé **55** selon la méthode de Coste et de ses collaborateurs³⁹. Les groupements benzyles présents sur le térapeptide **56** sont clivés en milieu réducteur et le produit brut est cyclisé par traitement au TiCl_4 pour former la tris-thiazoline **57** avec 68% de rendement. La fonction hydroxyle de **57** est alors oxydée avec le périodinate de Dess-Martin⁴⁰ et l'intermédiaire formé est cyclisé en oxazole avec TsOH à reflux dans le benzène⁴¹. La liaison double manquante est finalement formée par une oxydation au DDQ pour obtenir la (-)-thiangazole **10** avec 38% de rendement. Le rendement global est de 2% pour la plus longue séquence linéaire.

Schéma 7. Synthèse de la (-)-thiangazole par Heathcock

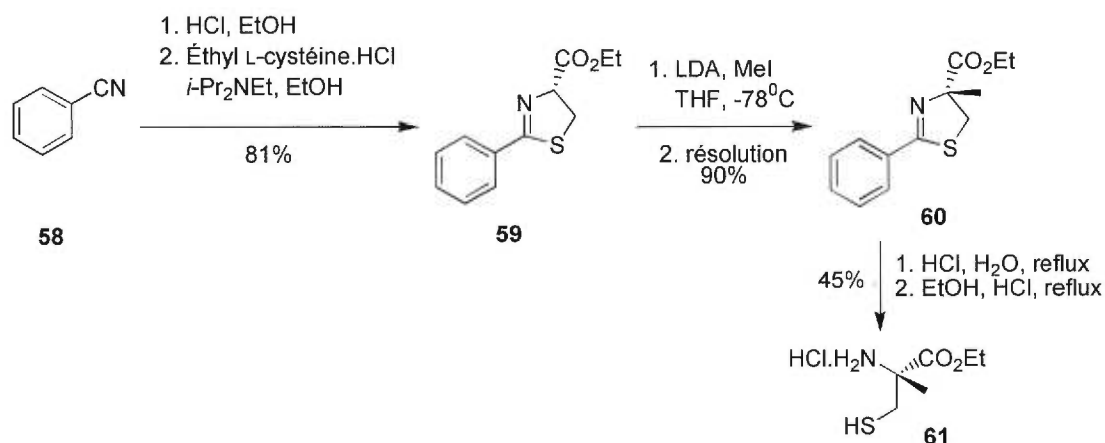


Différentes méthodes ont été essayées pour obtenir le groupement oxazole en présence des trois thiazolines, mais elles se sont révélées inefficaces. Une tentative d'utiliser la procédure de Wipf avec le réactif de Burgess¹⁸ a permis l'obtention de l'oxazoline correspondante à 43% mais son oxydation en oxazole s'est avérée un échec. De même, d'autres réactifs tels SOCl₂, POCl₃, TiCl₄ n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré¹⁸.

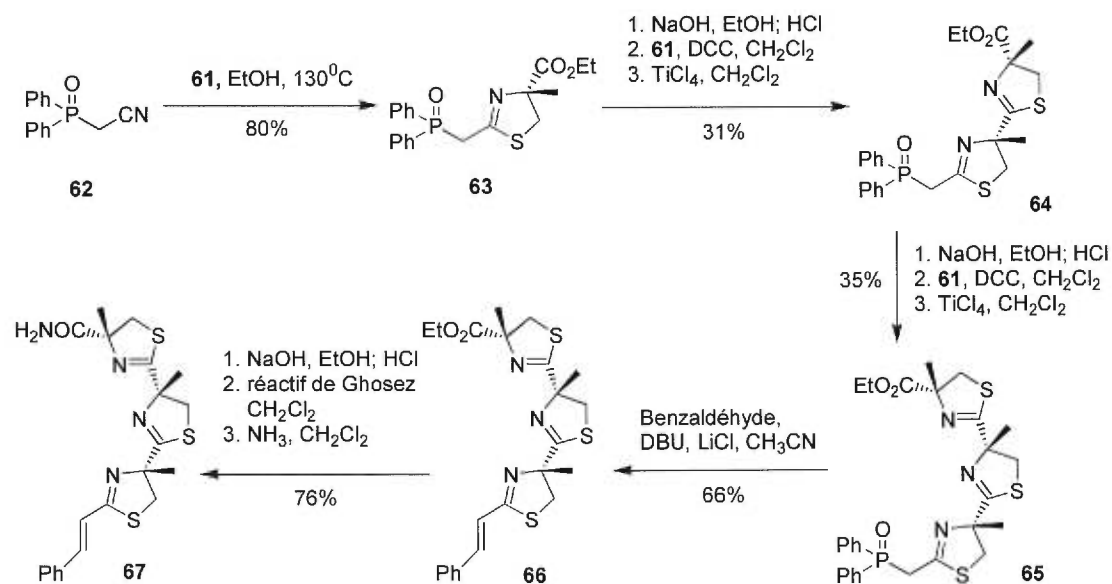
2.4 Synthèse de la (-)-thiangazole par Ehrler

L'approche de Ehrler a impliqué de nombreuses similitudes par rapport aux synthèses précédentes⁴². Il a utilisé l'addition d'un aminothiolsur un nitrile pour former la première thiazoline pour ensuite élaborer les deux autres cycles en utilisant la procédure de cyclisation au TiCl₄ de Heathcock. La différence majeure entre cette synthèse et les autres consiste en la formation du fragment cinnamique. En effet, ce dernier a été incorporé au reste de la molécule par une réaction de type Wittig. Les premières tentatives pour préparer le précurseur 2-formylthiazoline se sont révélées inappropriées. Le problème a été finalement contourné en formant le 2-phosphonométhylthiazoline. Le groupement oxazole a été élaboré à la toute fin selon un protocole modifié de Masamune⁴³.

Le (*R*)-2-méthylamino-3-mercaptopropanoate d'éthyle **61** a été synthétisé grâce à une résolution de la thiazoline méthylée par HPLC (Schéma 8). Cette thiazoline a été formée par la condensation de la L-cystéine sur un phénylimidate dérivé du benzonitrile **58** pour obtenir l'hétérocycle **59** avec 81% de rendement. Ce dernier **59** a été méthylé avec LDA et MeI pour donner l'intermédiaire **60** racémique avec 90% de rendement. Une résolution par HPLC préparatif sur cellulose triacétate a permis d'isoler la stéréochimie **60** désirée. L'intermédiaire **60** ainsi purifié a été déprotégé en milieu acide pour obtenir le (*R*)-2-méthylamino-3-mercaptopropanoate d'éthyle **61** avec un rendement global de 37% en comptant la résolution.

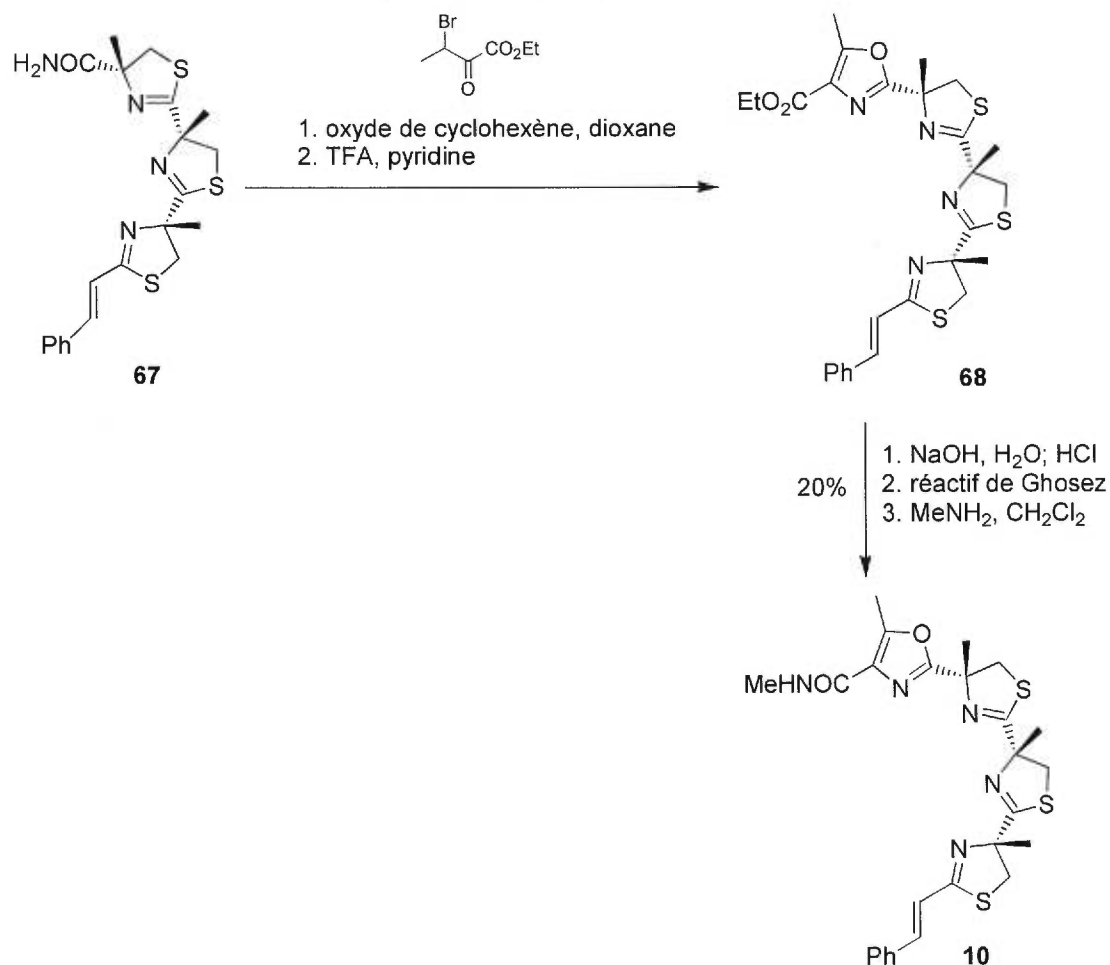
Schéma 8. Synthèse de la (*R*)-2-méthylamino-3-mercaptopropanoate d'éthyle

Les premières tentatives pour générer le premier hétérocycle ont été infructueuses. La condensation de la cystéine sur un imino éther dérivé du cinnamide a été un échec. Des produits secondaires résultants de l'addition de Michael de la fonction mercapto sur la liaison double ont été isolés. Il a donc été décidé de synthétiser les trois thiazolines et d'y incorporer par la suite le fragment styryle (Schéma 9). Une condensation de l'acide aminé **61** sur l'oxyde cyanométhyl-diphénylphosphine **62** a permis d'obtenir 80% de la thiazoline **63**. La fonction ester de **63** a été alors clivée en milieu basique pour permettre un couplage de **61** au DCC.

Schéma 9. Synthèse de la (-)-thiangazole par Ehrler

L'intermédiaire ainsi formé a été cyclisé avec l'aide de TiCl_4 pour obtenir la seconde thiazoline **64** avec un rendement de 31%²⁰. Les étapes précédentes ont été répétées pour la formation du troisième cycle **65** avec 35% de rendement. Une réaction de type Wittig entre le tris-thiazoline **65** et la benzaldéhyde a permis d'introduire la fonction styryle pour former le composé **66** avec 66% de rendement. La fonction ester de **66** a été par la suite transformée en amide primaire **67** (76% de rendement) à l'aide du réactif de Ghosez (1-diméthylamino-1-chloro-2-méthylprop-1-ène)⁴⁴.

Schéma 10. Synthèse du groupement oxazole par Ehrler



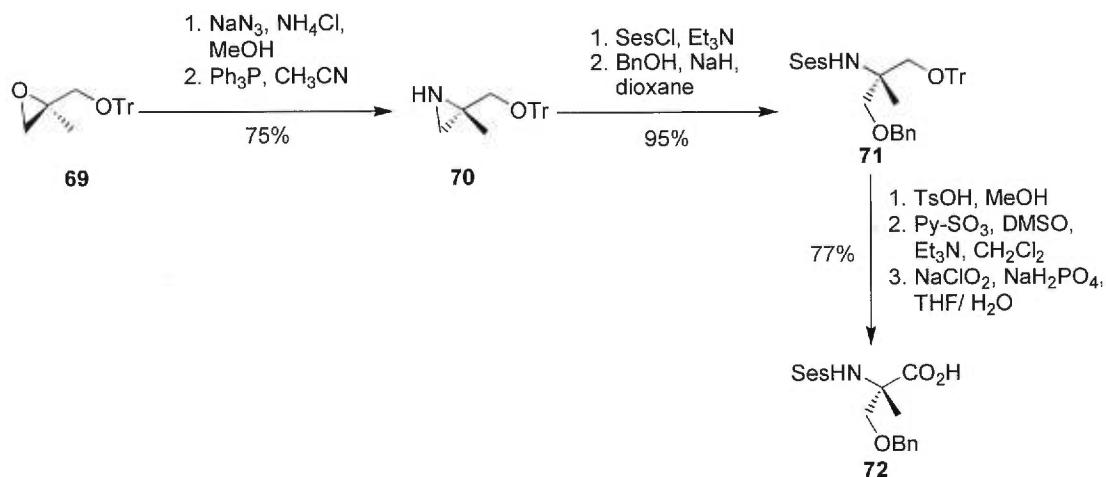
La synthèse a été continuée par l'addition 3-bromo-2-oxobutyrate d'éthyle en présence de l'oxyde de cyclohexène sur **67** pour former la 4-hydroxyoxazoline

correspondante (Schéma 10). Cette molécule a été déshydratée en présence de TFA dans la pyridine pour obtenir l'oxazole **68**. La fonction ester dans le composé **68** a été par la suite saponifiée en milieu basique. L'acide carboxylique résultant a été converti en amide secondaire via le chlorure d'acide pour obtenir la (-)-thiangazole **10** avec un rendement de 20% pour les cinq dernières étapes. Le rendement global est de 0.3% à partir du composé **58**.

2.5 Synthèse de la (-)-thiangazole par Wipf

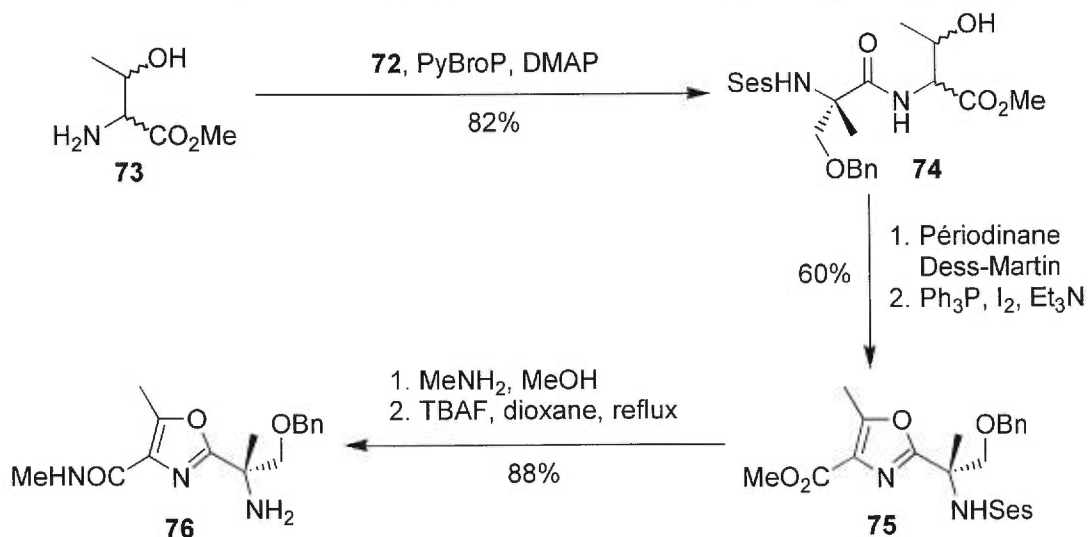
La stratégie qui a été appliquée par Wipf lors de la synthèse de la thiangazole utilise un concept original²². Elle a débuté par la formation du groupement oxazole selon un protocole modifié de Robinson-Gabriel⁴⁵. Un tripeptide constitué d'un dérivé (*R*)-2-méthylsérine a été formé à partir de cette oxazole et cyclisé pour obtenir un analogue tris-oxazoline. Cet intermédiaire a été par la suite converti en tris-thiazoline selon la procédure développée par Wipf²⁰. La liaison double du fragment styryle a été finalement synthétisée par oxydation au sélénium selon le protocole de Barton⁴⁶. L'acide aminé nécessaire pour la formation du peptide est formé en sept étapes à partir du trityl-2-méthylglycidol **69** (Schéma 11)⁴⁷. Pour ce faire, le composé **69** a été converti en aziridine **70** par addition d'un azidure et cyclisé selon la méthode de Staudinger. L'aziridine **70** a été obtenue avec un rendement de 75% et un excès énantiomère de 92%. Ce composé **70** a été protégé avec le chlorure de triméthylsilyléthanesulfonyle (SesCl)⁴⁸. Ce groupement permet une déprotection sélective des fonctions amides qui seront présentes dans les étapes futures de la synthèse. Une attaque nucléophile du benzoxide de sodium sur le côté le moins encombré de l'aziridine a permis d'obtenir l'intermédiaire **71** avec 80% de rendement. La fonction trityle de **71** a été finalement clivée pour permettre l'oxydation de l'alcool primaire en acide carboxylique **72** avec 77% de rendement. Le rendement global de la synthèse de cet acide aminé est de 55% pour les sept étapes.

Schéma 11. Synthèse du dérivé (*R*)-2-méthylsérine **72** par Wipf



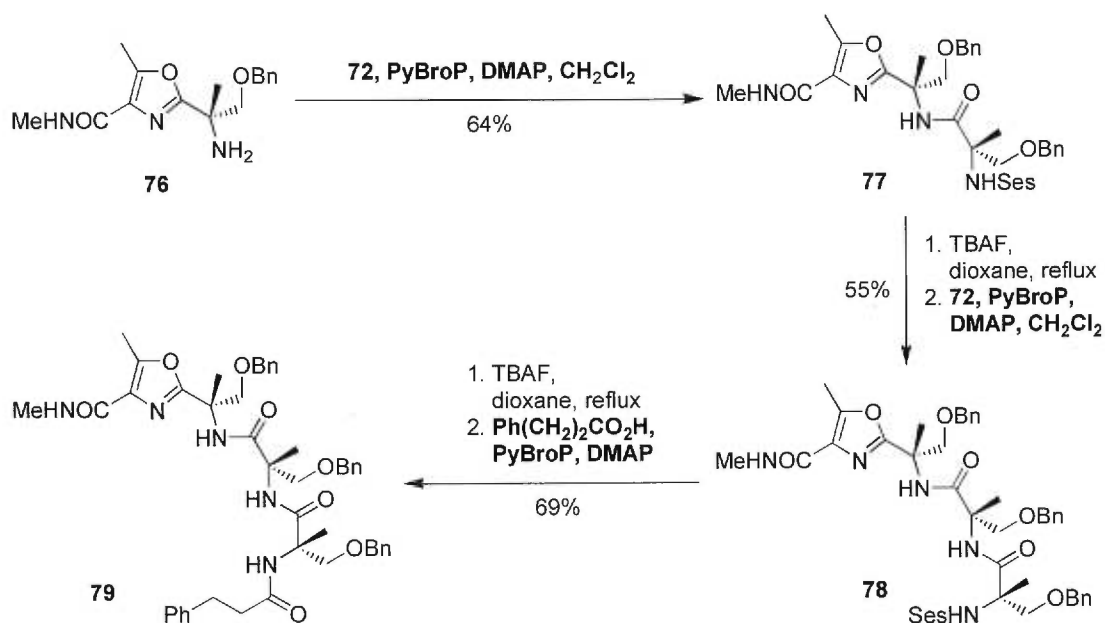
Un couplage peptidique a été réalisé avec PyBroP^{39} entre la thréonine **73** et l'acide aminé **72** avec 82% de rendement (Schéma 12). Le dipeptide **74** ainsi obtenu a été alors cyclisé en oxazole **75** à 60% selon un protocole modifié de Robinson-Gabriel⁴⁵. Les autres méthodes impliquent des réactifs incompatibles avec les fonctions présentes sur le peptide. La fonction ester de **75** a été convertie en amide et le groupe Ses a été clivé avec l'aide de TBAF pour permettre un second couplage sur l'amine **76**.

Schéma 12. Synthèse du groupement oxazole de la (-)-thiangazole par Wipf

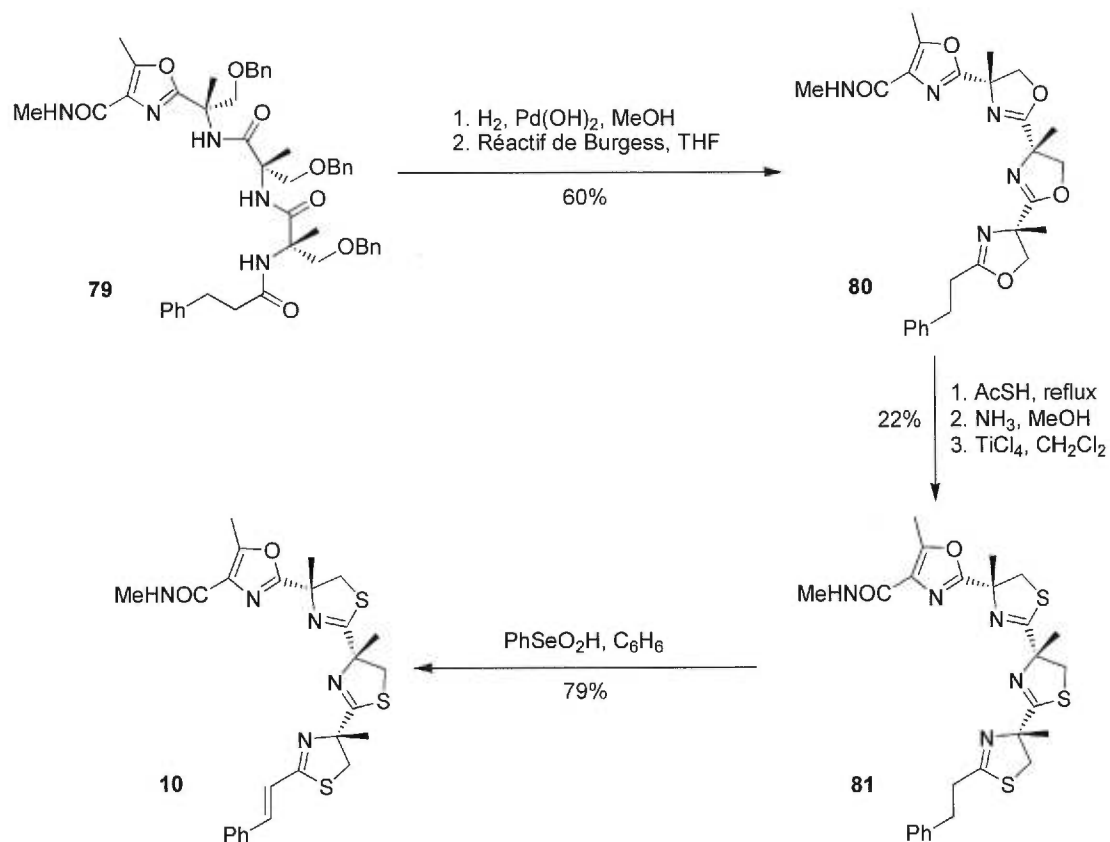


Celui-ci a été effectué entre l'amine **76** et le dérivé acide aminé **72** avec un rendement de 64% (Schéma 13). La fonction Ses **77** a été ensuite clivée pour générer le précurseur qui a été couplée avec **72** (55% pour les deux étapes) fournissant ainsi le tripeptide **78**. Le groupement Ses du tripeptide **78** a été ensuite clivé avec TBAF pour permettre l'introduction du fragment styryle. Une condensation entre l'amine libérée précédemment et l'acide hydrocinnamique a donné l'intermédiaire **79** avec 69% de rendement.

Schéma 13. Synthèse du tripeptide par Wipf



Les groupements benzyles du composé **79** ont alors été clivés en milieu réducteur suivi d'une triple cyclisation avec le réactif de Burgess (Schéma 14)¹⁸. L'analogue de la thiangazole **80** obtenu à 60% de rendement a été par la suite converti en tris-thiazoline **81** (22%). Cette conversion résulte de l'ouverture des oxazolines avec de l'acide thioacétique afin obtenir un peptide dérivé de la 2-méthylcystéine. Ce dérivé peptidique a été cyclisé selon le protocole de Heathcock de TiCl_4 pour obtenir le composé **81**²⁰.

Schéma 14. Synthèse de la (-)-thiangazole par Wipf

Les premières intentions de Wipf étaient de réaliser une thiolysé des oxazoles et de les cycliser avec le réactif de Burgess. Cette méthodologie s'est avérée inefficace en raison de l'encombrement résultant des centres quaternaires^{18b}. Seule l'application de la procédure de Heathcock a permis d'obtenir la conversion désirée. La dernière étape de la synthèse a consisté en l'introduction de la liaison double par une oxydation au sélénium de la chaîne phényléthyle. Cette oxydation a été réalisée avec plusieurs réactifs, incluant le DDQ. Le plus haut rendement (79%) a été celui impliquant le protocole de Barton utilisant l'acide benzèneséléninique. Le rendement global pour cette synthèse est de 0.6% à partir du méthylglycidol **69**.

2.6 Conclusion

Les quatre synthèses totales de la (-)-thiangazole ont été décrites dans les pages précédentes. Elles impliquent toutes des stratégies différentes selon le protocole utilisé pour la formation des thiazolines. Il faut cependant remarquer que les rendements obtenus pour la formation de ces hétérocycles sont plus ou moins élevés. Nous tenterons donc d'utiliser notre méthodologie d'activation d'amide secondaire et tertiaire pour synthétiser les trois thiazolines de la (-)-thiangazole. Pour ce faire, nous devons tout d'abord synthétiser l'aminothiols nécessaire à l'application de notre protocole, la (*R*)-2-méthylcystéine.

Chapitre 3

La synthèse de la (R)-2-méthylcystéine

3.1 Introduction

Les acides α -aminés α,α -disubstitués possèdent un potentiel biologique important^{2, 49}. Ces acides aminés quaternaires ainsi que leurs peptides correspondants possèdent une conformation restreinte dans l'espace⁵¹. Cet aspect stérique implique que les liaisons amides des liens peptidiques qu'ils peuvent générer sont d'une résistance accrue envers les dégradations chimiques et enzymatiques⁵². De plus, la lipophilie de ces composés peut être augmentée en raison de la chaîne à caractère lipophile qui peut y être ajoutée⁵³. Ces caractéristiques particulières leur procurent des propriétés pharmaceutiques intéressantes pour le cancer et l'hypertension^{2, 49}. Bien que sous-utilisés jusqu'à maintenant, les acides α -aminés α,α -disubstitués ont un potentiel important dans la chimie médicinale de demain. Il faut cependant mentionner que ce type de molécule ne se retrouve pas en quantité importante dans l'environnement. Quelques-unes ont été isolées de certains fruits ou encore de microorganismes⁵⁴. La chloamydocine⁵⁵, la paracelsine⁵⁶, la stibelline⁵⁷, de même que la famille des mirabazoles et des tantazoles^{2, 8}, sont des exemples de ces composés naturels possédant des acides aminés quaternaires ou leurs dérivés dans leurs structures. L'intérêt manifesté par la communauté scientifique envers ce genre de molécule a permis l'élaboration d'un certain nombre de méthodologies de synthèse asymétrique. Ces méthodes sont toutefois limitées en raison de la difficulté associée à la formation d'un centre tertiaire carbinylamine asymétrique sur un carbone.

3.2 Méthode de synthèse d'acides aminés quaternaires

Ils existent un certain nombre de protocoles disponible pour la synthèse stéréosélective d'acides α -aminés α,α -disubstitués. Il est possible de classer ces

méthodes en six grandes classes selon le type de réaction qui est utilisé⁵⁰. Ces familles de réactions sont représentées par les résolutions, par l'alkylation d'énolates chiraux, par la méthode de Strecker, par réarrangement de Claisen, par interconversion de groupements fonctionnels ainsi qu'une approche impliquant des additions nucléophiles d'organométalliques⁵⁰. Elles seront décrites brièvement dans les pages suivantes.

3.2.1 Les résolutions

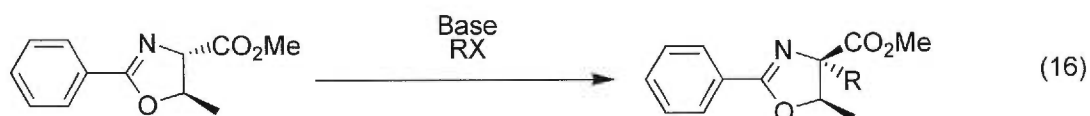
Cette ancienne méthodologie est la seule qui permet de synthétiser des acides α -aminés α,α -disubstitués énantiomériquement purs sur une grande échelle⁵⁰. Il y a la résolution enzymatique qui permet de différencier des énantiomères avec des enzymes (Équation 15)⁵⁸. Un autre type de résolution permet la différenciation de sels diastéréoisomériques⁵⁹. Celle-ci implique la formation d'un sel entre la fonction acide du composé et une amine optiquement pure. Finalement, il est possible de faire une résolution de diastéréoisomères⁶⁰. Ce procédé nécessite l'ajout d'une molécule optiquement pure sur le composé racémique et la purification des diastéréoisomères obtenus avec la perte de 50% du matériel.



3.2.2 L'alkylation d'énolates chiraux

Cette approche générale est la plus utilisée lors de la synthèse d'acides aminés quaternaires optiquement purs⁵⁰. Les hauts rendements, de même que les bonnes sélectivités obtenues, sont toutefois contrebalancés par le nombre d'étapes nécessaires à la formation de l'énolate chiral ainsi que par les conditions difficiles requises pour la libération de l'acide aminé⁵⁰. Ces conditions rudes limitent par conséquent à l'utilisation de substrats peu fonctionnalisés. Cette classe comprend

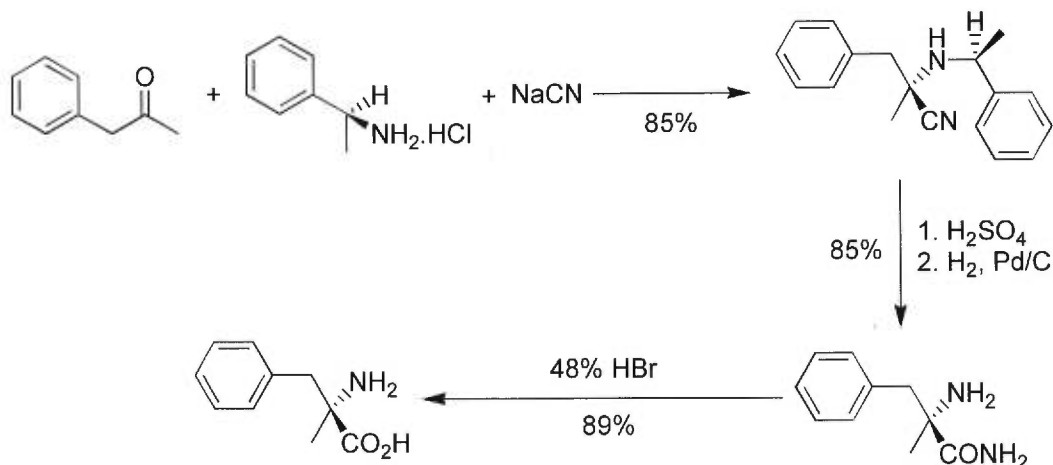
l'alkylation d'alkyles glycines *N*-protégées avec des auxiliaires chiraux⁶¹, la méthode de Schöllkopf⁶², la méthode de Seebach⁶³ (Équation 16), l'alkylation de β -lactames⁶⁴ et les réarrangements de systèmes maloniques⁶⁵.



3.2.3 La méthode de Strecker

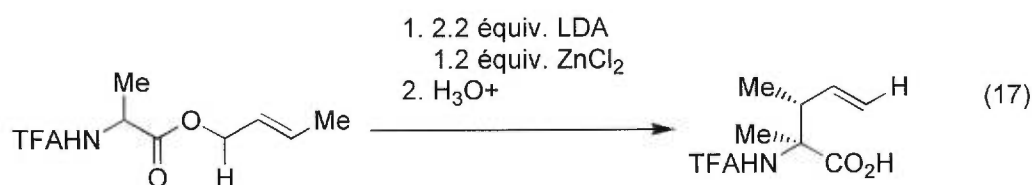
Cette classe de méthodologie implique la formation d'une imine entre l'amine d'un auxiliaire chiral et une cétone. L'addition nucléophile stéréospécifique d'un ion cyanure sur cette imine chiral permet d'obtenir subséquemment un acide aminé quaternaire (Schéma 15)⁶⁶. Cette réaction est très efficace pour générer des acides α -aminés α , α -disubstitués mais l'utilisation de cette méthode comporte cependant un problème majeur dans le cas des cétones. En effet, la stéréochimie de la liaison double de l'imine ne peut être contrôlée, à l'exception de certaines cétones méthylées⁶⁶. Une faible diastéréosélectivité est alors obtenue en raison de cette stéréochimie incontrôlable.

Schéma 15. Synthèse d'un acide α -aminé α , α -disubstitué selon la méthode de Strecker



3.2.4 Le réarrangement de Claisen

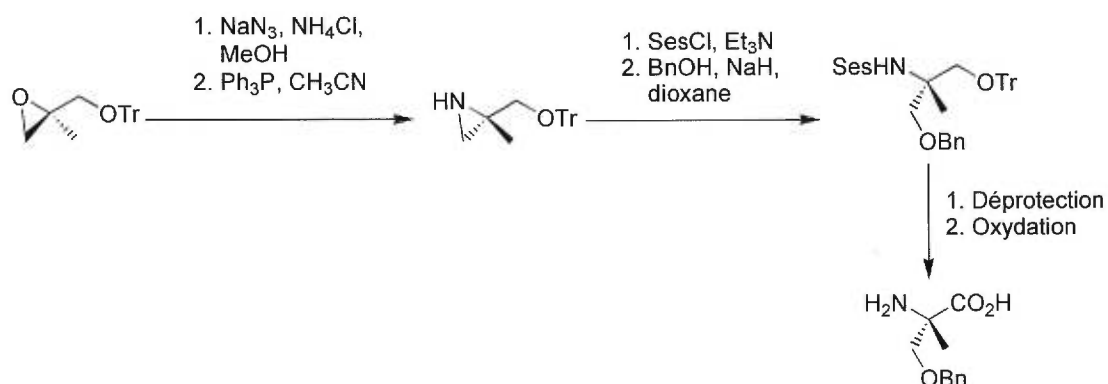
Il est possible d'obtenir un acide α -aminé α -allylé à partir d'un réarrangement de Claisen (Équation 17)⁶⁷. Ce dernier doit se produire sur une oxazole obtenue par la déshydratation de l'ester allylique d'un acide aminé acylé. Le réarrangement de Claisen permet d'avoir un seul diastéréoisomère lorsque deux centres chiraux contigus peuvent être réalisés. Les rendements sont plus ou moins élevés et dépendent de l'encombrement stérique du produit. Une version anionique comprenant un métal chélatant a récemment été rapportée avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités⁶⁸.



3.2.5 Interconversion de groupements fonctionnels

Un grand nombre d'interconversions de groupements fonctionnels permettant d'accéder à des acides α -aminés α,α -disubstitués ont été élaborées^{38, 68} (Schéma 16)⁴⁷. Ces méthodologies aboutissent généralement à la conversion d'un groupe fonctionnel sur un centre quaternaire en fonction amine ou carboxyle. Cependant, cette approche nécessite un substrat incluant à la base un centre chiral possédant les substituants désirés.

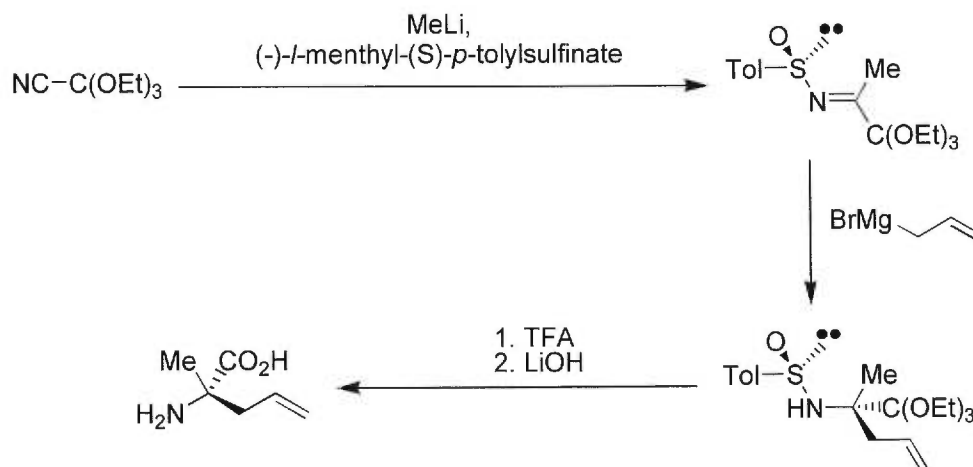
Schéma 16. Synthèse d'un acide α -aminé α,α -disubstitué par interconversion de groupements fonctionnels



3.2.6 Approches impliquant des additions nucléophiles d'organométalliques

La chiralité est introduite lors de l'utilisation de ce procédé par différents moyens tels des substrats chiraux ou encore des ligands et des auxiliaires chiraux⁶⁹. Par exemple, il a été démontré que l'addition sur un sulfinamide chiral permet d'obtenir de bons rendements et de très bonnes sélectivités (Schéma 17)^{69a}. D'autres expériences ont été réalisées sur des oximes avec des réactifs zinciques chiraux^{69b} ou encore sur des iminoesters chiraux^{69c}. Il faut toutefois noter que ce dernier cas implique le problème de la stéréochimie non contrôlée de l'imine.

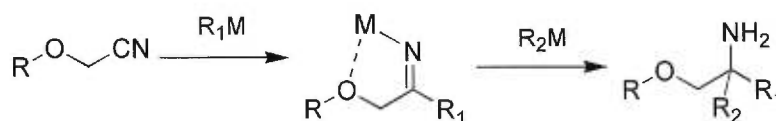
Schéma 17. Synthèse d'un acide α -aminé α,α -disubstitué par addition sur un sulfinamide chiral



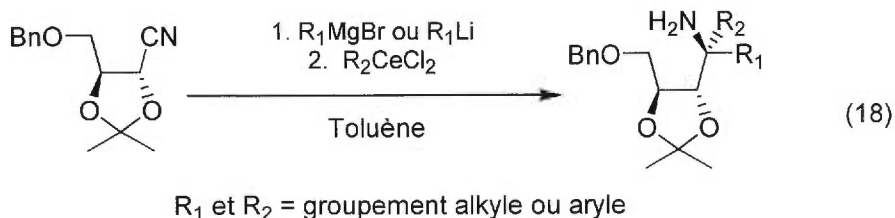
3.3 Addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine

Une stratégie différente a été développée dans notre groupe de recherche. Elle consiste en une double addition diastéréosélective d'organométalliques sur une cyanohydrine (Schéma 18)^{50, 70}. La chiralité est induite lors de la seconde addition. En effet, la première addition forme l'anion d'une imine et le métal de cet anion est présumément complexé avec la fonction alkoxy^{50, 70, 71}. Cette chélation fixe la structure de la molécule, éliminant ainsi le problème stéréochimique de la liaison double de l'imine^{50, 70, 71}. L'addition d'un second organométallique sur cet intermédiaire permet alors d'obtenir la carbinylamine tertiaire.

Schéma 18. Addition nucléophile sur une cyanohydrine



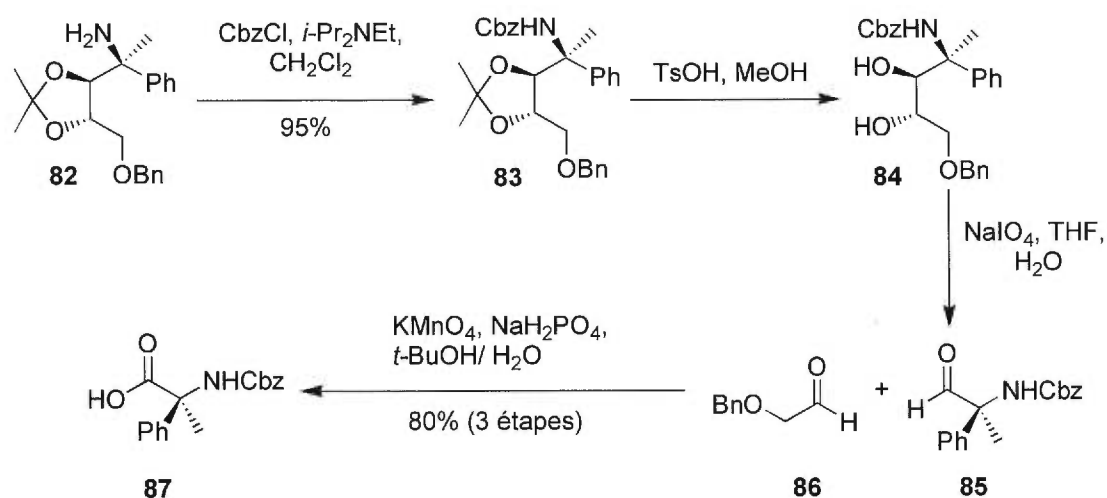
Le substrat utilisé pour induire la chiralité a été synthétisé en quatre étapes à partir du thréitol et donne un rendement de 66%⁷⁰. Il est important de constater qu'aucune épimérisation des centres chiraux n'a été détectée pendant la synthèse de cet intermédiaire. Les conditions idéales pour cette méthodologie ont été optimisées par Mellon^{50, 70}. Elles impliquent l'addition d'un premier organométallique sur la cyanohydrine dissoute dans le toluène, à 0°C (Équation 18). Le produit de cette première addition, une fois complétée, est alors canulé dans une suspension d'organocérium dans le THF, à -78°C. La solution résultante est ensuite réchauffée lentement à 0°C sur une période de 5 à 6 heures pour obtenir la carbinylamine tertiaire. Les rendements obtenus par ce procédé varient de 21% à 89% et les diastéréosélectivités vont de 80 à 99%, tout dépendant des organométalliques utilisés^{50, 70}. Cette méthode possède des limites puisque l'utilisation d'une quantité plus importante (1 g) de substrat a diminué les rendements^{50, 70}. De plus, les groupements alcènes ou alcynes employés comme premier nucléophile ont généré des accepteurs de Michael et par conséquent, des réactions secondaires indésirables^{50, 70}.



La carbonylamine tertiaire formée par cette méthode de synthèse peut ensuite être utilisée pour obtenir des acides α -aminés α,α -disubstitués en quatre étapes avec un rendement globale de 76%^{50, 70}. Cette conversion débute, comme le montre le Schéma 19, par la protection de l'amine **82** par un groupement Cbz avec un rendement de 95%. Ce rendement élevé a été obtenu grâce à l'utilisation de la base de Hünig. L'acétal de **83** a été ensuite clivé dans un milieu acide toléré par de nombreuses fonctionnalités pour générer le diol **84**. Ce diol **84** a été à son tour oxydé avec du périodate pour former les aldéhydes **85** et **86**. L'aldéhyde **86** a été sélectivement retiré en laissant le mélange réactionnel brut sous vide. Le composé **85** a finalement été oxydé selon les conditions de Masamune pour obtenir l'acide α -aminé α,α -disubstitué **87** avec un rendement de 80% pour les trois dernières étapes. Il est possible d'obtenir le second énantiomère de cet acide aminé en utilisant l'autre forme énantiomérique du thréitol.

En résumé, cette procédure permet d'obtenir des carbonylamines tertiaires à partir d'une cyanohydrine. La chiralité est induite lors de la deuxième addition, par le chélate généré entre la fonction hydroxyle et le métal de l'imine formée. Le centre asymétrique ainsi généré peut alors être converti en acide α -aminé α,α -disubstitué. Dans les pages qui vont suivre, nous avons tenté d'appliquer cette nouvelle méthode pour l'élaboration de la (*R*)-2-méthylcystéine.

Schéma 19. Conversion de l'intermédiaire **82** en acide α -aminé α,α -disubstitué^{50, 70}



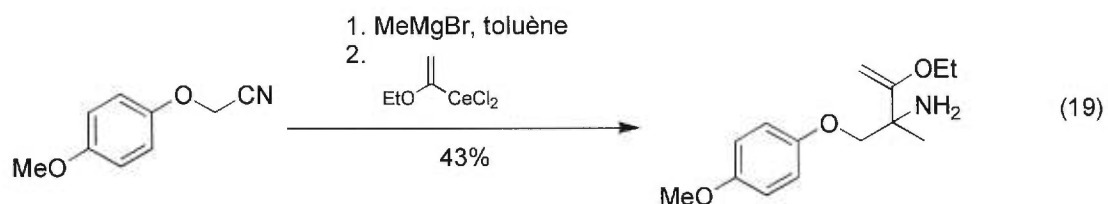
3.4 Synthèse de la (*R*)-2-méthylcystéine par addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine

L'objectif de cette étude est d'utiliser cette procédure d'addition sur une cyanohydrine pour synthétiser l'aminothiols nécessaire à la formation des thiazolines. L'élaboration de la (*R*)-2-méthylcystéine selon cette méthodologie a d'abord demandé un choix de nucléophiles précurseurs des fonctions désirées. Deux approches ont été retenues parmi celles qui étaient disponibles. Un premier chemin menait à l'addition d'un groupement méthyle et d'un précurseur de la fonction carboxyle de l'acide aminé. Une autre voie permettait d'introduire un méthyle et un précurseur de la fonction thiol. De plus, ces précurseurs de fonctions carboxyles ou thiols devaient être disponibles sous la forme d'un organométallique. Les groupements qui ont été sélectionnés sont un vinyle, un furyle et un éther vinylique. Ces groupements peuvent être transformés ultérieurement en fonctions carboxyles. De même, les groupes MOM ou encore BOM peuvent être convertis en fonctions thiols (Figure 4).

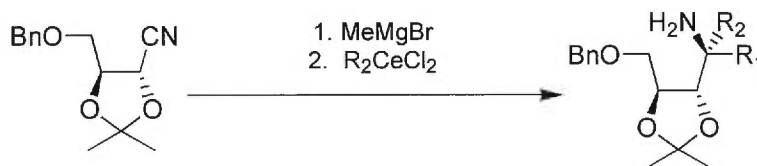


Figure 4. Groupements précurseurs de fonctions carboxyles ou thiols

Avant de commencer l'addition de ces groupements sur le substrat chiral, une étude a d'abord été réalisée sur une version achirale disponible plus aisément (Équation 19). Cette étude avait comme objectif de vérifier la réactivité de l'éther vinylique sous forme d'un organocérien. Elle consiste en l'addition du bromure de méthylmagnésium suivi d'un éthoxyvinylcérien qui a permis d'obtenir le composé désiré avec un rendement de 43%. Le rendement, bien que peu élevé, a semblé tout de même encourageant. Un second essai avec l'addition successive de bromure de méthylmagnésium et d'un bromure de phénylmagnésium, préalablement réalisé par Mellon, a été exécuté dans le but de vérifier les techniques de manipulation.



Une fois ces études terminées, nous avons tenté de réaliser l'addition de tous les groupes sélectionnés précédemment (Tableau 2) sur le dérivé du thréitol préalablement synthétisé⁷⁰. En premier lieu, les additions ont été exécutées selon les conditions optimisées par Mellon. Les résultats obtenus ont permis d'éliminer deux de ces groupements ainsi qu'une des approches qui avait été choisie, soit celle via le précurseur de la fonction thiol. En effet, l'addition d'un éthoxyvinyle (Entrée 1) de même que le dérivé MOM (Entrée 2) n'ont donné aucune trace de l'amine désirée. Il a semblé plutôt surprenant que l'éther vinylique ne donne aucun produit d'addition puisque l'addition sur le substrat modèle avait été accomplie relativement aisément (Équation 19). L'encombrement stérique plus important de la cyanohydrine dérivé du thréitol versus celui du modèle pourrait expliquer ce manque de réactivité. L'hypothèse d'une nucléophilie plus faible de l'anion dérivé du groupement MOM, en raison de l'oxygène électronégatif en α de la charge, peut aussi contribuer au manque de réactivité.

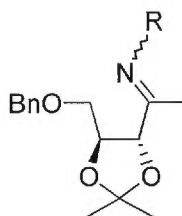
Tableau 2. Addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine

Entrée	R ₂	Équiv. (R ₂)	T (°C)	Temps (h)	Rdt. isolé (%)
1	Éthyl vinyl éther	3.3	-78 à 0	6	0
2	MOM-O-CH ₂ Li	3.3	-78 à 0	6	0
3	Furyle	3.3	-78 à 0	6	28
4	Vinyle	3.3	-78 à 0	6	21
5	Vinyle	3.3	-78 à -45	6	13
6	Vinyle	6.6	-78 à 0	6	0
7	Vinyle	3.3	-78 à 0	26	15

Les autres essais ont toutefois donné de faibles rendements; soit 28% pour l'addition du groupement furyle (Entrée 3) et 21% pour le vinyle (Entrée 4). Les tentatives pour optimiser les conditions réactionnelles n'ont cependant donné aucuns résultats valables. Les essais ont été réalisés à partir du groupement vinyle, en réduisant la température de réaction ainsi qu'en doublant la quantité de l'organocérien. Les rendements générés par ces modifications s'étendent de 13% dans le cas du changement de température (Entrée 5) à un rendement nul pour la variation de la quantité (Entrée 6). La prolongation du temps de réaction a donné, quant à lui, un rendement de 15% (Entrée 7). Les faibles rendements occasionnés par l'addition du groupement vinyle lors de la seconde addition peuvent être causés par une réaction secondaire sur la fonction vinylique. Il a été démontré par Mellon que l'utilisation de ce nucléophile lors de la première addition formait un accepteur de Michael propice aux réactions indésirables^{50, 70}. Une autre hypothèse expliquant les rendements peu élevés consiste au faible caractère électrophile du carbone de la métalloimine générée et la formation d'une métalloénamine. Une solution a été proposée en activant la fonction métalloimine avec des substituants divers.

3.5 Stabilisation de l'imine par des substituants électroattracteurs

Il suffit habituellement de diminuer la densité des électrons de la métalloimine pour activer le carbone de cette fonction ou stabiliser la charge négative formée sur l'azote suite à l'addition nucléophile⁷². Pour ce faire, il faut coordonner un acide de Lewis sur la paire d'électrons libres de l'azote⁷². Un autre procédé permet de faire réagir l'imine avec un électrophile pour neutraliser la charge⁷². Cette électrophile doit cependant être un groupe électroattracteur pour diminuer la densité d'électrons sur l'imine⁷². Une conséquence de cette stabilisation est l'augmentation de l'acidité du proton en α de l'imine. Ce dernier est alors plus facile à déprotonner pour former une énamine⁷². Nous avons pensé utiliser ce concept pour augmenter les rendements lors de l'addition du groupement vinyle et furyle. Les premières expériences ont été dans le but d'isoler les intermédiaires piégés des métalloimines pour vérifier si le piégeage avait bien fonctionné (Figure 5). Le but de ces études était de déterminer si une variation des rendements pouvait être attribuée à la stabilité de ces métalloimines piégées. Cependant, les tentatives d'isolement de ces composés se sont révélées infructueuses. Les RMN ^1H ne permettant aucune conclusion sur l'état de l'intermédiaire. Il est plus que probable que ces composés sont instables à l'air libre et qu'ils s'hydrolysent facilement en cétone lors de leur isolement. Cette cétone a été détectée dans le brute de la réaction.



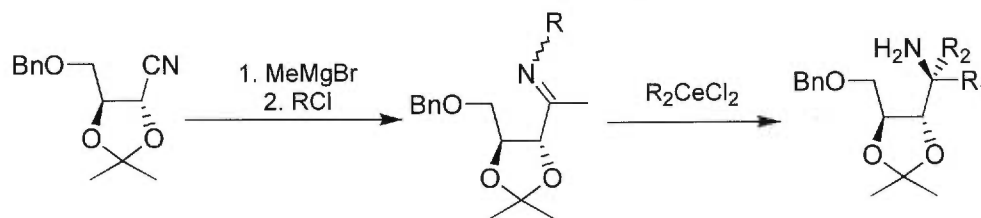
R = TMS, TBS, TBDPS, Cbz, Tos

Figure 5. Imines stabilisées par différents groupements

Nous avons ensuite effectué des essais en piégeant l'imine *in situ* avec les électrophiles telles TMSCl , TBSCl , CbzCl) avant de réaliser la seconde addition (Tableau 3). Les expériences ont été réalisées en utilisant le bromure de

vinylmagnésium comme second nucléophile pour les premiers essais. Une augmentation significative du rendement par rapport au modèle (Entrée 1) a été observée lors de l'utilisation du TMSCl (Entrée 2). L'utilisation de TBSCl comme agent de piégeage n'a donné qu'une diminution du rendement (Entrée 3) tandis que seulement 10% de l'amine non protégée a été isolée dans le cas du Cbz (Entrée 4). Le piégeage avec TMSCl a semblé donner une amélioration du rendement et a été ensuite utilisé avec le groupement furyle. Plus de 38% de l'amine désirée a été produit de cette façon. Toutefois, les rendements obtenus n'ont pas été assez élevés pour permettre la synthèse de la (*R*)-2-méthylcystéine sur une grande échelle et avec un rendement acceptable.

Tableau 3. Stabilisation de l'imine lors de l'addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine



Entrée	R ₂	R	Rdt. isolé (%)
1	Vinyle	X	21
2	Vinyle	TMS	29
3	Vinyle	TBS	15
4	Vinyle	Cbz	10*
5	Furyle	X	28
6	Furyle	TMS	38

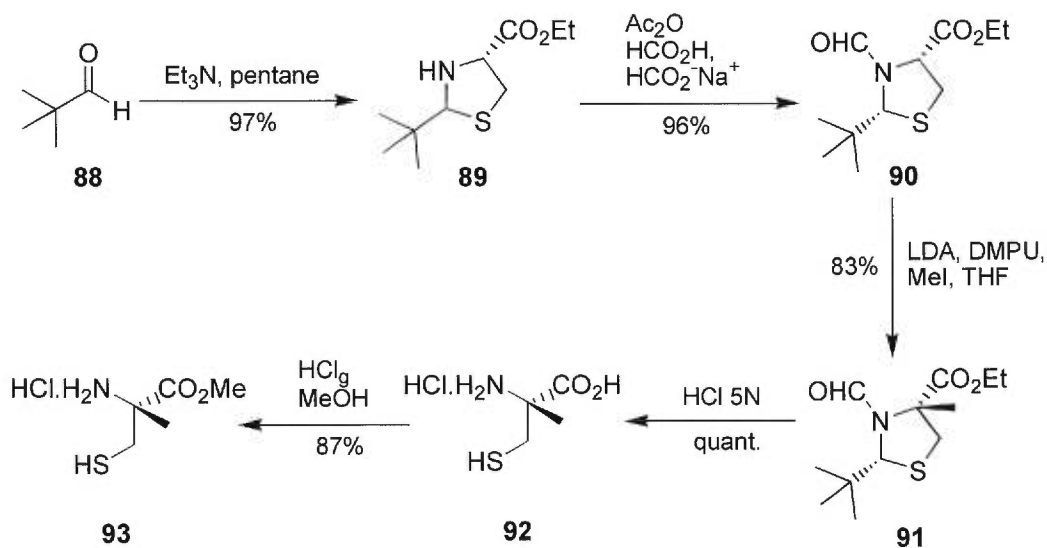
* Rdt. pour l'amine non-protégée

3.6 Synthèse de la (*R*)-2-méthylcystéine selon la procédure de Pattenden

Comme mentionné précédemment, les rendements obtenus avec notre méthodologie n'ont pas permis l'élaboration de la méthylcystéine. Cette procédure

ne pouvait compétitionner avec celles qui ont été utilisées lors des synthèses précédentes de la (-)-thiangazole. Nous avons donc décidé d'utiliser la méthode de Pattenden pour réaliser la synthèse de l'acide α -aminé α,α -disubstitué³⁴. Cette méthode a constitué, à nos yeux, le moyen le plus rapide et le plus efficace pour obtenir l'aminothiols désiré. Cette synthèse est représentée par le Schéma 20 et sa description concorde à celle de la section 2.2.

Schéma 20. Synthèse de l'ester méthylyé de la (*R*)-2-méthylcystéine selon la procédure de Pattenden



3.7 Conclusion

L'application de la méthodologie d'addition diastéréosélective de nucléophiles sur une cyanohydrine développée par notre groupe de recherche a été infructueuse lors de la synthèse de l'acide aminé quaternaire désiré. Nous avons donc utilisé la méthode développée par Pattenden pour obtenir le composé nécessaire à notre protocole. Avec ce produit en main, il a été alors possible de se diriger vers l'élaboration de la chaîne polythiazoline de la thiangazole.

Chapitre 4

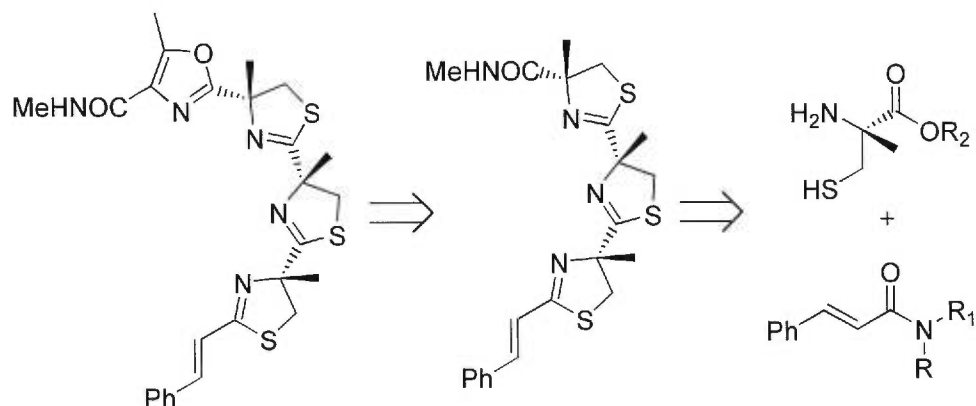
Approche vers la synthèse de la (-)-thiangazole

4.1 Première voie de synthèse

4.1.1 La rétrosynthèse

Notre approche rétrosynthétique (Schéma 21) a débuté par le retrait du fragment oxazole de la portion tris-thiazoline. Ne voulant pas développer ou appliquer de nouvelle méthodologie pour la réalisation de cette oxazole, nous avons pensé synthétiser ce fragment selon les protocoles retrouvés dans la littérature^{37, 42}. Les approches utilisées par Heathcock ou par Erhler lors de la synthèse de la thiangazole se sont révélées les plus pratiques pour ce type de réaction^{37, 42}.

Schéma 21. Approche rétrosynthétique de la (-)-thiangazole



Notre rétrosynthèse se poursuit par la formation des trois thiazolines contigües en présence de la liaison double de la partie cinnamique selon le protocole développé par Chua. Il a été démontré que des réactions secondaires indésirables ont lieu sur cette liaison double avec l'utilisation de la majorité des méthodologies de synthèse de thiazolines⁴². Dans notre cas, nous avons voulu démontrer que le protocole de formation de thiazoline, par activation d'amide, est compatible avec ces substrats.

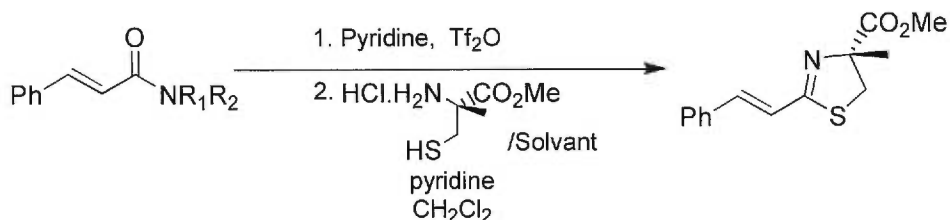
L'application de cette méthodologie a été réalisée entre un cinnamide secondaire et le dérivé de la (*R*)-méthylcystéine synthétisé dans le chapitre précédent. En résumé, nous voulons démontrer que le protocole de Peter Chua peut être appliqué de façon efficace pour synthétiser une thiazoline en présence d'une liaison double en α de la position 2 de l'hétérocycle.

4.1.2 Synthèse de la première thiazoline

Nous avons débuté la synthèse de la (-)-thiangazole par une étude de stabilité de la liaison double sous les conditions réactionnelles impliquées dans notre protocole. Pour ce faire, nous avons réalisé des expériences RMN ^1H (Annexe 1) entre le *N*-méthylcinnamide et l'éthyle ester de la cystéine. Ces substrats ont été soumis aux conditions réactionnelles impliquées dans le protocole de formation de thiazoline en utilisant du CDCl_3 comme solvant. Des échantillons ont été analysés à différentes étapes de la réaction pour vérifier la formation des intermédiaires. Les résultats ont démontré que le trifloimidate qui est vraisemblablement formé en premier lieu a été déplacé par une pyridine selon un mécanisme d'addition-élimination. En effet, le système A-B représenté par les protons de la liaison double semble indiquer qu'il y a présence d'un substituant aromatique de chaque côté de l'alcène. Ce phénomène a été mis en évidence par le rapprochement significatif des déplacements chimiques des doublets représentant les protons de la liaison double. La formation de cet intermédiaire a été confirmée par des manipulations réalisées par Carl Berthelette lors de ses études mécanistiques de cette réaction³⁰. Enfin, l'addition d'un aminothiols à cette espèce réactive a montré la présence de thiazoline dans le milieu réactionnel. De ce fait, cette étude a semblé indiquer que la liaison double est stable en présence des conditions réactionnelles utilisées lors de la formation de thiazoline via l'activation d'un amide. Les tentatives pour isoler cette thiazoline modèle par chromatographie sur gel de silice n'ont cependant donné qu'une décomposition rapide du produit. Nous n'avons isolé que 25% de ce composé instable par purification sur chromatographie sur couche mince préparative.

Les expériences qui ont suivi ont permis de synthétiser la première thiazoline de la (-)-thiangazole avec l'aide du dérivé méthylcystéine **93** (Tableau 4). Différentes méthodes pour introduire cet acide aminé **93** ont d'abord été expérimentées puisque ce dernier s'est avéré difficilement manipulable. La première tentative (Entrée 1) a été d'ajouter le milieu réactionnel dans un second ballon contenant la quantité nécessaire de **93**. Cette procédure a permis d'isoler 37% de la thiazoline désirée. Nous avons par la suite tenté de dissoudre **93** dans l'acétonitrile (Entrée 2) ainsi que dans le méthanol (Entrée 3) pour faciliter son introduction dans le milieu réactionnel. Les résultats ont démontré que l'utilisation de l'acétonitrile (Entrée 2) s'est avérée inefficace pour ce genre de manipulation puisque nous avons obtenu un rendement de 21%. Ce faible rendement pourrait peut-être s'expliquer par la réaction entre **93** et l'acétonitrile, bien qu'il soit habituellement nécessaire de chauffer à reflux pour observer ce type de réaction^{9, 10, 11}.

Tableau 4. Formation de la première thiazoline de la (-)-thiangazole



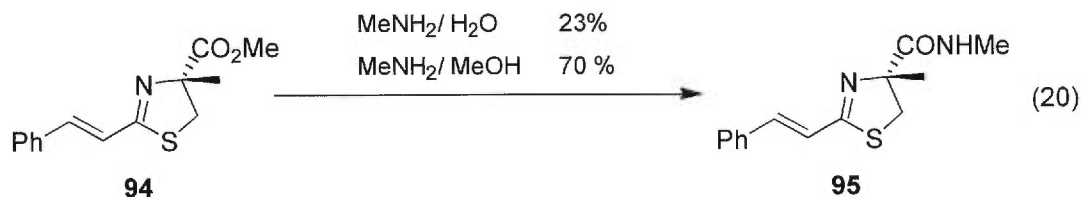
Entrée	NR ₁ R ₂	Solvant	Isolation	Rdt. (%)
1	NHMe	---	evaporation	37
2	NHMe	MeCN	evaporation	21
3	NHMe	MeOH	evaporation	43
4	NHMe	MeOH	NaHCO ₃ aq	16
5	NHMe	MeOH	Filtration gel de silice	30
6	NHBn	MeOH	Filtration gel de silice	---
7	NEt ₂	MeOH	Filtration gel de silice	6
8	NMe ₂	MeOH	Filtration gel de silice	22

L'utilisation de méthanol (Entrée 3) nous a permis d'obtenir le meilleur rendement (43%) du produit désiré. Les tentatives pour optimiser ce rendement, par la modification de la méthode d'isolement du composé (Entrée 4, Entrée 5), n'ont donné qu'une diminution de ceux-ci. Il semble, dans les cas présents, que la thiazoline décompose quelque peu lorsque soumise à ces modifications. Finalement, les expériences réalisées avec des amides moins réactifs (Entrée 6, Entrée 7 et Entrée 8) n'ont permis que l'obtention de rendement encore plus bas. Des études RMN ^1H , réalisées en soumettant un amide à nos conditions réactionnelles dans du CDCl_3 , ont montré que les intermédiaires réactionnels ont décomposé rapidement lors de l'utilisation d'un amide tertiaire (Annexe 2).

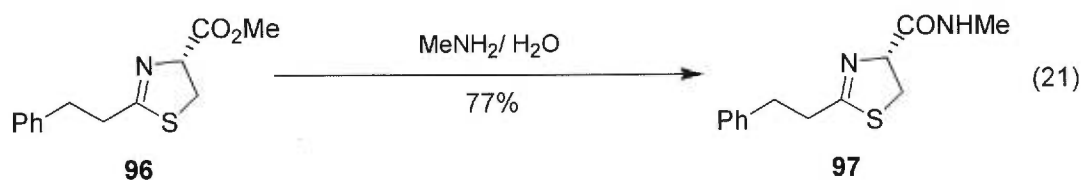
Les rendements obtenus lors des précédentes manipulations n'ont pas satisfait les attentes fixées au début de la synthèse. Ils se sont révélés similaire au bas rendement obtenu par Pattenden pour l'addition de l'aminothiols **93** sur un cinnamionitrile (39%)¹⁰(de **40** à **41**, Schéma 4). Nous avons tenté d'expliquer ce phénomène par la présence d'un substituant méthyle sur l'aminothiols **93**, qui empêcherait la cyclisation complète des espèces intermédiaires. Une seconde hypothèse implique l'addition de l'aminothiols **93** sur la liaison double de la portion cinnamique. Cette réaction secondaire a été démontrée par Ehrlér lors de la synthèse de la (-)-thiangazole⁴².

4.1.3 Synthèse de la seconde thiazoline

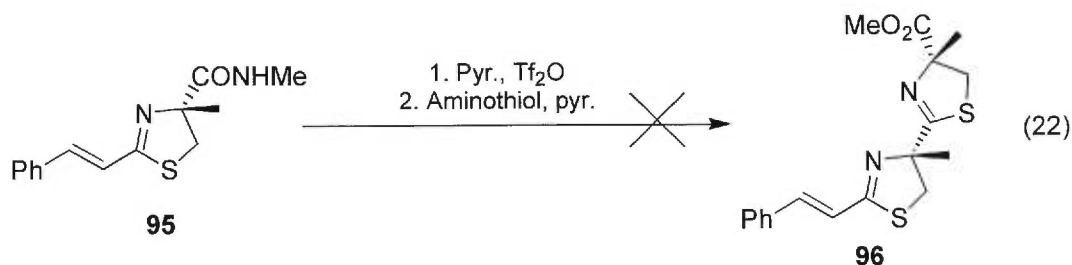
Malgré les rendements non satisfaisants obtenus lors de la synthèse de la première thiazoline, nous avons poursuivi nos efforts dans le but d'introduire le second hétérocycle. Nous avons d'abord réalisé la conversion de la fonction méthyle ester de la thiazoline **94** en fonction méthyle amide **95** (Équation 20).



Pour ce faire, nous avons tenté un premier chemin en utilisant une solution 40% de MeNH₂ dans l'eau. Cette voie ne nous a toutefois donné que 23% du composé **95** ainsi qu'une multitude de produits non caractérisables résultant probablement d'une décomposition des espèces impliquées. Ce résultat n'a pas été celui que nous attendions puisqu'une étude sur un substrat modèle **96** (Équation 21) avait permis d'obtenir un bon rendement de l'amide **97** désiré (77%). Une voie alternative impliquant l'utilisation d'une solution 2.0 M de MeNH₂ dans MeOH nous a cependant permis d'obtenir à 70% l'amide **95** désiré et 30% de **94**¹⁰.



Toutes les réactions pour convertir l'amide **95** en une seconde thiazoline (Équation 22) avec l'aide de la méthodologie de Chua ont échouées. Lors de ces essais, nous n'avons isolé qu'un nombre important de composés non caractérisables provenant probablement de la décomposition des intermédiaires réactionnels ainsi qu'une faible quantité de **95**. Il semble que la présence d'un substituant méthyle sur la position 4 des thiazolines, ainsi que la liaison double sur la portion cinnamique, conditionnent la dégradation des produits dans le milieu réactionnel.



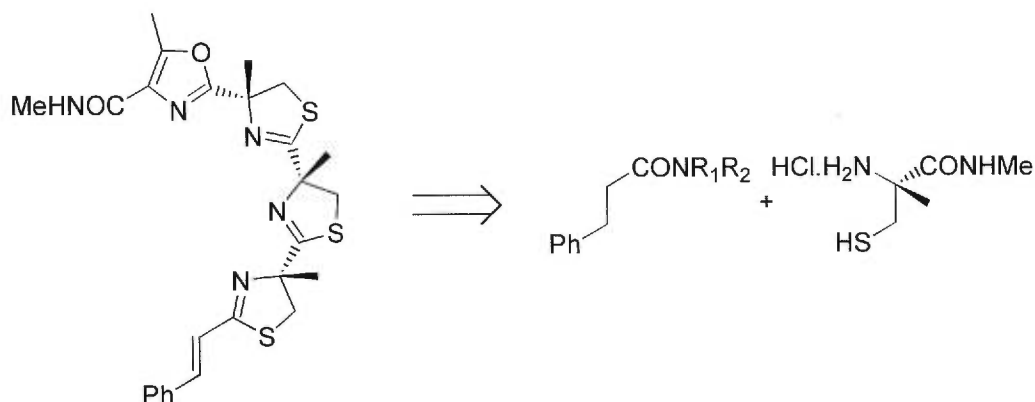
Ces résultats n'étant pas ceux que nous escomptions, nous avons décidé de modifier notre approche rétrosynthétique pour l'élaboration de la chaîne polythiazoline. Ces modifications devaient de plus rendre notre synthèse plus compétitive vis-à-vis celles existantes.

4.2 Seconde approche lors de la synthèse de la (-)-thiangazole

4.2.1 Seconde approche rétrosynthétique

De façon générale, la voie alternative que nous avons utilisée conserve la même approche rétrosynthétique que précédemment (Schéma 21). Deux modifications ont toutefois été apportées à notre stratégie (Schéma 22). Premièrement, nous avons désiré générer les trois thiazolines à l'aide d'un précurseur de type dihydrocinnamyle. Nous avons pensé éliminer de cette façon les problèmes obtenus lors de l'introduction de la seconde thiazoline, de même que les faibles rendements obtenus pour la synthèse du premier hétérocycle. De ce fait, nous avons pensé introduire la liaison double à la toute fin de la synthèse selon les méthodes oxydatives décrites par Heathcock ou par Wipf lors de leurs synthèses de la (-)-thiangazole^{22, 37}. Pour pouvoir conserver une approche compétitive vis-à-vis les synthèses existantes, nous avons pensé réaliser les thiazolines avec l'aide du dérivé méthylamide de la (*R*)-méthylcystéine. Par cette modification, nous avons diminué le nombre d'étapes requises pour l'élaboration de la chaîne polythiazoline. Nous avons de plus émis l'hypothèse qu'il serait possible de réaliser les trois thiazolines dans une réaction "unipot" par addition successive d'anhydride triflique, de pyridine et de l'aminothiols. Cette idée reste toutefois très ambitieuse et la séquence individuelle des réactions devra être établie et efficace.

Schéma 22. Seconde approche rétrosynthétique lors de la synthèse de la thiangazole



4.2.2 Étude modèle avec le dérivé amide de la cystéine

Des études préliminaires ont d'abord été réalisées avec l'aide du dérivé méthyle amide de la cystéine **98** (Figure 6). Par ces manipulations, nous avons voulu vérifier la réactivité de l'acide aminé modifié sous les conditions réactionnelles de notre protocole.

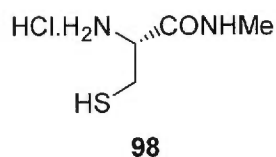
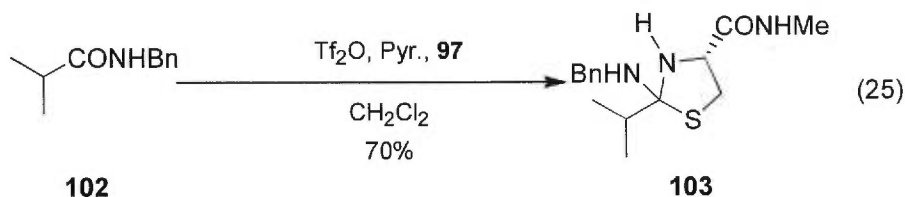
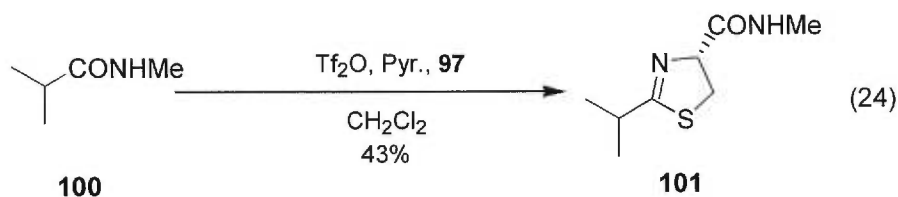
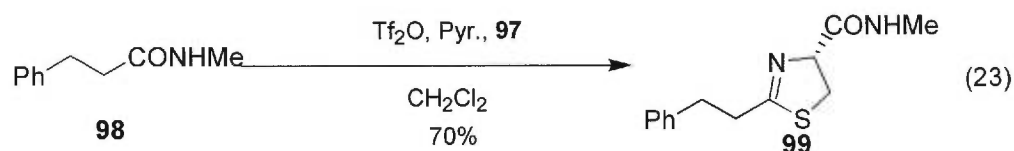


Figure 6. La *N*-méthyl amide (*R*)-cystéine

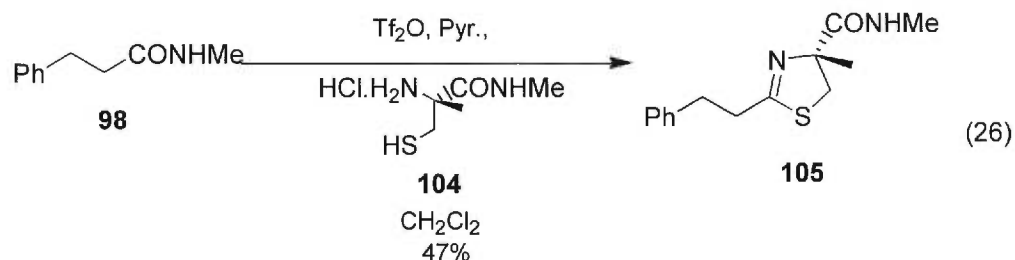
Les substrats utilisés lors de ces expériences sont le *N*-méthyle dihydrocinnamide **99** de même que le *N*-méthyle **100** et le *N*-benzyle-2-méthylpropanamide **102**. L'utilisation des substrats **100** et **102** nous a permis de vérifier, par le fait même, la réactivité de ces composés lors d'une synthèse possible de la mirabazole A (**7**). Les résultats ont démontré qu'il est possible d'isoler 70% de la thiazoline **97** désirée lors de l'utilisation de l'amide **99** comme produit de départ (Équation 23). Ce résultat encourageant nous a porté à croire que l'essai avec le dérivé amide de la méthylcystéine permettra d'obtenir un résultat similaire. Les rendements ont été plus faibles lors de l'essai avec le substrat **100** qui a permis

d'obtenir 43% de la thiazoline **101** désirée. Finalement, la tentative pour réaliser la même réaction avec le benzyle amide **102** a donné ce que nous croyons être l'intermédiaire **103** avec un rendement de 70%.

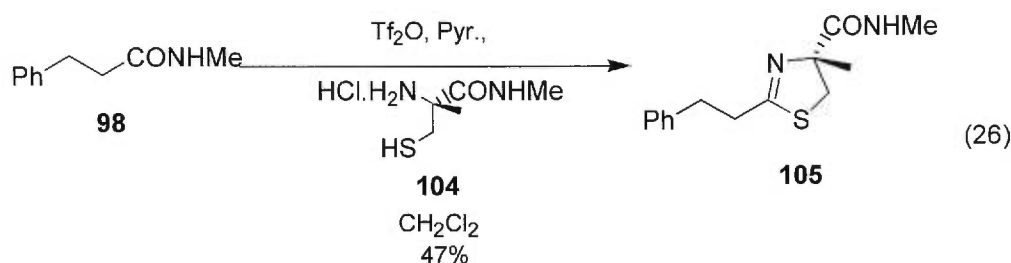


4.2.3 Application de la seconde approche

Nous avons alors poursuivi notre synthèse avec la formation de la première thiazoline avec le dérivé méthyle amide de la (*R*)-méthylcystéine **104**. Ces manipulations n'ont donné que 47% de la thiazoline **105** désirée à partir de l'amide **99** (Équation 26). Encore une fois, une multitude de composés polaires non isolables ont été observée dans le milieu réactionnel. Ce résultat semble indiquer, après comparaison avec l'étude modèle (Équation 23), que la présence d'un substituant méthyle sur l'aminothiols empêche la cyclisation complète en thiazoline. Cette hypothèse pourrait de plus expliquer les faibles rendements obtenus lors de la première approche synthétique.



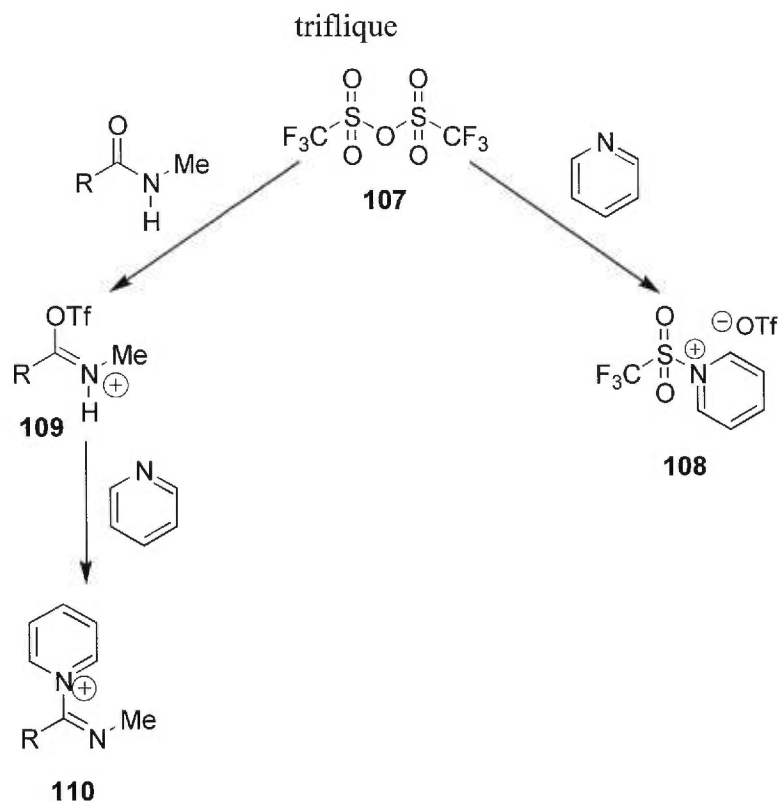
Les tentatives pour introduire la seconde thiazoline **106** sur l'amide **105** ont encore été inefficaces pour ce type de méthodologie (Équation 27). Seul la quantité initiale du produit de départ **105** a été récupérée lors de la neutralisation du milieu réactionnel. Par la suite, il a été démontré par des expériences RMN ^1H (Annexe 3) qu'il n'y avait aucune activation de l'amide **105** sous les conditions réactionnelles impliquées dans notre protocole (TF_2O , pyr.).



Nous avons tenté d'expliquer ce phénomène par l'hypothèse d'une compétition entre la pyridine et l'amide pour l'anhydride triflique (Schéma 23). Il a été démontré par Chua que la pyridine peut réagir avec de l'anhydride triflique **107** pour former le composé **108**²⁶. Les tentatives de Chua pour activer des amides secondaire ou tertiaires avec le composé **108** ont cependant toutes échouées²⁶. Il se peut donc, que dans certains cas, la pyridine réagit avec tout l'anhydride triflique du milieu réactionnel. Il n'y aurait alors aucune activation de l'amide et, par conséquent, aucune formation de thiazoline. Les raisons qui rendraient la réaction d'activation non compétitive par rapport à la vitesse de réaction entre le Tf_2O et la pyridine reste toutefois inconnues mais l'encombrement stérique de l'amide peut être pris en ligne de compte. L'utilisation d'une pyridine plus encombrée telle la 2, 6-lutidine n'est pas

appropriée puisqu'il a été démontré, par Carl Berthelette, que cette base est complètement inefficace dans ces réactions³⁰.

Schéma 23. Compétition entre la pyridine et l'amide pour l'anhydride



4.3 Conclusion

Les objectifs fixés au début de la synthèse de la (-)-thiangazole n'ont pas été atteints lors des expériences décrites dans ce chapitre. Ces objectifs étaient de démontrer l'application du protocole de formation de thiazoline développé par Chua pour la synthèse d'une polythiazoline telle la (-)-thiangazole. De plus, nous voulions démontrer l'efficacité de ce protocole lors de la formation de thiazoline en présence d'une liaison double. Nous avons alors décidé d'appliquer cette méthodologie d'une manière différente lors de la synthèse d'un autre composé naturel. Cette nouvelle application de ce protocole est décrite dans les chapitres suivants.

Chapitre 5

La cyclothiazomycine

5.1 La cyclothiazomycine

La cyclothiazomycine (Figure 7) est un composé macrobicyclique peptidique avec des fragments polythiazolyl-thiazolines⁷³. Cette molécule a été isolée de la *streptomyces sp.* NR0516 par Yokose en 1991⁷³. La structure ainsi que la stéréochimie de ce composé ont, par après, été élucidées par des expériences *NOESY*⁷⁴. Des études biologiques, publiées par Yokose, ont de plus démontré que la cyclothiazomycine possède une activité d'inhibition de la rénine ($IC_{50} = 1.7 \mu M$) de même qu'une faible propriété antifongique⁷³. Cette activité d'inhibition de la rénine se révèle intéressante puisqu'elle permet de contrôler des problèmes liés à l'hypertension⁷³. Au meilleur de nos connaissances, une seule synthèse partielle de la molécule a été publiée en 1995. Cette synthèse, réalisée par Shin, sera décrite de façon générale dans la section suivante⁷⁵.

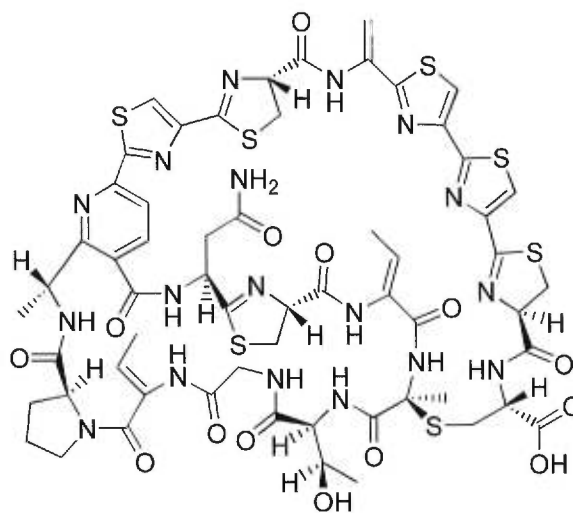


Figure 7. La cyclothiazomycine

5.2 La synthèse partielle publiée par Shin⁷⁵

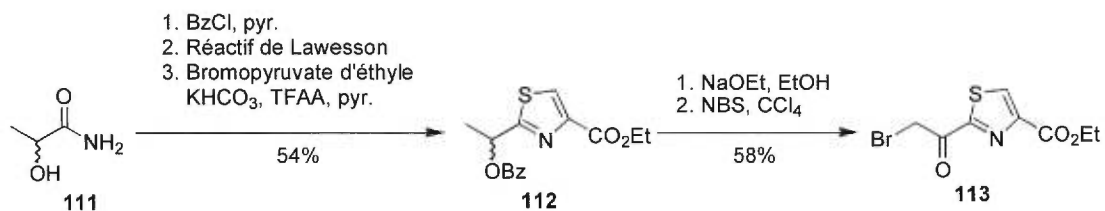
La synthèse réalisée par Shin en 1995 implique la formation de la chaîne polythiazolyl-thiazoline et de la déhydrosérine qui constitue la partie droite de la cyclothiazomycine (Schéma 24)⁷⁵. Cette synthèse utilise le protocole développé par Hantzsch pour la réalisation des thiazoles⁷⁷ et une réaction de type Mitsunobu pour la formation de la thiazoline^{18a}.



Figure 8. Fragment de la cyclothiazomycine synthétisé par Shin

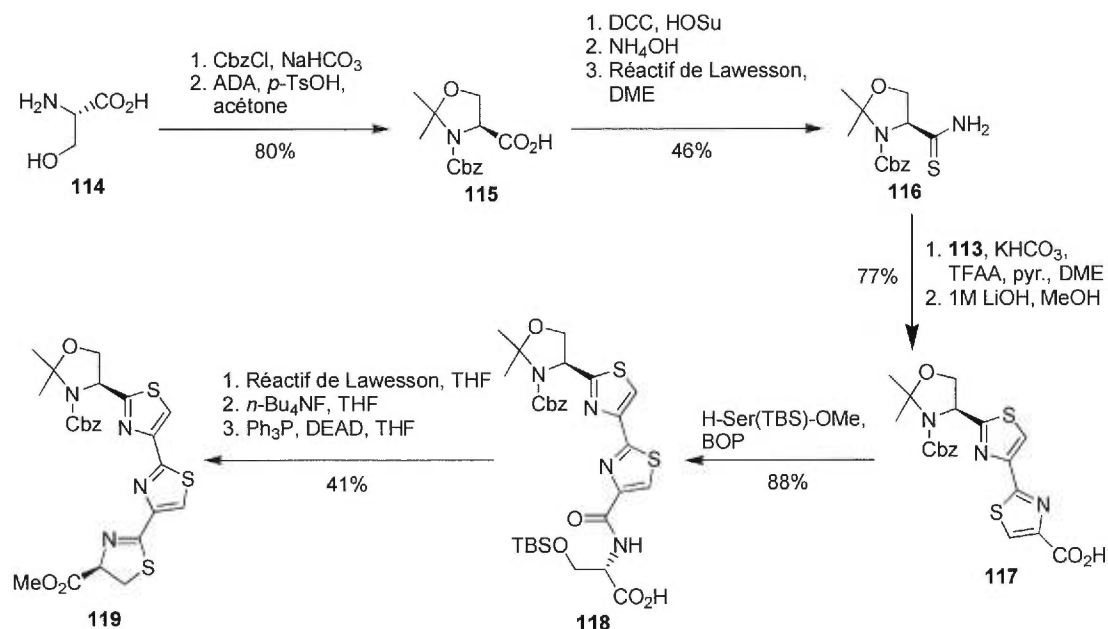
L'approche synthétique employée par Shin a débuté par la formation du segment bis-thiazole du fragment représenté dans le Schéma 24. Pour ce faire, il a réalisé la première thiazole **112** à partir du composé **111** (Schéma 24). Cette transformation a débuté par la protection de la fonction hydroxyle avec BzCl pour permettre la thioamidation avec le réactif de Lawesson¹⁷. L'application du protocole de formation de thiazole développé par Hantzsch⁷⁷ sur cette thioamide a permis d'introduire la thiazole avec l'aide du bromopyruvate d'éthyle à 54% de rendement pour les trois étapes. Cet intermédiaire **112** a été par la suite transformé en une bromocétone **113**. Cette transformation a été réalisée à 58% de rendement par la déprotection de la fonction hydroxyle et transformation subséquente avec NBS dans CCl₄. Cette bromocétone sera utilisée plus tard dans la synthèse pour l'introduction de la seconde thiazole selon les conditions de Hantzsch.

Schéma 24. Synthèse de la première thiazole lors de la synthèse partielle de la cyclothiazomycine par Shin



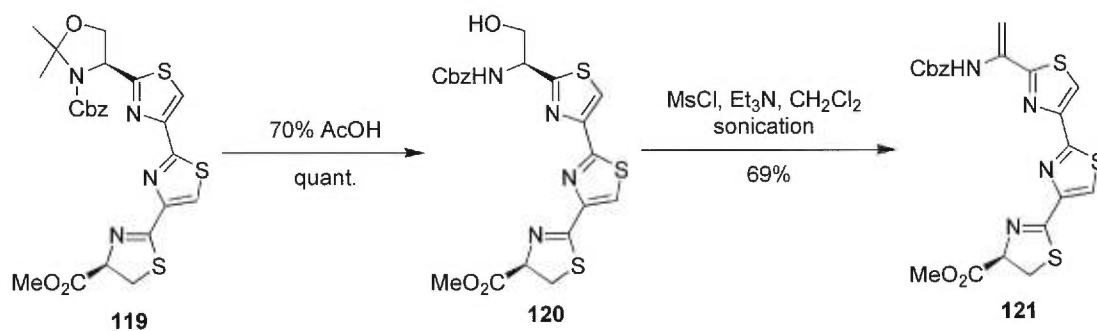
Cette synthèse partielle de la cyclothiazomycine s'est poursuivie par la protection de la L-sérine **114** avec un groupement Cbz et un acétonide pour donner la sérine protégée **115** à 80% de rendement (Schéma 25). La fonction acide de **115** a été ensuite convertie en un amide primaire avec NH₄OH et transformée par après en thioamide **116** avec le réactif de Lawesson¹⁷ (46% pour les 3 étapes). L'utilisation du composé **113** a permis l'introduction de la seconde thiazole sur ce substrat **116** selon le protocole de Hantzsch⁷⁷. L'hydrolyse de la fonction ester de ce substrat en milieu basique a permis d'obtenir la bis-thiazole **117** avec un rendement de 77% pour les deux étapes. À ce composé **117** a été couplé un dérivé de la sérine avec l'aide de l'agent de couplage BOP pour donner le composé **118**. La fonction amide de cet intermédiaire **118** a alors été transformée en thioamide avec le réactif de Lawesson¹⁷ et la fonction hydroxyle a été déprotégée pour générer un hydroxyéthyle thioamide. Cette molécule a été par la suite cyclisée selon les conditions de type Mitsunobu en thiazoline **119** à 41% pour les trois étapes^{18a}.

Schéma 25. Synthèse de la seconde thiazole et de la thiazoline lors de la synthèse partielle de la cyclothiazomycine par Shin



Enfin, le groupement acétonide de la sérine **119** a été clivé en milieu acide pour former le composé **120** de façon quantitative (Schéma 26). Cet intermédiaire **120** a finalement été déshydraté par la formation d'un mésylate traité par sonication. Cette dernière réaction termine la synthèse d'un fragment de la cyclothiazomycine pour obtenir 69% du composé bithiazolyl-thiazoline **121**. Le rendement global a été de 4.2 % à partir de la sérine **114**.

Schéma 26. Formation de la liaison double lors de la synthèse partielle de la cyclothiazomycine par Shin



5.3 La rétrosynthèse de la cyclothiazomycine

L'approche rétrosynthétique que nous avons élaborée implique la fragmentation de la cyclothiazomycine en trois sections importantes. Le premier de ces fragments est représenté par la partie droite de la molécule (Figure 9). Il est constitué d'une portion bis-thiazolyl-thiazoline et d'une liaison double *exo* au début de la chaîne hétérocycle. Nous avons fragmenté à nouveau ce segment pour arriver à une sérine comme produit de départ. La seconde section est représentée par la partie gauche de la molécule. Elle est constituée par la pyridine trisubstituée ainsi que deux de ses chaînes latérales. Ces chaînes latérales sont formées d'un peptide et d'un segment thiazole/thiazoline. Cette partie de la molécule est fragmentée à son tour et nous a permis d'isoler la pyridine trisubstituée comme produit initial. Finalement, le troisième fragment est constitué par la partie inférieure de la cyclothiazomycine. Cette partie de la molécule est représentée par un peptide contenant une proline, une déshydrothréonine, une glycine ainsi qu'une thréonine. L'élaboration de ce peptide peut être réalisée sur un support solide.

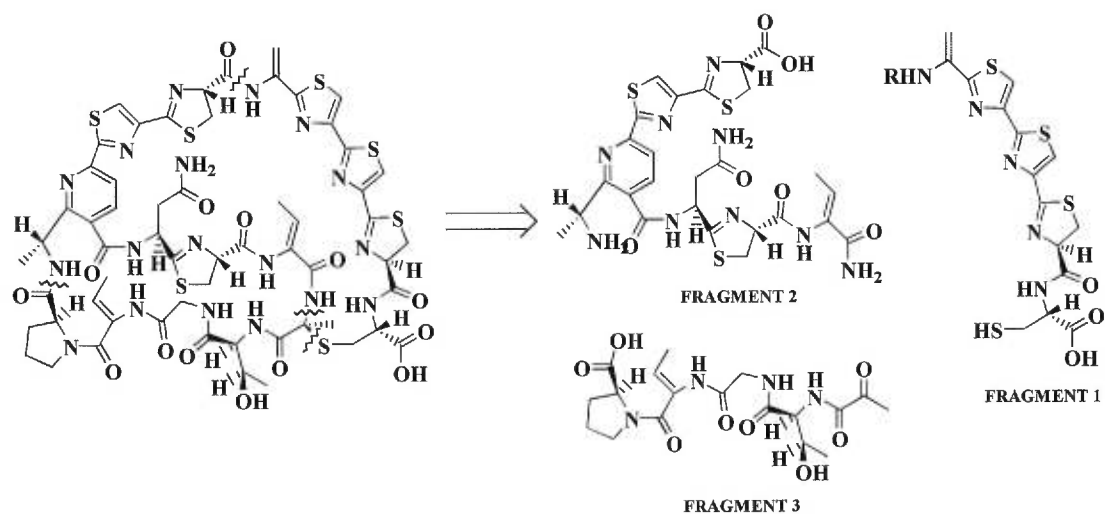
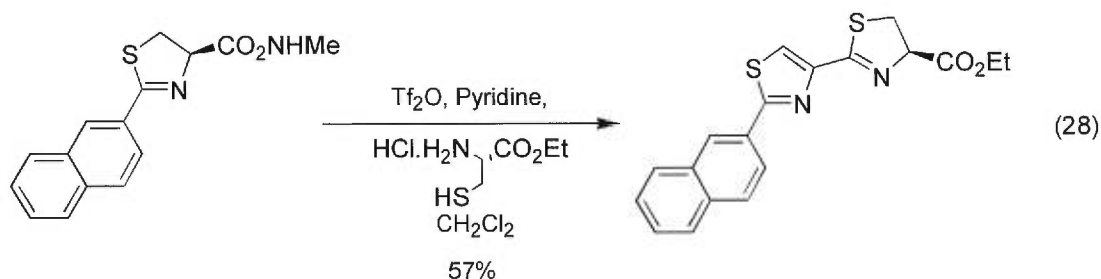


Figure 9. La rétrosynthèse de la cyclothiazomycine

Les objectifs primaires de cette synthèse ont été de réaliser le fragment 1 ainsi que la portion thiazolyl-thiazoline sur la pyridine trisubstituée du fragment 2. Ces segments de la cyclothiazomycine permet l'application de notre méthodologie de formation de thiazoline. Enfin, l'atteinte de ces objectifs auraient laissé place à la poursuite de la synthèse totale de la molécule.



L'idée de cette synthèse est venue d'après un résultat inusité obtenu par Chua lorsqu'il a développé son protocole (Équation 28)²⁶. Il a été démontré que les tentatives pour introduire une seconde thiazoline sur une thiazoline possédant un proton en position 4 ont formé le dérivé thiazolyl-thiazoline à 57% au lieu du bis-thiazoline désirée²⁶. Il semble que la bis-thiazoline, qui a été observée dans le milieu réactionnel, ait subi une oxydation en présence d'air pour générer la thiazole sur le premier hétérocycle. Ce résultat pourrait bien expliquer le fait, qu'au meilleur de nos connaissances, aucun composé naturel ne possède une chaîne polythiazoline avec des protons en position 4. Les seuls produits qui ont été rapportés dans la littérature sont constitués d'une chaîne polythiazole avec une thiazoline en position terminal. Ce résultat, obtenu par Chua, nous a permis de croire qu'il serait possible d'utiliser cette réaction pour réaliser les objectifs primaires de cette synthèse (Figure 10). En résumé, nous avons voulu démontrer que notre protocole de formation de thiazolines est applicable pour la formation de chaîne polythiazolyl-thiazoline.

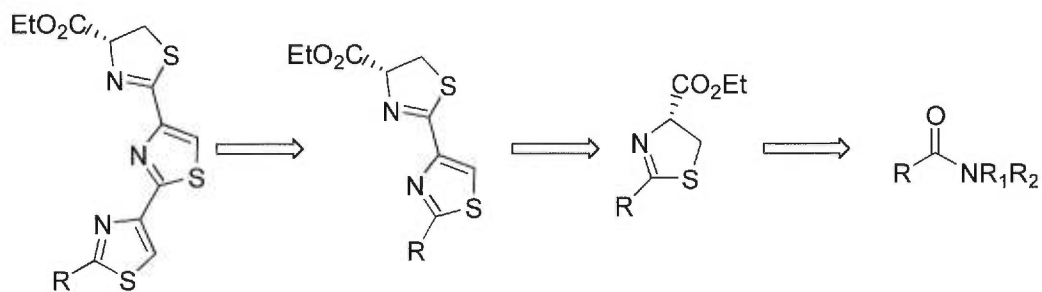


Figure 10. Projection rétrosynthétique de la formation des fragments thiazolyl-thiazoline de la cyclothiazomycine

5.4 Conclusion

La cyclothiazomycine a représenté une voie alternative pour l'application de notre méthodologie en synthèse de composé naturel. Un résultat inusité de Chua nous a permis de croire que nous pourrions utiliser notre protocole pour la formation d'un polythiazolyl-thiazoline. Ces manipulations pour la synthèse des segments polythiazolyl-thiazoline de la cyclothiazomycine seront décrites dans le chapitre suivant.

Chapitre 6

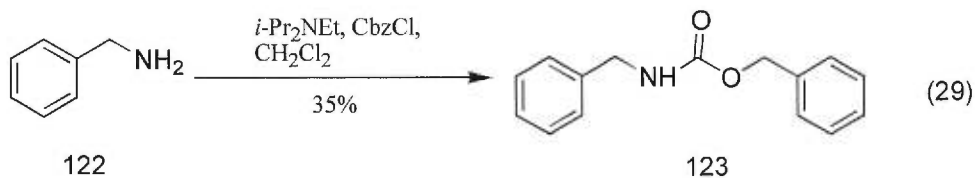
Synthèse partielle de la cyclothiazomycine

6.1 Synthèse partielle du fragment 1

6.1.1 Première approche pour la synthèse du fragment 1

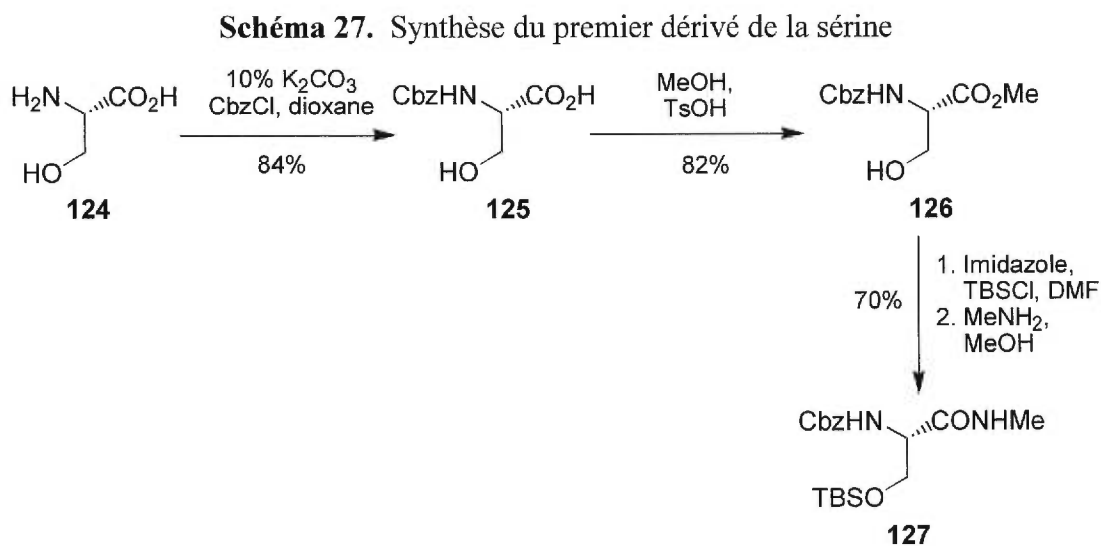
La première approche que nous avons proposée implique la formation des hétérocycles sur une sérine protégée. L'utilisation d'un acide aminé a constitué un problème à nos yeux en raison des groupements protecteurs carbamates utilisés pour la protection de la fonction amine. Ces groupements protecteurs peuvent se révéler instables sous les conditions réactionnelles du protocole de formation de thiazoline. Toutefois, la sérine nous a semblé approprier pour la synthèse de ce fragment puisqu'elle permettait une voie facile pour l'obtention de la liaison double présente sur cette portion de la cyclothiazomycine.

Une étude modèle a d'abord été réalisée pour vérifier la stabilité d'une fonction carbamate sous les conditions réactionnelles utilisées dans notre protocole. Pour ce faire, nous avons protégé une benzylamine **122** avec un groupement Cbz pour obtenir 80% de l'amine protégée **123** (Équation 29)⁷⁷. Des expériences RMN ¹H sur ce substrat **123** ont alors démontré que la fonction carbamate reste inactive en présence de Tf₂O et de pyridine (Annexe 4).



Par la suite, nous avons débuté la synthèse de quelques dérivés de la sérine pour vérifier la réactivité de chacun de ces substrats. Le composé donnant le meilleur rendement pour la formation du premier hétérocycle aurait été choisi pour la synthèse du fragment 1 de la cyclothiazomycine. Nous avons donc synthétisé quatre dérivés méthyle amide de la sérine qui diffèrent par le type de groupements protecteurs présents soit sur l'amine, soit sur l'alcool.

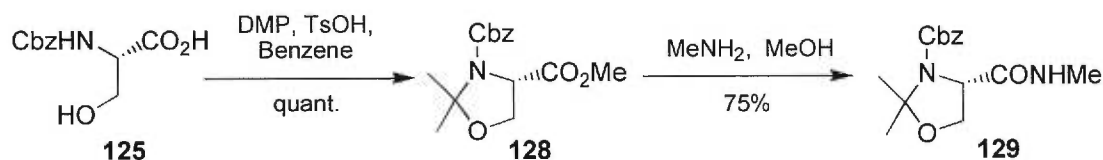
Le premier de ces substrats a été obtenu par la protection de la fonction amine d'une sérine **124** avec un groupement Cbz, sous des conditions standards pour obtenir l'amine protégée **125** avec 84% de rendement (Schéma 27)⁷⁸. L'acide carboxylique de **125** a été ensuite estérifié selon la méthode de Fisher, pour générer à 82% le méthyle ester **126**. Finalement la fonction hydroxyle de **126** a été protégée avec l'aide d'un groupement silylé⁷⁹ et la fonction ester a été convertie en un méthyle amide **127** avec un rendement de 70% pour les deux dernières étapes.



La synthèse du second substrat a débuté par la protection de toutes les fonctionnalités de l'intermédiaire **125** (Schéma 28). Pour ce faire, nous avons dissous le composé **125** dans le benzène et ajouté du DMP ainsi qu'une quantité catalytique d'acide. Cette solution a été agitée à reflux sous des conditions de *Dean-*

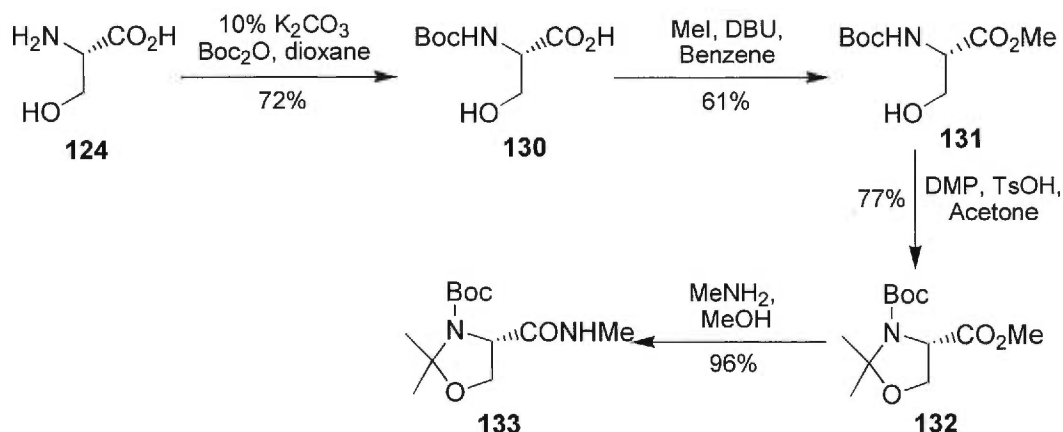
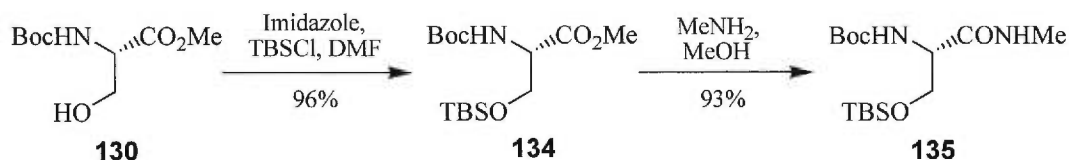
Stark pour obtenir l'acétonide **128** de façon quantitative. Enfin, la fonction ester de ce composé **128** a été convertie à 75% en méthyle amide **129** avec l'aide d'une solution de MeNH₂ dans MeOH.

Schéma 28. Synthèse du second dérivé de la sérine

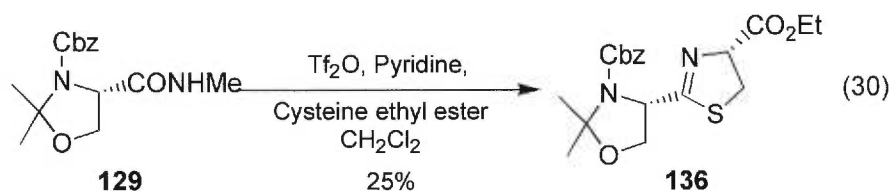


Le troisième de ces composés dérivés de la sérine a été synthétisé par la protection de l'amine de la sérine **124** avec un groupement Boc (Schéma 29)⁷⁷. Cette protection a été réalisée avec un rendement de 72%. L'amine protégée **130** résultant de cette transformation a été par la suite estérifiée pour obtenir l'ester **131** avec un rendement de 61%. Pour ce faire, nous avons utilisé un protocole impliquant la formation d'un complexe entre le DBU et la fonction acide de **130** puisque l'estérification via catalyse acide s'est avérée inefficace sur ce substrat⁸⁰. Il faut noter que l'utilisation d'une base différente telle Et₃N est inappropriée puisque le complexe formé est insoluble dans le benzène⁸⁰. Nous avons alors continué la synthèse par la formation d'un acétonide **132** à 77% de rendement, sur le composé **131**, par réaction avec DMP ainsi qu'une quantité catalytique d'acide⁷⁵. L'utilisation des conditions réactionnelles (benzène, *Dean-Stark*) employées lors de la synthèse du second dérivé de la sérine (de **125** à **128**) n'a donné aucun rendement du produit désiré dans ce cas ci. Finalement, la fonction ester de **132** a été transformée à 96% de rendement en amide **133** selon les conditions usuelles.

Le dernier de ces composés a été obtenu par la protection de la fonction hydroxyle de l'intermédiaire **130** avec un groupement silylé (96% de rendement)⁷⁹. La fonction ester, de l'alcool protégé **134** ainsi formé, a été par la suite convertie en méthyle amide **135**, selon les conditions précédemment utilisées, avec un rendement de 93%.

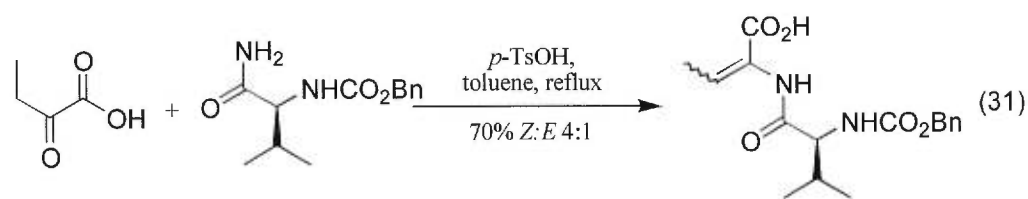
Schéma 29. Synthèse du troisième dérivé de la sérine**Schéma 30.** Synthèse du quatrième dérivé de la sérine

Une fois ces trois produits en main, nous avons tenté d'appliquer notre protocole de formation de thiazoline. Les manipulations ont démontré que seul le composé **129** a permis d'obtenir 25% de la thiazoline désirée **136** (Équation 30). Une expérience RMN ^1H a démontré qu'il n'y avait aucune activation de l'amide lors de l'utilisation du substrat **127** (Annexe 5). Nous avons tenté d'expliquer ce phénomène par l'hypothèse d'une compétition entre l'amide et la pyridine pour Tf_2O . Cette hypothèse a été décrite de manière plus détaillée dans le chapitre quatre. Dans les mêmes temps, nous avons pensé à une nouvelle approche pour la réalisation de ce fragment 1. Nous avons alors décidé de vérifier l'efficacité de cette alternative.



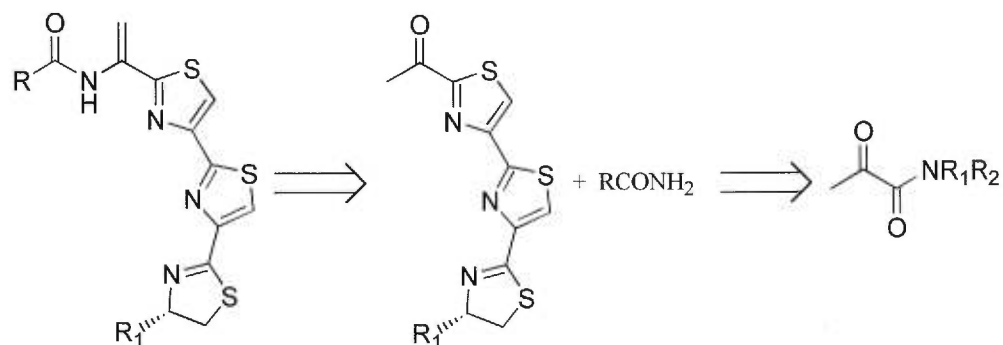
6.1.2 Seconde approche pour la réalisation du fragment 1 de la cyclothiazomycine

La voie alternative que nous avons élaborée est basée sur des précédents dans la littérature. Il a été démontré qu'il est possible de condenser un amide primaire sur un α -cétoacide⁸¹. Ce type de réaction a été utilisé par Ward lors de la synthèse de la pholamide (Équation 31)⁸¹. Nous avons voulu utiliser ce procédé pour réaliser le couplage entre le fragment 1 et le fragment 2 de la cyclothiazomycine.



Comme le démontre la Figure 11, cette nouvelle approche rétrosynthétique implique la condensation du fragment 2, représenté par le groupement R, sur la fonction cétone située sur le dérivé polythiazolyl-thiazoline du fragment 1. Ce dérivé du fragment 1 est ensuite fragmenté jusqu'à un amide dérivé d'un pyruvate.

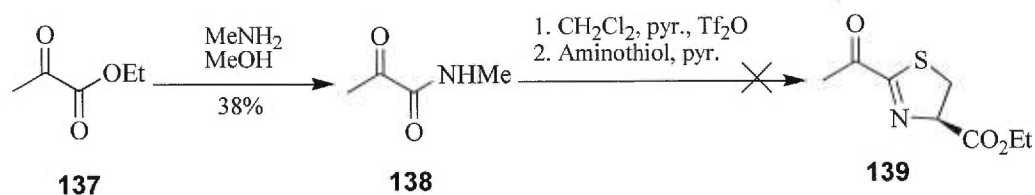
Figure 11. Seconde approche rétrosynthétique pour la synthèse du fragment 1



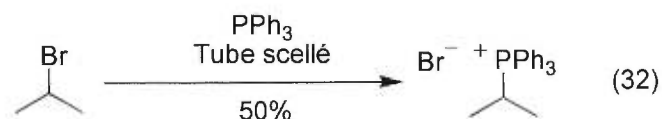
Nous avons débuté la nouvelle synthèse de ce fragment par la formation d'un méthyle amide **138** avec un rendement de 38% à partir du pyruvate d'éthyle **137**. En fait, le rendement de cette réaction a semblé beaucoup plus élevé, mais il a été

démontré qu'une partie importante du composé **138** est perdue lors de sa purification en raison de son extrême volatilité. Les tentatives pour introduire une thiazoline sur ce composé n'ont de plus rien donné. Seule une partie importante de **138** a été isolée ainsi que de nombreux produits non caractérisables. Il semble que la présence de la cétone sur ce substrat soit problématique et que cette dernière fonctionnalité soit propice aux réactions secondaires. Nous avons alors décidé de masquer cette fonction pour permettre l'application de notre protocole.

Schéma 31. Formation d'une thiazoline à partir d'un dérivé pyruvique

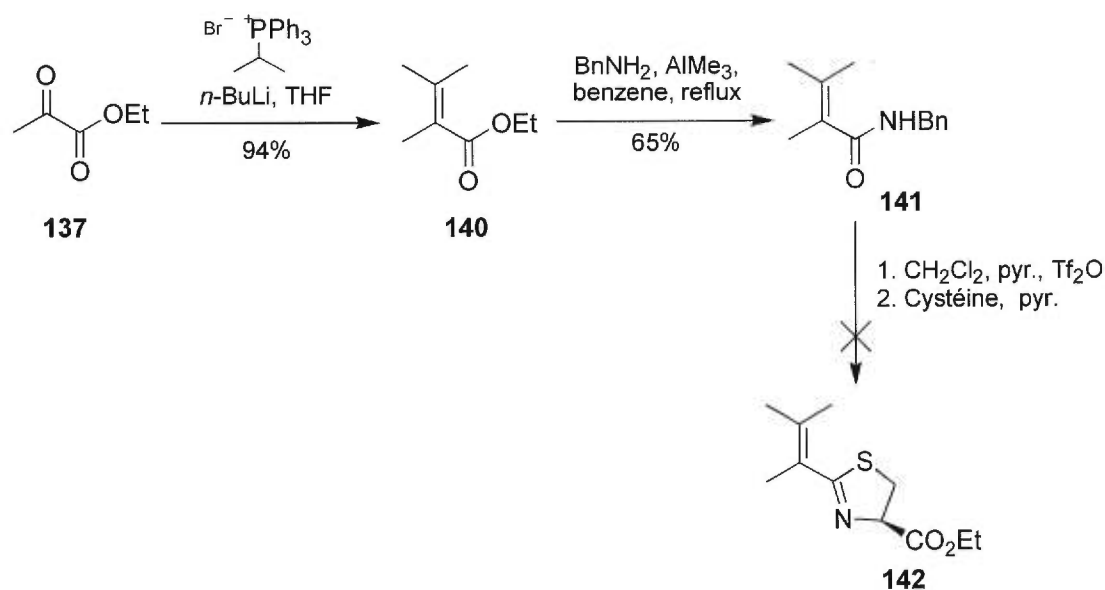


Il a été décidé de former une liaison double tétrasubstituée pour masquer la fonction cétone du pyruvate d'éthyle **137**. Nous avons pensé que l'encombrement causé par cette tétrasubstitution pourrait diminuer les réactions secondaires possibles sur cet alcène. De plus, la réactivité de ce type de liaison double vis-à-vis l'ozonolyse est augmentée en raison de ces groupements électrodonneurs. Cette caractéristique pourrait nous permettre de cliver sélectivement cette liaison double à la fin de la synthèse pour libérer la cétone désirée. Le bromure de triphénylisopropylphosphonium a été synthétisé en premier lieu, par réaction de la triphénylphosphine avec du bromure d'isopropyle dans un tube scellé (Équation 32)⁸². L'utilisation des conditions standards (toluène à reflux) fut inefficace pour ce type d'halogénure.



Nous avons alors introduit la liaison double sur le pyruvate d'éthyle **137** par une réaction de type Wittig pour obtenir le composé **140** avec 94% de rendement (Schéma 32)⁸³. Des manipulations subséquentes sur ce composé ont démontré que le dérivé méthyle amide de cette molécule est trop volatile pour être utilisé dans notre synthèse. Nous avons donc décidé d'utiliser le dérivé benzyle amide **141** obtenu selon les conditions de Weinreb avec un rendement de 65%⁸⁴. Finalement, les tentatives pour introduire une thiazoline à partir de **141** selon nos conditions d'activation ont toutes échouées. Nous avons isolé de la réaction ce que nous croyons être l'intermédiaire trifloimidate d'après les données spectrales (spectre de masse et le RMN ¹⁹F). Nous avons émis l'hypothèse que la liaison double aurait un rôle important sur ce résultat inusité. Des études avec des liaisons doubles moins substituées devront être réalisées pour vérifier l'effet de l'encombrement de l'alcène sur la réactivité du substrat.

Schéma 32. Formation d'une thiazoline sur un substrat possédant une liaison double tétrasubstituée.



Nous avons arrêté les manipulations pour la synthèse du fragment 1 à ce stade. Il semble, à la lumière de ces résultats, que la première approche soit la plus

prometteuse pour la réalisation de ce fragment. Les efforts seront donc dirigés dans cette direction lors de la poursuite de la synthèse.

6.2 Approche vers la synthèse du fragment 2 de la cyclothiazomycine

Nous avons d'abord tenté de synthétiser la section du fragment 2 représentée par la pyridine trisubstituée ainsi que le segment thiazolyl-thiazoline qui s'y rattache (Figure 12). Une étude a été réalisée sur un modèle pour vérifier la compatibilité d'un substrat contenant une pyridine aux conditions expérimentales.

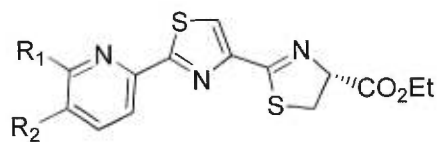
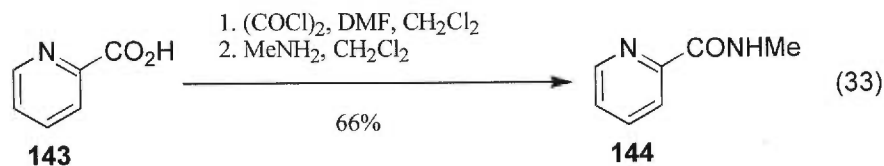


Figure 12. Segment du fragment 2 de la cyclothiazomycine

6.2.1 Étude sur un modèle pour la formation des hétérocycles en présence d'une pyridine

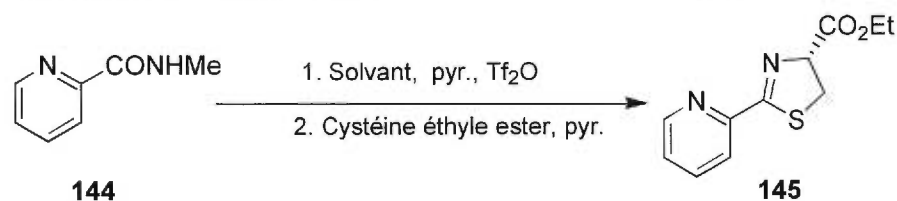
Le substrat sélectionné pour la réalisation de ces expériences a été synthétisé à partir de l'acide picolinique **143** (Équation 33). Pour ce faire, nous avons formé le chlorure d'acide dérivé de **143** pour additionner par la suite de la MeNH₂. Le méthyle amide **144** a alors été obtenu avec 66% de rendement.



Les expériences qui ont été réalisées sur ce substrat **144** semblent indiquer que les rendements de thiazoline **145** augmentent avec le temps de réaction (Entrée 1, 2 et 3). Ce résultat a été expliqué par des études RMN ¹H qui ont démontré que la

cyclisation des intermédiaires semblait se réaliser lentement dans le milieu réactionnel (Annexe 6). Il a été observé que le rendement de 63% (Entrée 3) est le plus élevé pour ce type de substrat puisque les espèces en solution ont semblé décomposer après trois jours de réaction. Nous avons voulu par la suite synthétiser une plus grande quantité de thiazoline **145** pour réaliser la formation du second hétérocycle. Les tentatives pour augmenter l'échelle de la réaction n'ont cependant donné qu'une diminution des rendements (Entrée 4 et 5).

Tableau 5. Formation d'une thiazoline sur le *N*-méthyl picolinamide



Entrée	Solvant	Échelle (mmol)	Temps de réaction (jour)	Rdt. (%)*
1	CH ₂ Cl ₂	1	2 heures	30
2	CH ₂ Cl ₂	1	1	47
3	CH ₂ Cl ₂	1	3	63
4	CH ₂ Cl ₂	3	3	38
5	CH ₂ Cl ₂	7	3	29
6	CH ₂ Cl ₂	1	3**	57
7	DME	1	1	0
8	ClCH ₂ CH ₂ Cl	1	1	0

* Rdt. isolé

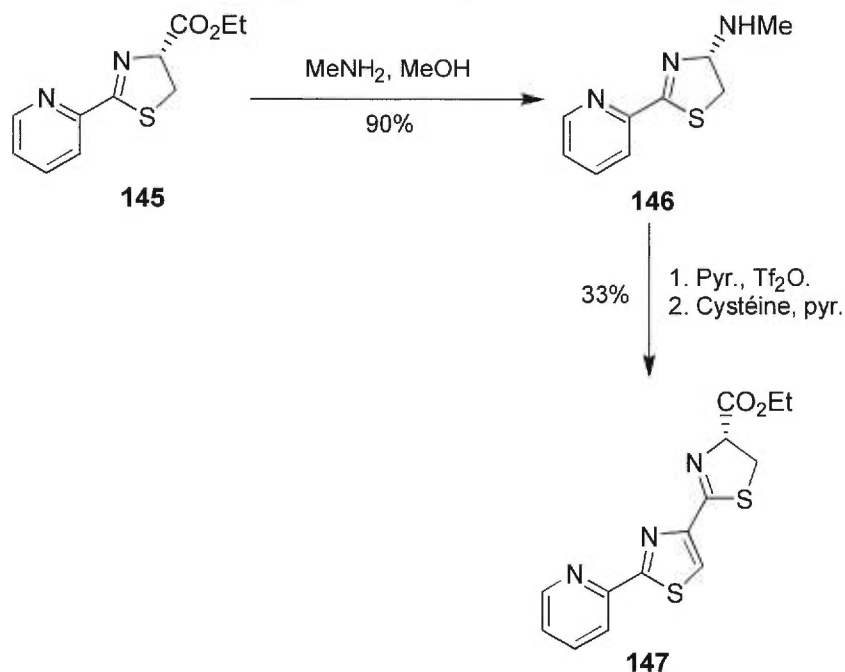
** Reflux

Des similitudes entre le protocole de formation de thiazoline par addition d'un aminothiolsur un nitrile ou un imidate et notre protocole ont été observées⁹. Les conditions réactionnelles de ce protocole impliquent que l'intermédiaire de type *S*-alkylimidate non cyclisé doit être chauffé à reflux pendant plusieurs jours pour permettre la cyclisation en thiazoline⁹. Nous avons donc pensé qu'il serait possible

d'augmenter la vitesse de la cyclisation ainsi que le rendement de la réaction en chauffant quelque peu le milieu réactionnel après l'ajout de l'aminothiols. Les résultats n'ont toutefois pas été fructueux. Dans le cas où nous avons chauffé à reflux la solution de CH_2Cl_2 , seul un rendement similaire à l'entrée 3 a été observé (Entrée 6). Ce résultat n'a pas été, à notre avis, très concluant puisque la température d'ébullition de ce solvant est peu élevée. Nous avons ensuite testé d'autres solvants ayant des points d'ébullition plus élevés comme le DME (Entrée 7) et le 1, 2-dichloroéthane (Entrée 8). Un problème de solubilité de **144** à basse température a alors été observé avec l'utilisation de ces solvants. Des essais où le Tf_2O a été additionné à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ont été réalisés, mais ils n'ont donné aucune trace de thiazoline (Entrée 7, Entrée 8). Seul le produit de départ a été isolé de ces réactions. Ce genre de résultat peut être expliqué vraisemblablement par la réaction de la pyridine avec Tf_2O à cette température comme l'avait démontré Chua²⁶. Ce dernier avait de plus observé que les autres solvants telle le toluène et le THF semblaient inappropriés pour cette méthodologie en raison de la faible solubilité des espèces réactionnelles²⁶.

Nous avons alors tenté d'introduire une deuxième thiazoline. La fonction ester de la thiazoline **145** a donc été convertie en son dérivé méthyle amide **146** selon la méthode utilisée lors des manipulations précédentes (Schéma 33). L'application de notre méthodologie sur l'amide **146** a finalement permis d'isoler 33% du thiazolyl-thiazoline **147** désiré. Ce rendement n'a pas été optimisé et des études mécanistiques vont s'avérer nécessaires pour mieux comprendre la réaction qui s'effectue sur l'intermédiaire bis-thiazoline. Cette compréhension du mécanisme devrait nous permettre une optimisation du rendement.

Schéma 33. Formation d'un segment thiazolyl-thiazoline sur une pyridine



6.2.2 La formation d'une pyridine trisubstituée

Quelques tentatives ont été effectuées pour synthétiser une pyridine trisubstituée. Ce composé s'avère être nécessaire pour la formation du fragment 2 de la cyclothiazomycine. Une nouvelle méthodologie, publiée par Kondo, a été retenue pour obtenir ce type de composé⁸⁵. Ce protocole implique l'utilisation d'un TMP-zincate pour diriger une orthométallation sur un ester aromatique (Figure 13)⁸⁵.

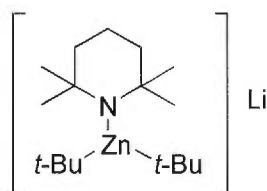
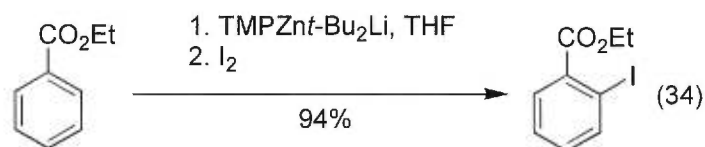


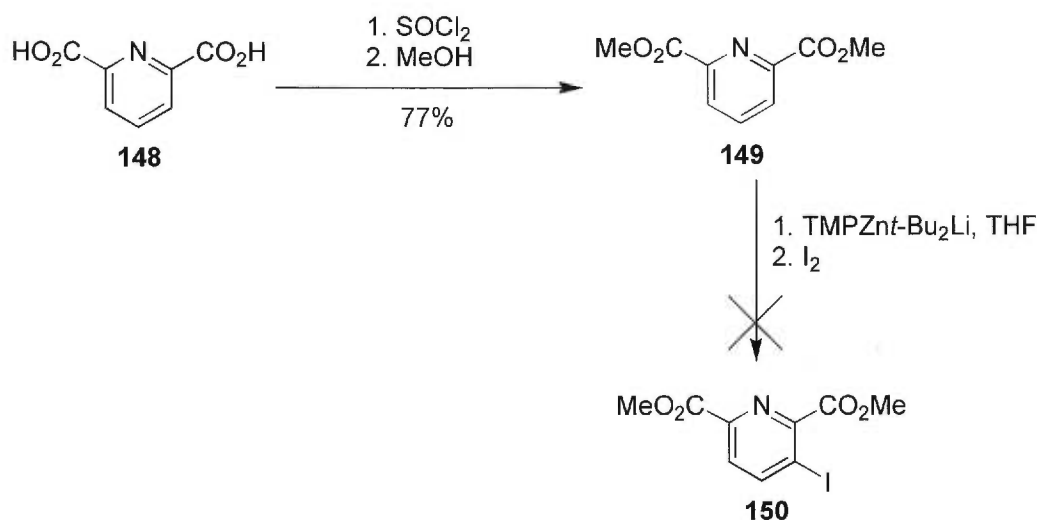
Figure 13. TMP-zincate

Les rendements obtenus vont de 73% à 99% dépendant du substrat ainsi que de l'électrophile utilisée (Équation 34)⁸⁵. L'utilisation de substrat telle une pyridine non substituée a de plus été rapportée dans la publication de Kondo⁸⁵.



Pour appliquer ce nouveau protocole, nous avons converti les fonctions acides du composé **148** en leurs dérivés méthyles esters **149** avec un rendement de 77% (Schéma 34). Les tentatives pour appliquer ce protocole sur notre substrat **149** ont cependant toutes échouées. Nous avons émis l'hypothèse d'une polymérisation de **149** pour expliquer ce phénomène, puisque seul une tache sur la ligne de base a été observée par chromatographie sur couche mince. De plus, nous avons isolé du milieu réactionnel un solide blanc qui se révèle insoluble dans les solvants utilisés couramment (DMF, DMSO, alcool, acétone, H₂O, THF, Et₂O). Une solution à ce problème aurait pu être d'utiliser un ester plus encombré pour limiter cette polymérisation.

Schéma 34. Orthoméallation avec l'aide d'un TMP-zincate sur une pyridine disubstituée



6.3 Conclusion

Les précédentes manipulations ont permis de vérifier la réactivité de certains composés vis-à-vis notre protocole de formation de thiazoline. Il semble qu'il nous soit possible de réaliser la synthèse du fragment 1 de la cyclothiazomycine par l'entremise de notre première approche impliquant l'utilisation d'une sérine protégée. Bien que de faible rendement ait été obtenu jusqu'à maintenant, nous pensons qu'il sera possible, par modification des groupements protecteurs, de synthétiser la première thiazoline avec un rendement satisfaisant. Dans le cas de la synthèse du fragment 2, nous avons démontré que notre protocole est compatible avec un substrat contenant une pyridine pour la formation d'un segment thiazolyl-thiazoline. Les efforts seront maintenant dirigés vers la synthèse d'une pyridine trisubstituée ainsi que la formation du segment thiazolyl-thiazoline sur ce substrat.

Références

1. (a) Bonini, B. F.; Maccagnani, G.; Mazzanti, G.; Abdel-Lateef, G.; Atwa, A.; Zani, P. *Heterocycles* **1990**, *31*, 47. (b) Vorbrüggen, H.; Kroliliewicz, K. *Tetrahedron* **1993**, *41*, 9353. (c) Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J. P. *Synlett* **1995**, 171. (d) Engman, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3425. (e) Isolement de la thiangazole: Jansen, R.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Jurkiewicz, E.; Hunsmann, G.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 357. (f) Keena, J. W., Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 629-631. (g) Hawkins, C. J.; Lavin, M. F.; Marshall, K. A.; van den Brenk, A. L.; Watters, D. J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1634-1638. (h) Isolement d'un cyclodidemnamide: Toske, S. G.; Fenical, W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8355-8358.
2. Isolement des mirabazoles et des tantazoles: (a) Carmeli, S. C.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Corbett, T. H.; Valeriote, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8195. (b) Carmeli, S. C.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2593.
3. Pattenden, G.; Boden, C. D. J.; Ye, T. *Synlett* **1995**, 417.
4. Isolement de la Micacocidin: Ino, A.; Hasegawa, Y. Murabayashi, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3509-3512.
5. Brossmer, R. Mack, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 933-936.
6. (a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460. (b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297.
7. Isolement de la curacin A: Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagle, D. G.; Hamel, E.; Blokhin, A. V.; Slate, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243-1245..
8. Isolement des tantazoles: Carmeli, S.; Paik, S.; Moore, R. E.; Patterson, G.; Yoshida, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6681.
9. (a) Baganz, H; Dmaschke, L. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1842-1843. (b) Cook, A. H. *Quarterly Revs.* **1948**, *2*, 203-259. (c) Crawhall, J. C.; Elliott, D. F.; Hooper, K. C. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4066-4068.

10. Boyce, R. J.; Mulqueen, G. C.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5705-5708.
11. (a) Pattenden, G.; Thom, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 1629-1636.
(b) Pattenden, G.; Boyce, R. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7313-7320.
12. North, M.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **1990** *46*, 8267-8290.
13. (a) Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556-6562. (b) Falck, J. R., Mekonnen, B.; Yu, J.; Lai, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7167-7170. (c) Hoemann, M. Z.; Kanstantinos, A. A.; Aubé, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 953-956. (d) Muir, J. C.; Pattenden, G.; Ye, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2861-2864.
14. Freeman, D. J.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3251-3254.
15. (a) Boden, C. D. J.; Norley, M. C.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9111-9114. (b) Norley, M. C.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3087-3090.
16. (a) Galéotti, N.; Montagne, C.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807-2810. (b) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267-6270.
17. Nishio, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6113-6116.
18. (a) Wipf, P.; Fritch, P. C.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5397-5400. (b) Wipf, P.; Miller, C. P.; Venkatraman, S.; Fritch, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6305-6398. (c) Brain, C. T.; Hallett, A.; Ko, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 126-130.
19. Lafargue, P; Guenot, Lellouche, J. P. *Synlett* **1995**, 171.
20. (a) Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *46*, 5566-5568. (b) Parsons, R. L.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1379-1382. (c) Parsons, R. L.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1383-1384. (d) Heathcock, C. H.; Parsons, R. L. *Synlett* **1996**, *12*, 1168-1170.
21. Hirotsu, Y.; Tetsuo, S.; Kaneko, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2950-2954.
22. (a) Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7224-7229. (b) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Synlett* **1997**, *1*, 1-10.
23. Krolkiewicz, K.; Vorbruggen, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353-9372.
24. Fukuyama, T.; Wu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8449-8450.
25. Busacca, C. A.; Dong, Y.; Spinelli, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2935-2938.

26. (a) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909. (b) Chua, P. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998.
27. Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163-165.
28. Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499-8502.
29. Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245-248.
30. Charette, A. B.; Berthelette, C. Résultats non publiés.
31. (a) Jurkiewicz, E.; Jansen, R.; Kunze, B.; Trowitzsch-Kienast, W.; Forche, E., Reichenbach, H., Höfle, G.; Hunsmann, *Antiviral Chem. Chemother* **1992**, *3*, 189-193.
32. Kunze, B.; Jansen, R.; Pridzun, L.; Jurkiewicz, E.; Hunsmann, G.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiotics* **1993**, *46*, 1752-1755.
33. Jansen, R.; Schomburg, D.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 701-703.
34. Mulqueen, G. C.; Pattenden, G.; Whiting, D. A. *Tetrahedron* **1993**, *24*, 5359-5364.
35. Jeanguenat, A.; Seebach, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, *32*, 2593.
36. Meyers, A. I.; Tavares, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2481-2484.
37. Rodney, L. P.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4733-4734.
38. Karady, S.; Amato, J. S.; Weinstock, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4337-4340.
39. (a) Coste, J.; Frérot, E.; Jouin, P. Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1967-1970. (b) Coste, J. Frérot, E.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437-2446.
40. Dess, D.B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
41. Weigand, E. E.; Rathburn, D. W. *Synthesis* **1970**, 648-649.
42. Ehrler, J.; Farooq, S. *Synlett*, **1994**, *9*, 702-704.
43. Vaccaro, H. A.; Levy, D. E.; Sawabe, A.; Jaetsch, T.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1937-1940.
44. Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A. M.; Colens, A.; Ghosez, L. *J.C.S. Chem. Commun.* **1979**, 1180-1181.
45. Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1909**, *95*, 2167-2174.

46. Barton, d. H. R.; Motherwell, W. B.; Wozniak, J.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1985**, 1865-1869.
47. Wipf, P.; Venkatraman, S.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3639-3642.
48. Weinrev, S. M.; Demko, D. M.; Lessen, T. A.; Demers, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2099-2102.
49. (a) Stinson, S. *Chem. Eng. News* **1992**, 70, 46-79. (b) Jung, M. J. *Chem. and Biochem. of the Amino Acids* **1985**, 227-245.
50. Mellon C. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1997.
51. (a) Di Blasio, B.; Pavone, V.; Lombardi, A.; Pedone, C.; Benedetti, E. *Biopolymers* **1993**, 33, 1037-1049. (b) Wipf, P.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 258-267.
52. Turk, J.; Panse, G. T.; Marshall, G. R. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 953-955.
53. Christensen, H. N.; Handlogten, M. E.; Vadgama, J. V.; de la Cuesta, H.; Ballesteros, P.; Trigo, G. G.; Avendano, C. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1374-1378.
54. Vahatalo, M. L.; Virtanene, A. I. *Acta Chem. Scand.* **1957**, 11, 741-756.
55. Closse, A.; Huguenin, R. *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 533-545.
56. Bruckner, H.; Graf, H. *Experientia*, **1983**, 39, 528-530.
57. Bruckner, H.; Jung, G.; Przybylski, M. *Chromatographia* **1983**, 17, 679-683.
58. Kruizinga, W. H.; Bolster, J.; Kellogg, R. M.; Kampuis, J.; Boesten, W. H. J.; Meijer, E. M.; Schoemaker, H. E. *J. Org. Chem.* **1988**, 33, 1826-1827.
59. Tristan, E. W.; Broeke, J. T.; Reinhold, D. F.; Sletzinger, M.; Williams, D. E. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2053-2056.
60. Obrecht, D.; Abrecht, C.; Altorfer, M.; Bohdal, U.; Grieder, A.; Klever, M.; Pfyffer, P.; Muller, K. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1315-1337.
61. Kolb, M.; Barth, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2999-3002.
62. Schöllkopf, U.; Hausgerg, H. H.; Hoppe, I.; Segal, M.; Reiter, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 117-119.
63. Seebach, D.; Aebi, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3311-3314.
64. Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383-389.
65. Westermann, B.; Gedrath, I. *Synlett* **1996**, 665-666.

66. Subramanian, P. K.; Woodard, R. W. *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 337-342.
67. (a) Kazmaier, U.; Maier, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 941-954. (b) Kazmaier, U. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3694-3699.
68. (a) Schmidt, U.; Respondek, M.; Lieberknecht, A.; Werner, J.; Fisher, P. *Synthesis* **1989**, 256-261. (b) Burgess, K.; Ho, K. K.; Ke, C. Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3767-3768. (c) Charette, A. B.; Côté B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721-12732.
69. (a) Hua, D. H.; Lagneau, N.; Wang, L.; Chen, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 349-352. (b) Hanessian, S. H.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8997-9000. (c) Harwood, L. M.; Vines, K. J.; Drew, M. G. B. *Synlett* **1996**, 1051-1053.
70. Charette, A. B.; Mellon, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10525-10535.
71. (a) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Janes, M.; Mellon, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5147-5150. (b) Charette, A. B.; Gagnon, A. résultats non publiés.
72. Michael, A. B.; Jahangir *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 893-898.
73. Aoki, M.; Ohtsuka, T.; Yamada, M.; Ohba, Y.; Yoshizaki, H.; Yasuno, H.; Sano, T.; Watanabe, J.; Yokose, K. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 582-588.
74. (a) Aoki, M.; Ohtsuka, T.; Itezono, Y.; Yokose, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 217-220. (b) Aoki, M.; Ohtsuka, T.; Itezono, Y.; Yokose, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 221-224.
75. Shin, C.; Ito, A.; Okumara, K.; Nakamura, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 45-46.
76. Kelly, R. C.; Ebbard, I.; Wicnienski, N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4590-4594.
77. Obrecht, D.; Bohda, U.; Broger, C.; Bur, D.; Llehmann, C.; Ruffieux, R.; Schönholzer, P.; Spiegler, C.; Müller, K. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 563-580.
78. Carpino, L. A.; Han, G. Y. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404-3409.
79. Hansen, F. E.; Pilipausksa, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 945-947.
80. Ono, N.; Yamada, T.; Saito, T.; Tanaka, K.; Kaji, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2401-2404.
81. Ward, D. E.; Vazquez, A.; Pedras, M. S. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8008-8009.
82. Fagerlund, U. H. M.; Idler, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6473-6475.
83. Maercker, A. *Org. React.* **1965**, *14*, 270-490.

84. Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171-4174.
85. Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539-3540.
86. Bernhard S. *Biochemistry* **1965**, *4*, 1108-1112.
87. Hermann, U. *Chem. Zentralbl.* **1899**, *70*, 730-733.
88. Hall, L.R.; Iwamoto, R. T.; Hanzlik, R. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2446-2451.
89. Allred, E. L.; Hurwitz, M. D. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2376-2381.
90. Alonso, E.; Romon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355-14368.
91. Kunieda, T.; Higuchi, T.; Abe, Y.; Hirobe, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2174-2181.
92. (a) Moriniere, J. L.; Danree, B.; Lemoine, J.; Guy, A. *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 441-444. (b) Nicolaidis E, D; Westland, R. D.; Wittle, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2887-2890.
93. Demirci, F.; Haines, A. H.; Jia, C.; Wu, D. *Synthesis* **1996**, *2*, 189-191.
94. Konradi, A; Andrei, W.; Kemp. J. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1316-1323.
95. Williams, L; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P. J.; Jovillie, M. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11673-11694.
96. Ibuka, T.; Habashita, H.; Otaka, A.; Fujii, N.; Oguchi, Y.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370-4382.
97. Hirota, T.; Namba, T.; Jasaki, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3431-3434.
98. Tallent, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4467-4469.

Partie expérimentale

Notes générales

Les manipulations nécessitant des conditions anhydres ont tous été réalisées sous atmosphère d'azote ou d'argon. La verrerie a été séchée à l'étuve (120 °C) ou à la flamme et refroidie sous gaz inerte. Quelques produits et solvants ont été purifiés, avant leurs utilisations, selon les conditions décrites ci-dessous:

Benzène:	Distillé sur sodium
Dichlorométhane:	Distillé sur CaH ₂
DME:	Distillé sur sodium/ benzophénone
DMF:	Séché sur tamis moléculaire 4 Å
Éther diéthylique:	Distillé sur sodium/ benzophénone
Et ₃ N:	Distillé sur CaH ₂
Pyridine:	Distillé sur CaH ₂
Tf ₂ O:	Distillé sur P ₂ O ₅
THF:	Distillé sur sodium/ benzophénone
Toluène:	Distillé sur sodium

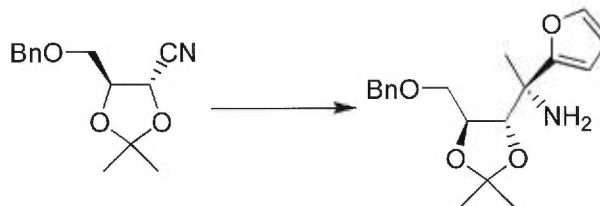
Les autres produits ou solvants sont de qualités réactifs et ont été utilisés sans purifications additionnelles. Les rendements obtenus désignent un produit purifié par chromatographie, distillation ou recristallisation à moins d'indication contraire dans la partie expérimentale du composé.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur un support de verre. Les révélateurs utilisés pour détecter les produits après leur élution sont: solution de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium et iode sur silice. Les chromatographies éclairées ont été réalisées sur gel de silice Silicycle (40-63 µm, 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX (300 MHz) et ARX-400 (400 MHz) tandis que les spectres RMN ^{13}C ont été réalisés sur le Bruker ARX-400 (100 MHz). Les déplacements chimiques ont été exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres RMN a été réalisée en spécifiant le déplacement chimique, la multiplicité, la constante de couplage (s'il y a lieu), l'intégration et l'assignation.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Thomas Hoover et n'ont pas été corrigés. Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer 783 entre deux plaques de NaCl pour les huiles et sous la forme de pastilles de KBr pour les solides. Les principales bandes d'absorption ont été exprimées sous l'échelle des cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm. Les mesures ont été effectuées à la température ambiante, dans une cellule Perkin-Elmer d'un volume de 1.00 mL et d'une longueur optique de 1.0 dm. La concentration a été exprimée en g/100 mL. Les spectres de masse exacte ont été réalisés sur un spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI), ou par "Fast Atom Bombardment" (FAB). Les analyses élémentaires ont été réalisées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal.

(4*S*, 5*S*)-4-[(*S*)-(1-Amino-1-furyl)éthyl]-5-benzyloxyméthyl-2, 2-diméthyl-1, 3-dioxolane (Tableau 2. Entrée 3)



Procédure A:

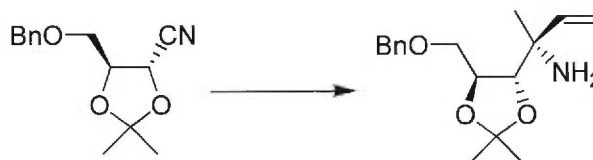
À une solution de 0.15 mL (2.1 mmol, 3.3 équiv.) de furane dans 5.0 mL (0.40 M) de THF a été additionné, à -78°C , 0.84 mL (2.1 mmol, 3.3 équiv.) d'une solution 2.5 M de *n*-BuLi dans Et₂O. La solution fut agitée 2 heures à 0°C et fut ensuite canulée à -78°C dans une suspension de 0.50 g (2.1 mmol, 3.3 équiv.) de CeCl₃ dans 5.8 mL (0.35 M) de THF. La suspension fut agitée 2 heures à -78°C pour donner un organocérien. À une solution de 0.14 g (0.58 mmol) de (2*S*, 3*S*)-4-benzyloxy-2,3-dihydroxybutyronitrile acétonide dissous dans 6.0 mL (0.10 M) de THF a été additionné 0.20 mL (0.60 mmol, 1.05 équiv.) d'une solution 3.0 M de bromure de méthylmagnésium dans Et₂O à 0°C . La solution fut agitée 1 heure à t.p. pour être ensuite canulée à -78°C dans la solution d'organocérien préparée précédemment. La solution fut agitée 4 heures tout en étant réchauffée lentement à t.p. et fut neutralisée avec un mélange NH₄OH/ Et₂O. La neutralisation a duré 1 nuit et la suspension a été filtrée sur célite. La phase aqueuse du filtrat fut extraite avec Et₂O (3 x 30 mL) et les phases organiques furent combinées. La phase organique résultante a été ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Ce concentré a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (20% AcOEt/ hexane) pour obtenir 0.53 g (28%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore (mélange de diastéréoisomère).

Procédure B:

À une solution de 0.15 mL (2.1 mmol, 3.3 équiv.) de furane dans 5.0 mL (0.40 M) de THF a été additionné, à -78°C , 0.84 mL (2.1 mmol, 3.3 équiv.) d'une solution 2.5 M de *n*-BuLi dans Et_2O . La solution fut agitée 2 heures à 0°C et fut ensuite canulée à -78°C dans une suspension de 0.50 g (2.1 mmol, 3.3 équiv.) de CeCl_3 dans 5.8 mL (0.35 M) de THF. La suspension fut agitée 2 heures à -78°C pour donner un organocérien. À une solution de 0.14 g (0.58 mmol) de (2*S*, 3*S*)-4-benzyloxy-2,3-dihydroxybutyronitrile acétonide dissous dans 6.0 mL (0.10 M) de THF a été additionné 0.20 mL (0.60 mmol, 1.05 équiv.) d'une solution 3.0 M de bromure de méthylmagnésium dans Et_2O à 0°C . La solution fut agitée 1 heure à t.p. et 0.080 mL de TMSCl a été additionné. La solution a été agitée une nuit pour être ensuite canulée à -78°C dans la solution d'organocérien préparée précédemment. La solution fut agitée 4 heures tout en étant réchauffée lentement à t.p. et fut neutralisée avec un mélange $\text{NH}_4\text{OH}/\text{Et}_2\text{O}$. La neutralisation a duré 1 nuit et la suspension a été filtrée sur célite. La phase aqueuse du filtrat fut extraite avec Et_2O (3 x 30 mL) et les phases organiques furent combinées. La phase organique résultante a été ensuite séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Ce concentré a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (20% AcOEt/ hexane) pour obtenir 0.080 g (38%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore (mélange de diastéréoisomère). R_f 0.29 (20% AcOEt/ 5% $\text{Et}_3\text{N}/\text{hexane}$); $[\alpha]_D -7.21$ (c 1.00, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.20 (m, 5 H, aromatique), 6.24-6.18 (m, 2 H, furyl), 4.53-4.41 (m, 2 H, OCH_2Ph), 4.17-3.97 (m, 2 H, 2 x *CH*), 3.25-2.87 (m, 2 H, CHCH_2O), 1.90 (s, 2 H, NH_2), 1.51-1.34 (m, 9 H, 3 x CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 141.3, 141.2, 138.0, 137.9, 128.2, 128.1, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 110.2, 110.1, 109.5, 109.4, 105.5, 82.9, 82.5, 77.1, 76.7, 73.2, 73.1, 70.7, 43.6, 42.4, 27.2, 27.1, 27.0, 26.9, 26.8, 22.2; IR (pure) 3380, 3309, 2985, 2934, 2871, 1604, 1497, 1453, 1379, 1369, 1250, 1213, 1167, 1073, 921, 861, 808, 735, 698 cm^{-1} ; SMHR (NBA) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 332.18619, trouvé: 332.18740. Analyse

calculée pour C₁₉H₂₅NO₄: C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23. Trouvée: C, 68.44; H, 7.40; N, 4.27.

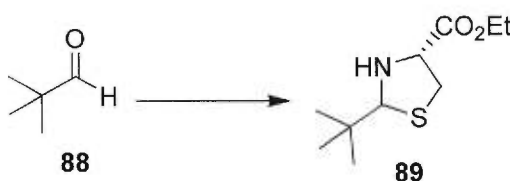
(4*S*, 5*S*)-4-[(*R*)-(1-Amino-1-vinyl)éthyl]-5-benzyloxyméthyl-2, 2-diméthyl-1, 3-dioxolane (Tableau 2. Entrée 4)



À une suspension de 0.50 g (2.1 mmol, 3.3 équiv.) de CeCl₃ dans 5.8 mL (0.35 M) de THF ont été additionnés 1.85 mL (1.8 mmol, 3.3 équiv.) d'une solution de bromure de vinylmagnésium à -78°C. La suspension fut agitée 2 heures à -78°C pour donner un organocérien. À une solution de 0.14 g (0.58 mmol) de (2*S*, 3*S*)-4-benzyloxy-2, 3-dihydroxybutyronitrile acétonide dissous dans 6.0 mL (0.10 M) de THF a été additionné 0.20 mL (0.60 mmol, 1.05 équiv.) d'une solution 3.0 M de bromure de méthylmagnésium dans Et₂O à 0°C. La solution fut agitée 1 heure à t.p. pour être ensuite canulée à -78°C dans la solution d'organocérien préparée précédemment. La solution fut agitée 4 heures en étant réchauffée lentement à t.p. et fut neutralisée avec un mélange NH₄OH/ Et₂O. La neutralisation a duré 1 nuit et la suspension a été filtrée sur célite. La phase aqueuse du filtrat a été extraite avec Et₂O (3 x 30 mL) et les phases organiques furent combinées. La phase organique résultante fut ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (20% AcOEt/ hexane) pour obtenir 0.50 g (29%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore. R_f 0.21 (AcOEt); [α]_D -7.53 (c 0.850, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.26 (m, 5 H, aromatique), 5.95 (dd, J = 17.4, 10.7 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.20 (dd, J = 17.4, 1.0 Hz, 1 H, CH=CHH), 5.09 (dd, J = 10.7, 1.0 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.59 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.08 (ddd, J = 7.8, 5.8, 3.5 Hz, 1 H, CHCH₂O), 3.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, CHC_{quat}), 3.63 (dd, J = 10.5, 3.5 Hz, 1 H, CHCHHO), 3.56 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1

H, CHCHO), 2.00 (s, 2 H, NH₂), 1.42 (s, 3 H, CH₃), 1.40 (s, 3 H, CH₃), 1.16 (s, 3 H, CH₃C_{quat}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 137.9, 128.2, 127.6, 127.5, 112.8, 108.9, 83.9, 73.2, 71.9, 54.5, 27.0, 26.9, 24.6; IR (pure) 3377, 3303, 3031, 2985, 2932, 2856, 1586, 1496, 1453, 1368, 1250, 1212, 1167, 1071, 917, 862, 736, 698 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₇H₂₆NO₃: 292.19125, trouvé: 292.19070. Analyse calculée pour C₁₇H₂₅NO₃: C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81. Trouvée: C, 69.73; H, 8.71; N, 4.59.

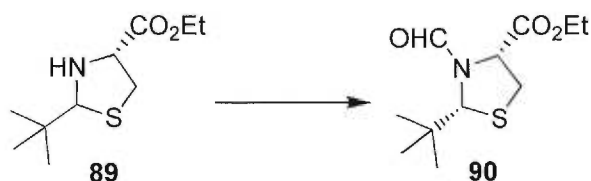
(4*R*)-2-*t*-butyl-1, 3-thiazolidine-4-carboxylate d'éthyle (89)



À une solution de 11 g (58 mmol) de (*R*)-2-amino-3-mercaptopropanoate d'éthyle dans 120 mL (0.50 M) de pentane ont été additionnés dans l'ordre 7.4 mL (68 mmol, 1.2 équiv.) de pivaldéhyde **88** et 9.6 mL (68 mmol; 1.2 équiv.) Et₃N. La solution fut portée à reflux pendant 1 nuit en récupérant l'eau formé à l'aide d'un montage Dean-Stark. La solution fut ensuite filtrée et concentrée sous pression réduite pour obtenir 13 g (99%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore (2.4:1 mélange diastéréoisomères) qui fut utilisée sans autre purification. *R*_f 0.52 (20% AcOEt/ hexane); [α]_D -88.5 (*c* 0.491, CDCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ isomère majeur 4.47 (s, 1 H, (CH₃)₃CH), 4.29-4.17 (m, 2 H, CO₂CH₂), 3.81 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, CHH), 3.27 (dd, *J* = 10.2, 6.8 Hz, CHH), 2.69 (t, *J* = 10 (CH₃)₃C), isomère mineur 4.54 (s, 1 H, (CH₃)₃CH), 4.29-4.17 (m, 2 H, CO₂CH₂), 4.13 (t, *J* = 6.0 3.14 (dd, *J* = 10.6, 6.4 Hz, 1 H, CHH), 3.01 (dd, *J* = 10.6, 5.8 Hz, 1 H, CHH), (CH₃)₃C); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 81.8, 79.8, 65.5, 65.0, 61.4, 61.3, 37.4, 37.1, 35.9, 33.9, 29.1, 26.9, 26.5, 14.0; IR (pure) 3459, 3318, 2957, 2906, 2869, 1739, 1477, 1366, 1310, 1258, 1191, 1155, 1112, 1031, 829, 689 cm⁻¹; analyse

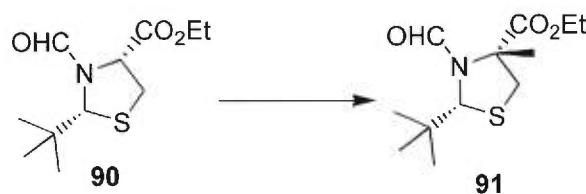
calculée pour C₁₀H₁₉NO₂S: C, 55.26; H, 8.81; N, 6.45; S, 14.75. Trouvée: C, 55.15; H, 9.15; N, 6.57; S, 14.54.

(2*R*, 4*R*)-2-*t*-butyl-1, 3-thiazolidine-3-formyl-4-carboxylate d'éthyle(90)



À une solution de 1.0 g (4.6 mmol) de (4*R*)-2-*t*-butyl-1, 3-thiazolidine-4-éthyl carboxylate **89** et de 5.0 g (5.1 mmol, 1.1 équiv.) de formate de sodium dans 6.8 mL (0.7 M) d'acide formique ont été additionnés 13 mL (14 mmol, 3.0 équiv.) d'anhydride acétique sur une période de 1 heure à 0°C. La solution fut réchauffée à t.p. et agitée 1 nuit pour être ensuite concentrée. Le résidu résultant fut neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1 x 20 mL) et extrait avec Et₂O (3 x 20 mL). La phase organique fut ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour obtenir 1.0 g (91%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore (7:1 mélange de conformères de l'amide) qui fut utilisée sans autre purification. *R_f* 0.31 (20% AcOEt/ hexane); [α]_D -125 (*c* 0.403, CDCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ conformère majeur 8.35 (s, 1 H, CHO), 4.87 (t, J = 9.3 (s, 1 H, (CH₃)₃CH), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2 H, CO₂CH₂), 3.34 (dd, J = 11.0, 8.5 Hz, CHH), 3.27 (dd, J = 11.7, 9.3 Hz, CHH), (CH₃)₃C); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 163.8, 162.5, 75.1, 71.4, 63.7, 62.2, 61.6, 38.5, 32.8, 31.9, 26.6, 26.2, 13.9; IR (pure) 3603, 3489, 3339, 2959, 2909, 2872, 1749, 1681, 1484, 1368, 1311, 1183, 1028, 899, 862, 757, 687 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₁H₂₀NO₃S: 246.11639, trouvé: 246.11530. Analyse calculée pour C₁₁H₁₉NO₃S: C, 53.85; H, 7.81; N, 5.71; S, 13.07. Trouvée: C, 53.72; H, 8.18; N, 5.81; S, 12.89.

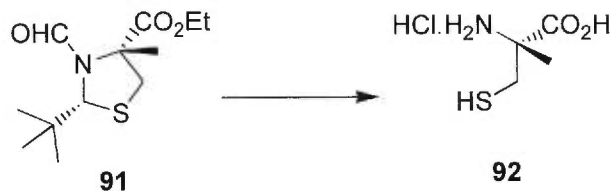
(2*R*, 4*R*)-Éthyl-2-*t*-butyl-3-formyl-4-méthyl-1, 3-thiazolidine-4-carboxylate d'éthyle (91)



À une solution de 12 mL (92 mmol, 1.5 équiv.) de diisopyramine dans 280 mL de THF ont été additionnés dans l'ordre 25 mL (64 mmol, 1.05 équiv.) de *n*-BuLi et 40.8 mL (1.5 M) de DMPU à -78°C. La solution fut ensuite agitée 1 heure à -78°C et 15 g (61 mmol) de (2*R*, 4*R*)-2-*t*-butyl-1, 3-thiazolidine-3-formyl-4-éthyl carboxylate **90** dissous dans 10 mL de THF ont été ajoutés à -90°C. Le mélange réactionnel fut agité 1 heure et 4.6 mL (73 mmol, 1.2 équiv.) d'iodure de méthyle ont été ajoutés. La solution fut agitée 2 heures à -90°C et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été neutralisé dans une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL). La phase aqueuse fut extraite avec Et₂O (4 x 100 mL). La phase organique fut alors séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Finalement ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (10% AcOEt/pentane) pour obtenir 4.5 g (83%) du produit désiré (2:1 mélange de conformères de l'amide) sous forme d'une huile incolore. *R*_f 0.63 (30% AcOEt/ hexane); [α]_D -80.4. (*c* 0.806, CDCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ conformère majeur 8.29 (s, 1 H, CHO), 4.67 (s, 1 H, (CH₃)₃CH), 4.28-4.21 (m, 2 H, CO₂CH₂), 3.33 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CHH), 2.73 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, CHH), 1.76 (s, 3 H, CH₃), 1.33-1.26 (m, 3 H, CH₂CH₃), 1.09(CH₃)₃C), conformère mineur 8.42 (s, 1 H, CHO), 5.32 (s, 1 H, (CH₃)₃CH), 4.28-4.21 (m, 2 H, CO₂CH₂), 3.66 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, CHH), 2.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, CHH), 1.79 (s, 3 H, CH₃), 1.33-1.26 (m, 3 H, CH₂CH₃), 1.08(CH₃)₃C); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 171.4, 162.7, 160.9, 74.3, 71.7, 69.9, 69.8, 62.2, 61.7, 42.1, 41.4, 40.2, 39.4, 28.1, 27.0, 26.6, 20.5, 14.0, 13.9; IR (pure) 2959, 2909, 2873, 1739, 1674, 1489, 1363, 1311, 1246, 1140, 1117, 1050,

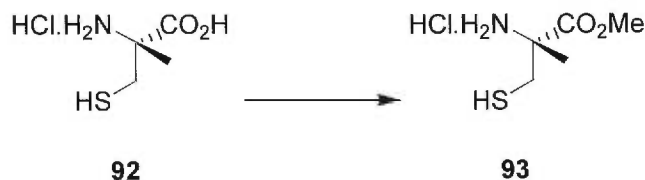
1047, 860, 749 cm^{-1} ; SMHR (NBA) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$: 260.13205, trouvé: 260.13290. Analyse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 55.57; H, 8.20; N, 5.40; S, 12.36. Trouvée: C, 55.66; H, 8.60; N, 5.56; S, 12.19.

Hydrochlorure de l'acide (2*R*)-2-amino-2-méthyl-3-mercaptopropanoïque (**92**)



Une solution de 0.66 g (2.5 mmol) de (2*R*, 4*R*)-2-*t*-butyl-3-formyl-4-méthyl-1, 3-thiazolidine-4-éthyl carboxylate **91** dans 9.6 mL (0.30 M) d'une solution aqueuse HCl (5 N) fut portée à reflux 10 jours. La solution fut lavée avec AcOEt (3 x 20 mL) et la phase aqueuse concentrée sous pression réduite pour obtenir 0.29 g (84%) du produit désiré sous forme d'un solide beige. Le produit obtenu est identique au produit décrit dans la littérature³⁴. P.f. 145-150°C (décomposition); R_f 0.27 (20% MeOH/ 5% AcOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]_D +4.38$. (c 0.433, D_2O); RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 3.17 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H, CHH), 2.88 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H, CHH), 1.59 (s, 3 H, CH_3).

Hydrochlorure de-(2*R*)-2-amino-2-méthyl-3-mercaptopropanoate de méthyle (93)



Une solution de 1.3 g (7.6 mmol) d'hydrochlorure d'acide (2*R*)-2-amino-2-méthyl-3-mercaptopropanoïque **92** dans 25 mL (0.30 M) de MeOH saturé de HCl_g fut portée à reflux pendant 7 heures. La solution fut concentrée sous pression réduite pour obtenir 1.4 g (87%) du produit désiré sous forme d'une huile brune. Le produit obtenu est identique au produit décrit dans la littérature³⁴. *R*_f 0.66 (20% MeOH/ 5% AcOH/ CH₂Cl₂); [α]_D +1.5 (*c* 0.26, D₂O); RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 3.93 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H, CHH), 3.02 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H, CHH), 1.69 (s, 3 H, CH₃).

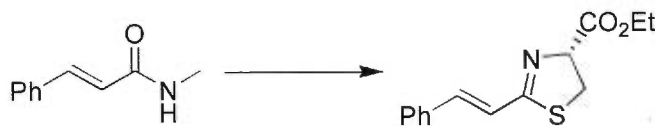
***N*-Méthyl-3-phénylpropènamide** (Tableau 4, Entrée 1)



À une solution de 10 g (68 mmol) d'acide cinnamique dans 280 mL (0.25 M) de CH₂Cl₂ ont été additionnés dans l'ordre 0.10 mL (1.3 mmol, 0.020 équiv.) de DMF sec et 6.5 mL (75 mmol; 1.1 équiv.) de chlorure d'oxalyle à 0°C. La solution fut agitée 2 heures à t.p. et fut portée à reflux pendant 2 heures. À ce mélange ont été additionnée dans l'ordre 5.5 g (68 mmol, 1.0 équiv.) d'hydrochlorure de méthylamine et 9.4 mL g (68 mmol, 1.0 équiv.) de Et₃N à 0°C. La solution fut agitée 2 jours à t.p. pour être ensuite lavée successivement avec une solution aqueuse aqueuse 10% HCl (v/v) (1 x 100 mL) et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1 x 100 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Finalement, le concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (5% AcOH/ CH₂Cl₂) pour obtenir 6.4 g (59%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 108°C; P.f. (Litt.⁸⁶) 110°C; R_f 0.35 (5% AcOH/ CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, PhCH), 7.50-7.47 (m, 2 H, aromatique), 7.37-7.34 (m, 3 H, aromatique), 6.41 (d, J = 15.6 Hz, 1 H, CHCOR), 5.85 (s, 1 H, NH), 2.95 (d, J = 4.8 Hz, 3 H, CONHCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 140.2, 134.7, 129.4, 128.7, 127.6, 120.9, 26.4; IR (CHCl₃) 3282, 3095, 2943, 1655, 1619, 1566, 1496, 1444, 1408, 1350, 1233, 1156, 981, 769, 729, 676 cm⁻¹; SMHR (THIO) calculé pour C₁₀H₁₂NO: 162.09189, trouvé: 162.09100. Analyse calculée pour C₁₀H₁₁NO: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. Trouvée: C, 74.37; H, 7.17; N, 8.65.

(4R)-2-(2-phényléthényl)-1, 3-thiazoline-carboxylate d'éthyle (Annexe 1)



À une solution de 0.20 g (1.2 mmol) de *N*-méthyl-3-phénylpropénamide dans 12 mL (0.10 M) de CH₂Cl₂ ont été additionnés à -40°C 0.30 mL (3.7 mmol, 3.0 équiv.) de pyridine et 0.27 mL (1.6 mmol, 1.3 équiv.) de Tf₂O. La solution fut réchauffée lentement pendant 2 heures à 0°C et fut agitée 4 heures à cette température. Le mélange réactionnel a été ensuite refroidi à -30°C et 0.35 g (1.9 mmol, 1.5 équiv.) d'hydrochlorure (2*R*)-2-amino-3-mercaptopropanoate d'éthyle ont été additionnés. La solution fut agitée 6 heures et fut purifiée directement par chromatographie préparative (50% AcOEt/ hexane) pour obtenir 0.086 g (25%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 76-77°C; R_f 0.56 (50% AcOEt/ hexane); [α]_D -77.9 (c 0.891, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.47 (m, 2 H, aromatique), 7.39-7.33 (m, 3 H, aromatique), 7.11 (d, J = 16.3 Hz, 1 H, CH=CH), 7.08 (d, J = 16.3 Hz, 1 H, CH=CH), 5.18 (t, J = 9.2 Hz, 1 H, CH), 4.32-4.25 (m, 2 H, CH₂CH₃), 3.65-3.53 (m, 2 H, SCH₂), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 170.0, 142.2, 134.9, 129.6, 128.8, 127.5, 122.1, 77.9, 61.8,

34.5, 14.1; IR (CHCl₃) 3046, 2982, 2919, 1736, 1630, 1578, 1447, 1391, 1343, 1302, 1186, 1044, 966, 8367, 790, 754, 688 cm⁻¹; analyse calculée pour C₁₄H₁₅NO₂S: C, 64.34; H, 5.78; N, 5.36; S, 12.27. Trouvée: C, 64.08; H, 5.91; N, 5.41; S, 12.33.

***N,N*-Diméthyl-3-phénylpropènamide** (Tableau 4, Entrée 8)



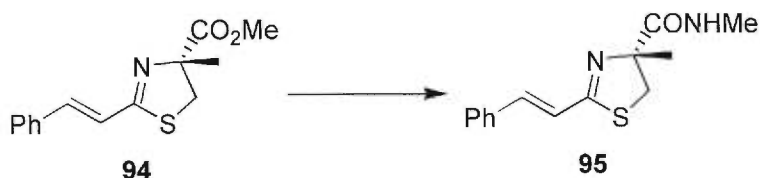
À une solution de 5.0 g (37 mmol) d'acide cinnamique dans 100 mL (0.40 M) de CH₂Cl₂ ont été additionnés dans l'ordre 0.10 mL (1.3 mmol, 0.035 équiv.) de DMF sec, 3.3 mL (41 mmol; 1.1 équiv.) de chlorure d'oxalyle à 0°C. La solution fut agitée 1 heure à t.p. et fut portée à reflux pendant 2 heures. À ce mélange ont été ajouté 7 mL (157 mmol, 2.3 équiv.) de diméthylamine à -78°C. La solution fut agitée 10 heures à t.p. et lavée successivement avec une solution aqueuse aqueuse 10% HCl (v/v) (1 x 200 mL) et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1 x 200 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Ce concentré fut purifié par recristallisation (AcOEt/ Et₂O) pour obtenir 4.2 g (65%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 96⁰C; P.f. (Litt.⁸⁷) 96°C; R_f 0.15 (50% AcOEt/ Hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 15.5 Hz, 1 H, PhCH), 7.53-7.50 (m, 2 H, aromatique), 7.38-7.32 (m, 3 H, aromatique), 6.89 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, CHCOR), 3.15 (s, 3 H, CONCH₃), 3.06 (s, 3 H, CONCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 142.0, 135.2, 129.4, 128.6, 127.6, 117.3, 37.2, 35.7; IR (CHCl₃) 3042, 2939, 1653, 1604, 1496, 1398, 1254, 1146, 997, 883, 866, 768, 710, 683 cm⁻¹; SMHR (TOF) calculé pour C₁₁H₁₃NO: 175.099714, trouvé: 175.099518. Analyse calculée pour C₁₁H₁₃NO: C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99. Trouvée: C, 75.30; H, 7.72; N, 7.94.

(4*R*)-2-(2-phényléthényl)-4-méthyl-1,3-thiazoline-4-carboxylate de méthyle (94)

(Tableau 4. Entrée 3)

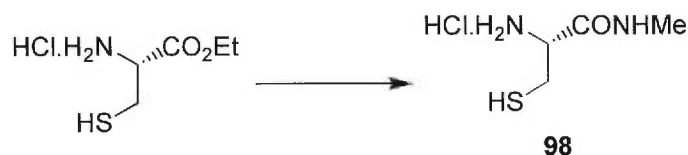


À une solution de 0.20 g (1.2 mmol) de *N*-méthyl-3-phénylpropénamide dans 12 mL (0.10 M) de CH₂Cl₂ ont été additionnés à -40°C 0.30 mL (3.7 mmol, 3.0 équiv.) de pyridine et 0.27 mL (1.6 mmol, 1.3 équiv.) de Tf₂O. La solution fut réchauffée lentement pendant 2 heures jusqu'à 0°C et fut agitée 4 heures à cette température. Le mélange réactionnel fut ensuite refroidi à -30°C et 0.35 g (1.9 mmol, 1.5 équiv.) d'hydrochlorure (2*R*)-2-amino-2-méthyl-3-mercaptopropanoate de méthyle **93** ont été additionnés. La solution fut agitée 1 nuit et concentrée sous pression réduite. Ce concentré a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (CH₂Cl₂) pour obtenir 0.13 g (43%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. Le produit obtenu est à tout point de vue identique au produit décrit dans la littérature^{11b}. P.f. 68°C; (Litt.) R_f 0.44 (50% AcOEt/ hexane); [α]_D +18.6 (*c* 0.801, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.45 (m, 2 H, aromatique), 7.37-7.32 (m, 3 H, aromatique), 7.11 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, CH=CH), 7.08 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, CH=CH), 3.83 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, SCHH), 3.80 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.22 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, SCHH), 1.60 (s, 3 H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 167.6, 141.8, 134.9, 129.6, 128.8, 127.4, 122.3, 83.8, 52.9, 40.6, 23.9; IR (CHCl₃) 3025, 2956, 1728, 1634, 1578, 1449, 1287, 1184, 1119, 961, 809, 758, 690 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₄H₁₆NO₂S: 262.09018, trouvé: 262.08930. Analyse calculée pour C₁₄H₁₅NO₂S: C, 64.34; H, 5.78; N, 5.36; S, 12.27. Trouvée: C, 64.20; H, 5.89; N, 5.41; S, 12.05.

(4*R*)-4-Méthylamide-2-(2-phényléthène)-4-méthyl-1, 3-thiazoline (95)

À une solution de 0.071 g (0.30 mmole) de (4*R*)-4-méthylcarboxylate-2-(2-phényléthène)-4-méthyl-1, 3-thiazoline **94** dans 1.0 mL (0.30 M) de MeOH ont été additionnés 3 mL (30 mmol, 10 équiv.) d'une solution 2.0 M de méthylamine dans MeOH. La solution fut agitée pendant 1 nuit à t.p. et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt) pour obtenir 0.030 g (42%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore. R_f 0.19 (AcOEt); $[\alpha]_D$ -91.9 (c 0.700, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.47 (m, 2 H, aromatique), 7.39-7.34 (m, 3 H, aromatique), 7.14 (d, J = 16.6 Hz, 1 H, CH=CH), 6.97 (d, J = 16.6 Hz, 1 H, CH=CH), 6.85 (s, 1 H, NH), 3.70 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, SCHH), 3.30 (d, J = 11.4 Hz, 1 H, SCHH), 2.84 (d, J = 4.9 Hz, NHCH₃), 1.55 (s, 3 H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 168.2, 141.9, 134.7, 129.7, 128.8, 126.5, 121.9, 84.3, 40.8, 25.0, 24.7; IR (pure) 3406, 3333, 3036, 2973, 2930, 1669, 1680, 1525, 1448, 1409, 1226, 1194, 1137, 959, 753, 691 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₄H₁₆N₂OS: 261.10617, trouvé: 261.10680. Analyse calculée pour C₁₄H₁₆N₂OS: C, 64.59; H, 6.19; N, 10.76; S, 12.31. Trouvée: C, 64.59; H, 6.27; N, 10.64; S, 12.46.

Hydrochlorure de (2*R*)-*N*-méthyl-2-amino-3-mercaptopropanamide (98)



Une solution de 20 g (108 mmol) d'hydrochlorure (2*R*)-2-amino-3-mercaptopropanoate d'éthyle dans 60 mL d'une solution aqueuse 40% méthylamine fut agitée une nuit à t.p. pour être ensuite évaporée sous pression réduite. Ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (10% MeOH/CH₂Cl₂) et le composé huileux ainsi obtenu fut acidifié avec une solution HCl/MeOH. La solution fut concentrée sous pression réduite et la pâte résultante fut recristallisée (MeOH/ Et₂O) pour obtenir 10 g (68%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 195°C (décomposition); [α]_D +0.923 (*c* 1.512, MeOH); RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 4.10 (t, J = 5.9 Hz, CH), 3.02 (m, 2 H, CH₂), 2.78 (s, 3 H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) δ 169.4, 55.4, 26.7, 25.8; IR (KBr) 3237, 3084, 2940, 1976, 1601, 1579, 1535, 1407, 1319, 1149, 662 cm⁻¹; SMHR (THIO) calculé pour C₄H₁₁N₂OS: 135.0590, trouvé: 135.05920.

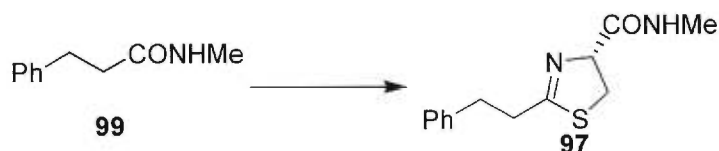
N-Méthyl-3-phénylpropanamide (99)



À une solution de 5.0 g (33 mmol) d'acide 3-phénylpropanoïque dans 83 mL (0.40 M) de CH₂Cl₂ on été additionnés dans l'ordre 0.10 mL (1.3 mmol, 0.040 équiv.) de DMF sec et 3.1 mL (36 mmol; 1.1 équiv.) de chlorure d'oxalyle à 0°C. La solution fut agitée 2 heures à t.p. et portée à reflux pendant 2 heures. À ce mélange ont été ajoutés dans l'ordre 36 mL (66 mmol, 2.0 équiv.) d'une solution 1.9 M de

méthylamine dans CH_2Cl_2 et 9.4 mL g (68 mmol, 2.0 équiv.) de Et_3N à 0°C . La solution fut agitée 2 jours à t.p. pour être ensuite lavée successivement avec une solution aqueuse 10% HCl (v/v) (1 x 100 mL) et une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (1 x 100 mL). La phase organique fut séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par recristallisation (AcOEt / hexane) pour obtenir 3.0 g (55%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. $59\text{-}60^\circ\text{C}$; P.f. (Litt.⁸⁸) $61\text{-}62^\circ\text{C}$; R_f 0.27 (AcOEt); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.22 (m, 2 H, aromatique), 7.18-7.15 (m, 3 H, aromatique), 6.25 (s, 1 H, NH), 2.92 (t, $J = 8.2$ Hz, 2 H, CH_2CO), 2.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 3 H, CH_3NH), 2.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, CH_2Ph); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 140.8, 128.4, 128.2, 128.1, 126.0, 38.1, 31.6, 26.1; IR (CHCl_3) 3302, 3093, 3031, 2943, 1743, 1638, 1553, 1452, 1409, 1157, 743, 697 cm^{-1} ; SMHR (THIO) calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$: 164.10754, trouvé: 164.10680.

(4*R*)-4-Méthylamide-2-(2-phényléthyl)-1, 3-thiazoline (97)



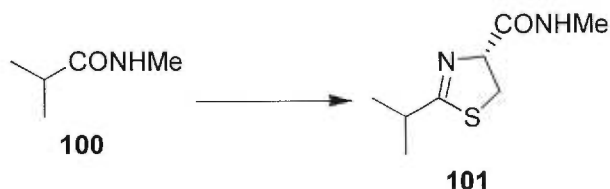
À une solution de 0.16 g (1.0 mmol) de *N*-méthyl-3-phénylpropanamide **99** dans 10 mL (0.10 M) de CH_2Cl_2 ont été additionnés, à -40°C , 0.16 mL (2.0 mmol, 2.0 équiv.) de pyridine et 0.17 mL (1.0 mmol, 1.0 équiv.) de Tf_2O . La solution fut réchauffée lentement pendant 2 heures à 0°C et fut agitée 4 heures à cette température. Le mélange réactionnel a été ensuite refroidi à -30°C et 0.19 g (1.0 mmol, 1.0 équiv.) d'hydrochlorure (2*R*)-*N*-méthyl-2-amino-3-mercaptopropanamide **98** ont été additionnés. La solution a été agitée 1 jours à t.p. et neutralisée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (20 mL). La phase organique a été séparée et la phase aqueuse fut extraite avec CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Les phases organiques ont été combinées, séchées sur Na_2SO_4 , filtré et concentrées sous pression réduite. Ce

concentré a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt) pour obtenir 0.17 g (70%) du produit désiré sous forme d'une huile jaune. R_f 0.31 (AcOEt); $[\alpha]_D$ -37.5 (c 1.02, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 5 H, aromatique), 6.24 (s, 1 H, *NH*), 4.95 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, *CH*), 3.62 (dd, $J = 10.3, 11.4$ Hz, 1 H, *SCHH*), 3.23 (dd, $J = 11.3, 8.4$ Hz, 1 H, *SCHH*), 3.08-2.86 (m, 4 H, PhCH_2CH_2), 2.71 (d, $J = 5.3$ Hz, CH_3NH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 171.6, 139.9, 128.4, 128.6, 126.3, 78.3, 35.9, 35.4, 32.9, 25.9; IR (pure) 3393, 3061, 3026, 2938, 1668, 1621, 1530, 1453, 1409, 1245, 1183, 1095, 1046, 936, 749, 700 cm^{-1} ; SMHR (NBA) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$: 249.10616, trouvé: 249.10530. Analyse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: C, 62.87; H, 6.49; N, 11.28; S, 12.90. Trouvée: C, 62.61; H, 6.60; N, 11.19; S, 12.58.

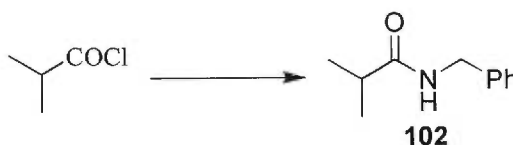
***N*-Méthyl-2-méthylpropanamide (100)**



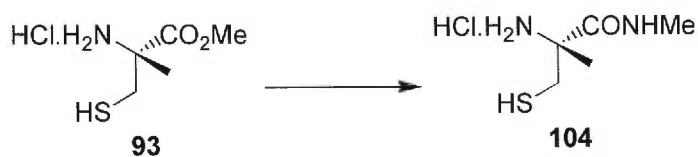
Un mélange de 3,0 g (28 mmol) de chlorure d'isobutyroyle dans 45 mL (84 mmol, 3.0 équiv.) d'une solution 1.9 M de méthylamine dans CH_2Cl_2 fut agité 3 heures à t.p.. La solution fut lavée avec H_2O (1 x 40 mL) et la phase organique fut séchée sur Na_2SO_4 . La solution fut filtrée et concentrée sous pression réduite pour obtenir 1.6 g (43%) sous forme d'une huile brune. Le produit obtenu est identique au produit décrit dans la littérature⁸⁹. R_f 0.29 (100% AcOEt); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.7 (s, 1 H, *NH*), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 2 H, CH_3), 2.35 (septuplet, $J = 6.9$ Hz, 1 H, *CH*), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H, 2 x CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 35.4, 26.1, 19.5; IR (pure) 3305, 3097, 2969, 2876, 1650, 1547, 1469, 1411, 1249, 1161, 1092, 1042, 929, 903, 841 cm^{-1} .

(4*R*)-4-Méthylamide-2-(*i*-propyl)-1, 3-thiazoline (101)

À une solution de 0.16 g (1.0 mmol) de *N*-méthylisobutyramide **100** dans 10 mL (0.10 M) de CH₂Cl₂ ont été additionnés à -40°C 0.24 mL (3.0 mmol, 3.0 équiv.) de pyridine et 0.18 mL (1.1 mmol, 1.1 équiv.) de Tf₂O. La solution fut réchauffée lentement pendant 2 heures à 0°C et fut agitée 4 heures à cette température. Le mélange réactionnel a été ensuite refroidi à -30°C et 0.22 g (1.3 mmol, 1.3 équiv.) d'hydrochlorure (2*R*)-*N*-méthyl-2-amino-3-mercaptopropanamide **98** a été additionné. La solution a été agitée 1 jour à t.p. avant d'être purifiée directement par chromatographie éclair sur gel de silice (4% MeOH/ CH₂Cl₂) pour obtenir 0.080 g (43%) du produit désiré sous forme d'une huile jaune. *R_f* 0.33 (AcOEt); [α]_D -6.84 (*c* 0.897, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (s, 1 H, NH), 4.92 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H, CHCO), 3.58 (dd, *J* = 11.3, 9.9 Hz, 1 H, SCHH), 3.46 58 (dd, *J* = 11.3, 8.9 Hz, 1 H, SCHH), 2.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 3 H, NHCH₃), 2.82-2.75 (m, 1 H, (CH₃)₂CH), 1.22-1.20 (m, 6 H, (CH₃)₂CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 181.0, 171.9, 78.5, 35.1, 33.9, 25.9, 2.0, 20.9; IR (pure) 3335, 2968, 2935, 2873, 1664, 1619, 1531, 1465, 1409, 1249, 1200, 1156, 1025, 955, 878 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₈H₁₅N₂OS: 187.09052, trouvé: 187.09030.

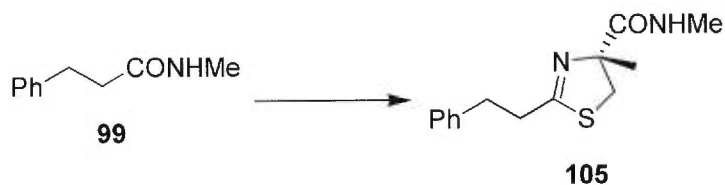
***N*-Benzyl-2-méthylpropanamide (102)**

À une solution de 1.0 g (9.5 mmol) de chlorure d'isobutyryloyle dans 9.5 mL (0.10 M) de CH₂Cl₂ ont été additionnés 2.1 mL (19 mmol, 2.0 équiv.) de benzylamine à 0°C. La solution fut agitée 1 nuit à t.p. pour être ensuite lavée successivement avec une solution aqueuse 10% HCl (v/v) (1 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1 x 20 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par recristallisation (hexane) pour obtenir 1.2 g (73%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 73°C; P.f. (Litt.⁹⁰) 75°C; Rf 0.25 (25% AcOEt/Hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-6.22 (m, 5 H, aromatique), 6.31 (s, 1 H, NH), 4.36 (d, J = 5.8 Hz, 2 H, PhCH₂), 2.39 (septuplet, J = 6.9 Hz, CH), 1.48 (s, 3 H, CH₃), 1.13 (s, 3 H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 176.9, 138.5, 128.5, 127.5, 127.2, 43.2, 35.4, 19.5; IR (CHCl₃) 3288, 3067, 3030, 2970, 2930, 2873, 2781, 1640, 1546, 1455, 1472, 1238, 1102, 996, 909, 744, 695 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₁H₁₆NO: 178.12318, trouvé: 178.12290. Analyse calculée pour C₁₁H₁₅NO: C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90. Trouvée: C, 74.42; H, 8.86; N, 7.87.

Hydrochlorure de (2*R*)-*N*-méthyl-2-amino-2-méthyl-3-mercaptopropanamide (104)

Une solution de 2.9 g (16 mmol) de (2*R*)-2-amino-2-méthyl-3-mercaptopropanoate de méthyle **93** dans 50 mL d'une solution aqueuse 40% méthylamine fut agitée 1 nuit à t.p. pour être ensuite concentrée sous pression réduite. Le concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (10% MeOH/ 5% Et₃N/ CH₂Cl₂) et le composé huileux résultant fut acidifié avec une solution HCl/ MeOH. La solution fut évaporée et la pâte résultante fut recristallisée (MeOH/ Et₂O) pour obtenir 2.0 g (68%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 220°C (décomposition); $[\alpha]_D +5.92$ (*c* 1.21, MeOH); RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 3.43 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, CHH), 3.27 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, CHH), 2.77 (s, 3 H, NHCH₃), 1.65 (s, 3 H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) δ 171.1, 60.8, 45.6, 27.0, 21.8 ; IR (KBr) 3417, 3251, 3072, 2950, 1641, 1560, 1504, 1398, 1244, 1159, 848 cm⁻¹; SMHR (FAB) calculé pour C₅H₁₃N₂OS: 149.07486, trouvé: 149.07560.

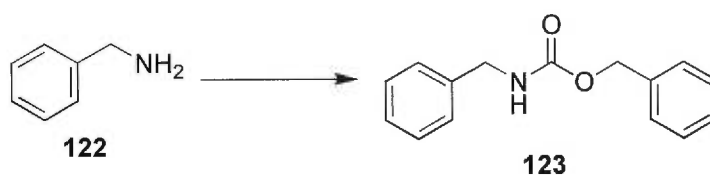
(4*R*)-4-Méthylamide-2-(2-phényléthyl)-4-méthyl-1, 3-thiazoline (105)



À une solution de 0.16 g (1.0 mmol) de *N*-méthyl-3-phénylpropanamide **99** dans 10 mL (0.10 M) de CH₂Cl₂ ont été additionnés à -40°C 0.16 mL (2.0 mmol, 2.0 équiv.) de pyridine et 0.17 mL (1.0 mmol, 1.0 équiv.) de Tf₂O. La solution fut réchauffée lentement pendant 2 heures jusqu'à 0°C et fut agitée 4 heures à cette température. Le mélange réactionnel fut ensuite refroidi à -30°C et 0.19 g (1.0 mmol, 1.0 équiv.) d'hydrochlorure (2*R*)-*N*-méthyl-2-amino-2-méthyl-3-mercaptopropanamide **104** ont été additionnés. La solution fut agitée 1 jour à t.p. et fut neutralisée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (20 mL). La phase organique fut séparée et la phase aqueuse extraite avec CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Les phases organiques furent combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice

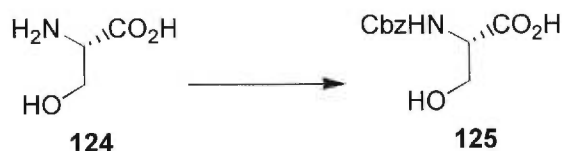
(60% AcOEt/ 5% Et₃N/ hexane) pour obtenir 0.12 g (47%) du produit désiré sous forme d'une huile jaune. R_f 0.47 (AcOEt); $[\alpha]_D$ -109 (c 0.777, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.19 (m, 5 H, aromatique), 6.30 (s, 1 H, NH), 3.61 (d, J = 11.5 Hz, 1 H, SCHH), 3.23 (d, J = 11.5, 1 H, SCHH), 3.05-2.75 (m, 4 H, PhCH₂CH₂), 2.69 (d, J = 5.0 Hz, CH₃NH), 1.42 (s, 3 H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 139.9, 128.3, 126.2, 84.4, 42.0, 35.5, 33.0, 25.9, 24.7; IR (pure) 3398, 3026, 2928, 1671, 1526, 1453, 1410, 1192, 1071, 1030, 939, 749, 699, 439 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₄H₁₉N₂OS: 263.12180, trouvé: 263.12110.

N-(Benzyloxycarbonyl) benzylamine (**123**)



À une solution de 1.0 mL (9.0 mmol) de benzylamine **122** dans 40 mL (0.23 M) de CH₂Cl₂ ont été additionnés à 0°C 4.4 mL (25 mmol, 2.7 équiv.) de diisopropyléthylamine et 2.8 mL (12 mmol, 1.3 équiv.) de chlorure de benzoyle. La solution a été agitée pendant 2 jours à t.p. et lavée avec H₂O (2 x 40 mL). La phase organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Ce concentré a été recristallisé (hexane) pour obtenir 0.76 g (35%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 60-61°C; P.f. (Litt.⁹¹) 61°C; R_f 0.80 (50% AcOEt/ hexane); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41-7.25 (m, 5 H, aromatique), 5.15 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5.11 (s, 1 H, NH), 4.39 (d, J = 5.9 Hz, 2 H, NHCH₂Ph); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.3, 138.3, 136.4, 128.6, 128.4, 128.0, 127.4, 66.7, 45.0; IR (CHCl₃) 3327, 3033, 2948, 2892, 1689, 1535, 1455, 1361, 1259, 1141, 1081, 1046, 971, 910, 748, 697 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₅H₁₆NO₂: 242.11810, trouvé: 242.11720. Analyse calculée pour C₁₅H₁₅NO₂: C, 74.67; H, 6.26; N, 5.80. Trouvée: C, 74.87; H, 6.43; N, 5.84.

Acide (2*S*)-2-(*N*-(benzyloxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoïque (125)



À une solution de 5.1 g (48 mmol) d'acide (2*S*)-2-amino-3-hydroxypropanoïque **124** dans 118 mL (0.40 M) d'une solution aqueuse 10% K₂CO₃ ont été additionnés dans l'ordre 60 mL (0.80 M) de dioxane et 8.2 mL (57 mmol, 1.2 équiv.) de chlorure de benzoyle. La solution fut agitée 1 nuit à t.p. et lavée avec Et₂O (2 x 100 mL). La phase aqueuse fut ensuite acidifiée à pH acide avec une solution aqueuse 10% HCl (v/v) et extraite avec AcOEt (2 x 200 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par recristallisation (AcOEt/ Hexane) pour obtenir 9.6 g (84%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 114°C; P.f. (Litt.^{92a}) 115°C R_f 0.22 (5% MeOH/ 5% AcOH/ CH₂Cl₂); [α]_D -4.39 (*c* 1.37, DMSO); Litt.^{92b} [α]_D -4.8 (*c* 7, AcOH); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37-7.31 (m, 5 H, aromatique), 5.05 (s, 2 H, PhCH₂), 4.05 (dt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1 H, CH), 3.68 (d, J = 9 Hz, 2 H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.2, 157.1, 138.0, 129.4, 128.9, 128.8, 66.5, 62.4, 57.7; IR (pure) 3314, 3015, 2944, 1746, 1689, 1535, 1248, 1060, 1029, 749, 730, 697 cm⁻¹; SMHR (NAB) calculé pour C₁₁H₁₄NO₅: 240.08720, trouvé: 240.08820. Analyse calculée pour C₁₁H₁₃NO₅: C, 55.23; H, 5.48; N, 5.85. Trouvée: C, 55.06; H, 5.61; N, 5.86.

(2S)-2-(N-(Benzyloxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoate de méthyle (126)

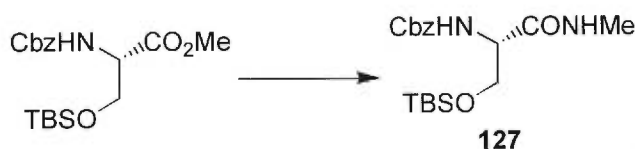
À une solution de 0.98 g (4.0 mmol) d'acide (2S)-2-(N-(benzyloxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoïque **125** dans 14 mL (0.30 M) de benzène ont été additionnés dans l'ordre 0.85 mL (20 mmol; 5.0 équiv.) de MeOH et 0.0071g (0.040 mmol, 0.010 équiv.) d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate. La solution fut portée à reflux pendant 1 nuit en récupérant l'eau formé à l'aide d'un montage Dean-Stark. La phase organique fut lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (10 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (10 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Finalement ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (50% AcOEt/ hexane) pour obtenir 0.85 g (82%) du produit désiré sous forme d'huile incolore. R_f 0.40 (50% AcOEt/ 5% AcOH/ Hexane); $[\alpha]_D +6.61$ (c 1.73, CHCl₃); Litt.⁹³ $[\alpha]_D +12$ (c 1, MeOH); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.39-7.30 (m, 5 H, aromatique), 5.04 (s, 2 H, PhCH₂), 4.97 (t, J = 6.0 Hz, 1 H, OH), 4.15 (dt, J = 8.0, 5.3 Hz, 1 H, CH), 3.66-3.63 (m, 2 H, CH₂), 3.63 (s, 3 H, CO₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.3, 157.1, 137.9, 129.4, 128.9, 128.8, 66.6, 62.2, 57.7, 52.9; IR (pure) 3397, 3036, 2955, 1721, 1528, 1455, 1344, 1216, 1063, 739, 698 cm⁻¹; SMHR (NAB) calculé pour C₁₂H₁₆NO₅: 254.10284, trouvé: 254.10400. Analyse calculée pour C₁₂H₁₅NO₅: C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53. Trouvée: C, 56.88; H, 5.88; N, 5.60.

(2*S*)-2-(*N*-(Benzyloxycarbonyl)amino)-3-(*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl)oxy)propanoate de méthyle (127**)**



À une solution de 0.68 g (2.7 mmol) de (2*S*)-2-(*N*-(benzyloxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoate de méthyle **126** dans 14 mL de DMF (0.20 M) ont été additionnés dans l'ordre 0.22 g (3.2 mmol, 1.2 équiv.) d'imidazole, 0.69 g (4.6 mmol, 1.7 équiv.) de TBSCl. La solution fut agitée pendant 16 heures à t.p. pour être ensuite diluée avec 200 mL Et₂O. La phase organique fut lavée successivement avec H₂O (3 x 100 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 100 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (25 % AcOEt/ Hexane) pour obtenir 0.73 g (73 %) du produit désiré sous forme d'une huile incolore. R_f 0.46 (25% AcOEt/ Hexane); $[\alpha]_D +19.5$ (c 1.84, CHCl₃); Litt.⁹⁴ $[\alpha]_D +18.6$ (c 2.27, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39-7.26 (m, 5 H, aromatique), 5.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, *NH*), 5.13 (dd, $J = 15.7, 12.3$ Hz, 2 H, PhCH₂), 4.44 (dt, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1 H, *CH*), 4.07 (dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz, 1 H, *CHH*), 3.85 (dd, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 1 H, *CHH*), 3.74 (s, 3 H, CO₂CH₃), 0.86 (s, 9 H, (CH₃)₃CSi), 0.03 (s, 3 H, CH₃Si), 0.01 (s, 3 H, CH₃Si); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.8, 155.8, 136.2, 128.4, 128.0, 66.9, 63.5, 55.9, 52.2, 25.6, 18.0, -5.7, -5.8; IR (pure) 3344, 3350, 2954, 1728, 1506, 1344, 1256, 1206, 1114, 1066, 836, 778 cm⁻¹; SMHR (NAB) calculé pour C₁₈H₃₀NO₅Si: 368.18933, trouvé: 368.18760. Analyse calculée pour C₁₈H₂₉NO₅Si: C, 58.83; H, 7.95; N, 3.81. Trouvée: C, 58.92; H, 8.01; N, 3.90.

(2*S*)-*N*-Méthyl-2-(*N*-(benzyloxycarbonyl)amino)-3-(*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl) oxy)propanamide (127)



À une solution de 0.63 g (1.7 mmol) de (2*S*)-2-(*N*-(benzyloxycarbonyl)amino)-3-(*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl)oxy)propanoate de méthyle dans 6.0 mL (0.30 M) de MeOH fut ajouté 6.0 mL (12 mmol, 7.0 équiv.) d'une solution 2.0 M de méthylamine dans du méthanol. La solution a réagi pendant 1 nuit à t.p. et fut concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (50% AcOEt/ Hexane) pour obtenir 0.60 g (95%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 73-74°C; R_f 0.33 (50% AcOEt/ Hexane); $[\alpha]_D +10.5$ (c 1.76, MeOH); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, *NH*) 7.38-7.28 (m, 5 H, aromatique), 7.2 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, *NH*), 5.02 (dd, $J = 21.5, 12.6$ Hz, 2 H, PhCH_2), 4.07 (dt, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1 H, *CH*), 3.74 (dd, $J = 10.0, 5.8$ Hz, 1 H, *CHH*), 3.64 (dd, $J = 10.0, 6.6$ Hz, 1 H, *CHH*), 2.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 3 H, CONHCH_3), 0.82 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.00 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.6, 155.9, 136.0, 128.4, 128.2, 128.1, 67.0, 63.1, 55.7, 26.1, 25.0, 17.9, -5.6, -5.8; IR (CHCl_3) 3301, 2928, 2856, 1695, 1653, 1542, 1409, 1252, 1106, 838, 778, 697 cm^{-1} ; SMHR (NAB) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: 367.20532, trouvé: 367.20410. Analyse calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: C, 58.99; H, 8.25; N, 7.64. Trouvée: C, 58.83; H, 8.57; N, 7.74.

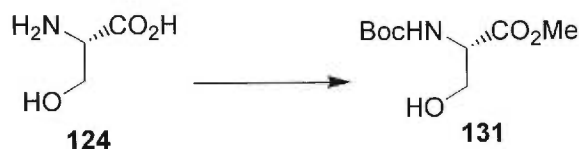
(4*R*)-1-(*N*-(Benzyloxycarbonyl))-2, 2-diméthyl-1, 3-oxazolidine-4-méthylamide (129)



À une solution de 1.0 g (4.0 mmol) d'acide (*2S*)-2-(*N*-(benzyloxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoïque **125** dans 14 mL (0.30 M) de benzène ont été additionnés dans l'ordre 1.3 mL (10 mmol, 2.5 équiv.) de 2,2-diméthoxypropane et 7.0 mg (0.040 mmol, 0.010 équiv.) d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate. La solution fut portée à reflux pendant 1 nuit en récupérant l'eau formé à l'aide d'un Dean-Stark. La solution fut ensuite lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (1 x 10 mL), une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 10 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux fut alors dissous dans 50 mL (100 mmol, 25 équiv.) d'une solution 2.0 M de méthylamine dans MeOH. La solution fut agitée pendant une nuit à t.p. et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (50% AcOEt/ Hexane) pour obtenir 0.65 g (70%) du produit désiré (mélange de conformère) sous forme d'une huile incolore. *R_f* 0.12 (50% AcOEt/ Hexane); [α]_D -53.5 (*c* 1.23, MeOH); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ conformère majeur 7.88 (s, 1 H, *NH*), 7.37-7.26 (m, 5 H, aromatique), 5.07 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, Ph*CHH*), 4.94 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H, Ph*CHH*), 4.31 (dd, *J* = 7.0, 3.2 Hz, 1 H, *CH*), 4.11 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1 H, *CHH*), 3.83 (dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1 H, *CHH*), 2.56 (s, 3 H, NH*CH*₃), 1.57 (s, 3 H, *CH*₃), 1.45 (s, 3 H, *CH*₃), conformère mineur 7.88 (s, 1 H, *NH*), 7.37-7.26 (m, 5 H, aromatique), 5.10-5.04 (m, 2 H, Ph*CHH*), 4.32-4.28 (m, 1 H, *CH*), 4.14-4.08 (m, 1 H, *CHH*), 3.83 (dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1 H, *CHH*), 2.57 (s, 3 H, NH*CH*₃), 1.54 (s, 3 H, *CH*₃), 1.40 (s, 3 H, *CH*₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.5, 154.8, 153.8, 137.7, 137.5, 129.6, 129.4, 129.2, 128.8, 96.6, 96.2, 68.8, 68.3, 68.0, 67.8, 67.0, 62.0, 61.3, 54.9, 26.8,

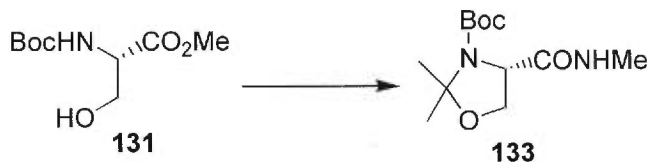
26.6, 25.6, 25.3, 24.5; IR (CHCl₃) 33.16, 3093, 2990, 2943, 2886, 1710, 1666, 1558, 1410, 1348, 1254, 1163, 1097, 839, 766, 697 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₅H₂₁N₂O₄: 293.15015, trouvé: 293.14910. Analyse calculée pour C₁₅H₂₀N₂O₄: C, 61.63; H, 6.89; N, 9.58. Trouvée: C, 61.46; H, 6.96; N, 9.53.

(2S)-2-(N-(*t*-Butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoate de méthyle (131)



À une solution de 2.5 g (11 mmol) d'acide (2S)-2-(N-(*t*-Butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoïque **124** dans 50 mL (0.20 M) de benzène ont été additionnés dans l'ordre 1.6 mL (11 mmol; 1.0 équiv.) de DBU, 0.82 mL (13 mmol, 1.2 équiv.) de MeI à 0°C. La solution fut portée à reflux pendant 2 heures (formation d'un solide) pour être ensuite filtrée. Le filtrat fut lavée successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1.0 N (1 x 30 mL), une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (30 mL), H₂O (1 x 30 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (1 x 30 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour obtenir 1.7 g (61%) du produit désiré sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.27 (50% AcOEt/ Hexane); [α]_D +10.4 (*c* 1.32, CHCl₃); Litt.⁹⁵ [α]_D +9.4 (*c* 3.1, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, *NH*), 4.31 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, *CH*), 3.92-3.89 (m, 1 H, *CHH*), 3.81 (dd, *J* = 11.2, 3.5 Hz, *CHH*), 3.72 (s, 3 H, CO₂CH₃), 1.40 (s, 9 H, (CH₃)₃CO); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 155.7, 80.1, 63.0, 55.5, 52.4, 28.1; IR (pure) 3396, 2980, 1707, 1513, 1368, 1164, 1061 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₉H₁₈NO₅: 220.11850, trouvé: 220.11920. Analyse calculée pour C₉H₁₇NO₅: C, 49.30; H, 7.81; N, 6.39. Trouvée: C, 49.21; H, 7.64; N, 6.34.

(4S)-1-(N-(*t*-butoxycarbonyl))-2, 2-diméthyl-1, 3-oxazolidine-4-méthylamide (133)



À une solution de 0.62 g (2.4 mmol) de (2*S*)-2-(*N*-(*t*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoate de méthyle **131** dans 8.0 mL (0.30 M) d'acétone ont été additionnés dans l'ordre 0.010 g (0.056 mmol, 0.023 équiv.) d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate et 3.0 mL (24 mmol, 10 équiv.) de 2,2-diméthoxypropane. La solution fut agitée 1 nuit pour être ensuite concentrée. Le résidu huileux fut alors dissous dans 15 mL (30 mmol, 13 équiv.) d'une solution 2.0 M de méthylamine dans MeOH. La solution fut agitée pendant 1 nuit à t.p. et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (50% AcOEt/ Hexane) pour obtenir 0.27 g (38%) du produit désiré (mélange de conformères) sous forme d'un solide blanc. P.f. 115°C; R_f 0.19 (50% AcOEt/ Hexane); $[\alpha]_D$ -58.3 (c 2.24, MeOH); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, NH), 7.72 (s, 1 H, NH conformère mineur), 4.18-4.03 (m, 2 H, CH et CHH), 3.79-3.70 (m, 1 H, CHH), 2.60-2.59 (m, 3 H, CONHCH $_3$), 1.52 (s, 3 H, CH $_3$), 1.41 (s, 3 H, CH $_3$), 1.30 (s, 9 H, (CH $_3$) $_3$ CO); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 173.8, 173.7, 154.1, 153.2, 96.1, 82.3, 81.5, 67.9, 67.6, 61.6, 30.7, 28.6, 27.7, 26.6, 26.5, 25.4, 25.2, 24.5; IR (CHCl $_3$) 3530, 3316, 3098, 2980, 2938, 2882, 2482, 1668, 1562, 1478, 1393, 1257, 1171, 1098, 1059, 849, 757 cm^{-1} ; SMHR (NBA) calculé pour C $_{12}$ H $_{23}$ N $_2$ O $_4$: 259.16577, trouvé: 259.16510. Analyse calculée pour C $_{12}$ H $_{22}$ N $_2$ O $_4$: C, 55.79; H, 8.58; N, 10.84. Trouvée: C, 55.76; H, 8.90; N, 10.72.

(2*S*)-2-(*N*-(*t*-Butoxycarbonyl)amino)-3-(*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl)oxy)propanoate de méthyle (134)

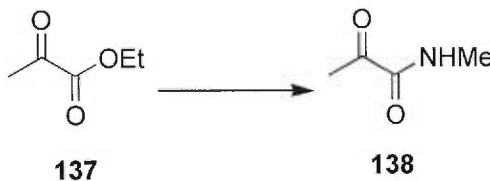


À une solution de 0.53 g (2.1 mmol) de (2*S*)-2-(*N*-(*t*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoate de méthyle **131** dans 10 mL (0.20 M) de DMF ont été additionné dans l'ordre 0.41 g (6.0 mmol, 2.8 équiv.) d'imidazole, 0.55 g (3.6 mmol, 1.7 équiv.) de TBSCl. La solution fut agitée pendant 16 heures à t.p. pour ensuite être diluée avec 200 mL Et₂O. La phase organique fut lavée successivement avec une solution aqueuse (3 x 80 mL) et une solution aqueuse de NaCl saturée (1 x 80 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour obtenir 0.74 g (96%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore. *R*_f 0.70 (50% AcOEt/ Hexane); [α]_D +20.1 (*c* 1.21, CHCl₃); Litt.⁹⁶ [α]_D +21.6 (*c* 1.39, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, *NH*), 4.33 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1 H, *CH*), 4.03-3.99 (m, 1 H, *CHH*), 3.81-3.77 (m, 1 H, *CHH*), 3.71 (s, 3 H, CO₂CH₃), 1.41 (s, 9 H, (CH₃)₃CO), 0.83 (s, 9 H, (CH₃)₃CSi), 0.01 (s, 3 H, CH₃Si), -0.01 (s, 3 H, CH₃Si); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 155.3, 79.7, 63.6, 55.4, 52.1, 28.2, 25.5, 18.0; IR (pure) 3449, 3376, 2955, 2858, 1752, 1720, 1499, 1366, 1255, 1166, 1114, 1063, 835, 778 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₅H₃₂NO₅Si: 334.20499, trouvé: 334.20610. Analyse calculée pour C₁₅H₃₁NO₅Si: C, 54.02; H, 9.37; N, 4.20. Trouvée: C, 54.00; H, 9.40; N, 4.21.

(2*S*)-*N*-Méthyl-2-(*N*-(*t*-butoxycarbonyl)amino)-3-(*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl)oxy)propanamide (135)



À une solution de 0.64 g (1.8 mmol) de (2*S*)-2-(*N*-(*t*-butoxycarbonyl)amino)-3-(*O*-(*t*-butyldiméthylsilyl)oxy)propanoate de méthyle **134** dans 6.0 mL (0.30 M) de MeOH ont été additionnés 6.0 mL (30 mmol, 17 équiv.) d'une solution 2.0 M de méthylamine dans MeOH. La solution fut agitée pendant 1 nuit à t.p. et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (30% AcOEt/ Hexane) pour obtenir 0.60 g (93%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 60°C; R_f 0.55 (50% AcOEt/ Hexane); $[\alpha]_D +15.5$ (c 3.03, MeOH); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, *NH*), 6.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, *NH*), 4.01 (dd, $J = 14.3, 5.8$ Hz, 1 H, *CH*), 3.71 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1 H, *CHH*), 3.62 (dd, $J = 10.0, 6.4$ Hz, 1 H, *CHH*), 2.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 3 H, CONHCH₃), 1.37 (s, 9 H, (CH₃)₃CO), 0.83 (s, 9 H, (CH₃)₃CSi), 0.00 (s, 6 H, (CH₃)₂Si); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 171.2, 156.1, 79.1, 64.5, 57.7, 29.2, 26.7, 26.4, 18.9, -4.4, -4.5; IR (CHCl₃) 3328, 2930, 2858, 1660, 1501, 1391, 1366, 1252, 1170, 1115, 837, 778 cm^{-1} ; SMHR (FAB) calculé pour C₁₅H₃₃N₂O₄Si: 333.22095, trouvé: 333.22190. Analyse calculée pour C₁₅H₃₂N₂O₄Si: C, 54.18; H, 9.70; N, 8.42. Trouvée: C, 54.02; H, 10.14; N, 8.33.

***N*-Méthyl-2-oxopropanamide (138)**

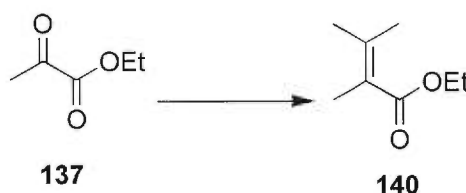
À une solution de 1.9 mL (17 mmol) de pyruvate d'éthyle **137** dans 1.0 mL H₂O ont été additionnés 24 mL (309 mmol, 18 équiv.) d'une solution 40% méthylamine dans H₂O. La solution fut agitée 2 heures et extraite avec Et₂O (2 x 25 mL). La phase organique a été séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (50% AcOEt/ hexane) pour obtenir 0.65 g (38%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc volatil. P.f. 38⁰C; R_f 0.28 (AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, 1 H, NH), 2.83 (d, J = 5.2 Hz), 2.42 (s, 3 H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 196.9, 160.7, 25.7, 24.3; IR (CHCl₃) 3337, 2954, 1721, 1679, 1534, 1411, 1354, 1281, 1181, 1032 947, 744 cm⁻¹; SMHR (THIO) calculé pour C₄H₈NO₂:102.05550, trouvé: 102.05510.

Bromure de triphénylisopropylphosphonium

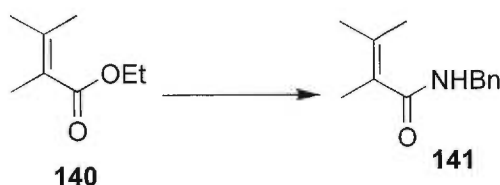
Une solution de 6.6 g (25 mmol) de PPh₃ dans 4.1 mL (25 mmol, 1.0 équiv.) de bromure d'*i*-propyle fut chauffée à 150°C dans un tube scellé pendant 1 journée. Le solide blanc résultant fut recristallisé (EtOH/ Et₂O) pour obtenir 5.3 g (50%) du composé désiré. Le produit obtenu est identique au produit décrit dans la littérature⁸². P.f. 238°C; P.f. (Litt.) 239°C RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93-

7.86 (m, 9 H, aromatique), 7.79-7.73 (m, 6 H, aromatique), 4.40 (septuplet, $J = 6.9$ Hz, 1 H, CH), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3).

2, 3-Diméthyl-but-2-énoate d'éthyle (140)



À une solution de 0.39 g (1.0 mmol, 1.0 équiv.) de bromure triphénylisopropylphosphonium dans 10 mL (0.10 M) de THF a été additionné 0.53 mL (1.0 mmol, 1.0 équiv.) d'une solution 1.9 M de *n*-BuLi dans l'hexane à -78°C . La suspension brune résultante fut agitée 1 nuit à t.p et 0.11 mL (1.0 mmol, 1.0 équiv.) de pyruvate d'éthyle **137** ont été additionnés à -78°C . La suspension blanche fut agitée 1 jour et neutralisée avec H_2O (30 mL). La phase aqueuse fut extraite avec Et_2O (1 x 50 mL) et la phase organique a été séchée sur Na_2SO_4 , filtrée, concentrée sous pression réduite. Ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (CH_2Cl_2) pour obtenir 0.67 g (94%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore volatile. R_f 0.45 (CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH_2), 1.99 (s, 3 H, CCH_3), 1.84 (s, 3 H, CCH_3), 1.79 (s, 3 H, CCH_3), 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 142.6, 122.4, 49.9, 22.7, 22.2, 15.5, 14.2; IR (pure) 2982, 2933, 2255, 1713, 1640, 1447, 1374, 1278, 1216, 1100, 1028, 917, 863, 769, 734 cm^{-1} .

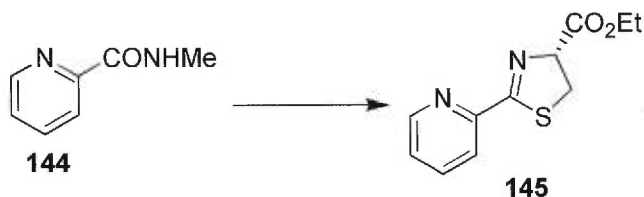
***N*-Benzyl-2, 3-diméthyl-but-2-énamide (141)**

À une solution de 0.11 mL (1.1 mmol, 1.1 équiv.) de AlMe_3 dans 10 mL (0.1 M) de benzène a été additionné 0.12 mL (1.1 mmol, 1.1 équiv.) de benzylamine à 0°C. La solution fut agitée 45 minutes à t.p. et 0.14 g (1.0 mmol) de 2, 3-diméthyl-but-2-énoate d'éthyle **140** dissous dans 1.0 mL de benzène ont été additionné lentement à 0°C. La solution fut agitée 1 nuit à reflux pour être diluée dans AcOEt (10 mL). La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse 10% HCl (v/v) (1 x 10 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (40% AcOEt/hexane) pour obtenir 0.12 g (65%) du produit désiré sous forme d'une huile incolore. R_f 0.32 (50% AcOEt/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.25 (m, 5 H, aromatique), 5.90 (s, 1 H, NH), 4.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 1.81 (s, 3 H, CCH_3), 1.76 (s, 3 H, CCH_3), 1.66 (s, 3 H, CCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 138.3, 132.4, 128.5, 127.7, 127.3, 126.8, 43.4, 21.9, 19.9, 16.0; IR (pure) 3277, 3036, 2990, 2917, 1628, 1531, 1312, 1239, 1142, 1079, 1027, 910, 728, 697 cm^{-1} ; SMHR (NBA) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$: 204.13884, trouvé: 204.13830. Analyse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 76.81; H, 8.42; N, 6.89. Trouvée: C, 76.58; H, 8.65; N, 6.90.

2-*N*-Méthyl picolinamide (144)

À une solution de 3.0 g (24 mmol) d'acide picolinique **143** dans 90 mL (0.30 M) de CH_2Cl_2 ont été additionnés dans l'ordre 0.30 mL (4.0 mmol, 0.080 équiv.) de DMF sec, 4.2 mL (48 mmol; 2.0 équiv.) de chlorure d'oxalyle à 0°C. La solution a réagit 1 heure à t.p. et fut portée à reflux pendant 2 heures. À ce mélange ont été additionnés 30 mL (64 mmol, 4.0 équiv.) d'une solution 1.9 M de méthylamine dans CH_2Cl_2 à 0°C. La solution a réagi 2 heures à t.p. avant d'être ensuite lavée successivement avec une solution aqueuse 10% HCl (v/v) (1 x 100 mL) et une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (1 x 100 mL). La phase organique fut séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (30% AcOEt/ 5% Et_3N / Hexane) pour obtenir 3.01 g (92%) du produit désiré sous forme d'une huile jaune. Le produit obtenu est identique au produit décrit dans la littérature⁹⁷. R_f 0.55 (50% AcOEt/ Hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, aromatique), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, aromatique), 8.00 (s, 1 H, NH), 7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, aromatique), 7.28 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H, aromatique), 2.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H, CONHCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 149.8, 147.8, 137.1, 125.8, 121.8, 25.8; IR (pure) 3520, 3371, 3057, 2938, 1674, 1527, 1465, 1434, 1398, 1287, 1245, 1088, 1044, 996, 821, 750, 694 cm^{-1} ; SMHR (NBA) calculé pour $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$: 137.07149, trouvé: 137.07180. Analyse calculée pour $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$: C, 61.77; H, 5.92; N, 20.58. Trouvée: C, 61.52; H, 6.09; N, 20.20.

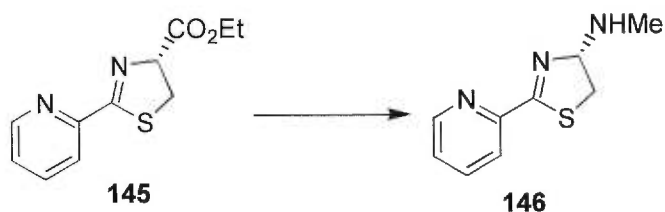
(4R)-2-Pyridine-1, 3-thiazoline-4-carboxylate d'éthyle (145)



À une solution de 0.14 g (1.0 mmol) de 2-N-méthyl picolinamide **144** dans 10 mL (0.10 M) de CH_2Cl_2 ont été additionnés, à -40°C, 0.16 mL (2.0 mmol, 2.0 équiv.) de pyridine ainsi que 0.17 mL (1.0 mmol, 1.0 équiv.) de Tf_2O . La solution fut

réchauffée lentement pendant 2 heures à 0°C et fut agitée 4 heures à cette température. Le mélange réactionnel a été ensuite refroidi à -30°C et 0.19 g (1.0 mmol, 1.0 équiv.) d'hydrochlorure (2*R*)-2-amino-3-mercaptopropanoate d'éthyle ont été additionnés. La solution fut agitée 3 jours à t.p. et fut neutralisée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (20 mL). La phase organique fut séparée et la phase aqueuse fut extraite avec CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Les phases organiques furent combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Ce concentré a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (40% AcOEt/ 5% Et₃N/ hexane) pour obtenir 0.16 g (63%) du produit désiré sous forme d'une huile jaune. *R_f* 0.32 (50% AcOEt/ hexane); [α]_D 0 (épimérisation) (*c* 0.84, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, aromatique), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, aromatique), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, aromatique), 7.40-7.26 (m, 1 H, aromatique), 5.34 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H, CHCO₂), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CO₂CH₂), 3.64 (dd, *J* = 11.4, 9.7 Hz, 1 H, CHH), 3.60 (dd, *J* = 11.4, 9.7 Hz, 1 H, CHH), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 170.5, 150.4, 149.2, 136.4, 124.7, 121.9, 78.8, 61.7, 34.2, 14.0; IR (pure) 3056, 2982, 2938, 1738, 1603, 1466, 1437, 1370, 1188, 1047, 997, 963, 857, 789, 743, 709 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₁H₁₃N₂O₂S: 237.06978, trouvé: 237.06920. Analyse calculée pour C₁₁H₁₂N₂O₂S: C, 55.92; H, 5.12; N, 11.86; S, 13.57. Trouvée: C, 55.59; H, 5.06; N, 11.86; S, 13.44.

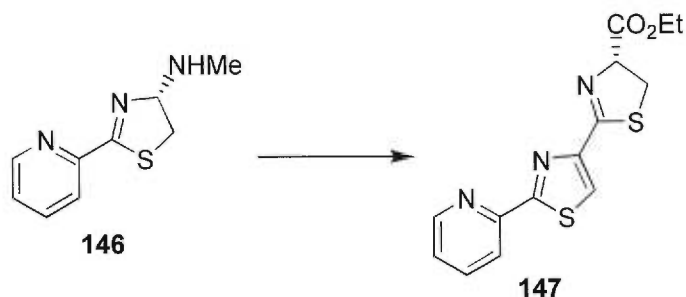
(4*R*)-4-Méthylamide-2-pyridine-1, 3-thiazoline (146)



À une solution de 0.36 g (1.5 mmol) de (4*R*)-4-éthylcarboxylate-2-pyridine-1, 3-thiazoline **145** dans 6.0 mL (0.25 M) de MeOH ont été additionnés 6.0 mL (30 mmol, 20 équiv.) d'une solution 2.0 M de méthylamine dans MeOH. La solution fut

agitée pendant 1 nuit à t.p. et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt) pour obtenir 0.30 g (90%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 115-116°C; R_f 0.19 (AcOEt); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, aromatique), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, aromatique), 7.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, aromatique), 7.41-7.26 (m, 1 H, aromatique), 6.79 (s, 1 H, NH), 5.24 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H, CHCO_2), 3.70 (dd, $J = 11.5, 10.1$ Hz, 1 H, CHH), 3.60 (dd, $J = 11.5, 10.1$ Hz, 1 H, CHH), 2.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H, NHCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 171.6, 149.4, 136.5, 125.8, 121.5, 79.7, 34.5, 26.0; IR (CHCl_3) 3500, 3331, 3056, 1005, 2940, 1661, 1531, 1466, 1437, 1408, 1245, 1154, 1050, 996, 955, 789, 743, 711, 618 cm^{-1} ; SMHR (FAB^+) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}$: 222.07011, trouvé: 222.07050. Analyse calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$: C, 54.28; H, 5.01; N, 18.99; S, 14.49. Trouvée: C, 54.11; H, 5.07; N, 18.86; S, 14.66.

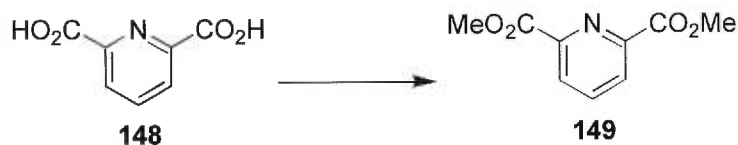
(4R)-2-(4-(2-Pyridinethiazolyl))-1, 3-thiazoline-4-carboxylate d'éthyle(147)



À une solution de 0.11 g (0.50 mmol) de (4R)-4-méthylamide-2-pyridine-1, 3-thiazoline **146** dans 5.0 mL (0.10 M) de CH_2Cl_2 ont été additionnés, à -40°C , 0.080 mL (1.0 mmol, 2.0 équiv.) de pyridine et 0.085 mL (0.50 mmol, 1.0 équiv.) de Tf_2O . La solution fut réchauffée lentement pendant 2 heures à 0°C et fut agitée 4 heures à cette température. Le mélange réactionnel a été ensuite refroidi à -30°C et 0.090 g (0.5 mmol, 1.0 équiv.) d'hydrochlorure (2R)-2-amino-3-mercaptopropanoate d'éthyle a été additionné. La solution fut agitée 6 heures et fut purifiée directement par

chromatographie éclair sur gel de silice (30% AcOEt/ 5% Et₃N/ hexane) pour obtenir 0.054 g (33%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 120-121°C; R_f 0.46 (80% AcOEt/ hexane); [α]_D 0 (épimérisation) (c 1.06, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1 H, aromatique), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, aromatique), 8.16 (s, 1 H, CH=CR), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1 H, aromatique), 7.35-7.26 (m, 1 H, aromatique), 5.29 (t, J = 9.3 Hz, 1 H, CHCO₂), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, CO₂CH₂), 3.70 (dd, J = 11.0, 9.0 Hz, 1 H, CHH), 3.64 (dd, J = 11.0, 9.6 Hz, 1 H, CHH), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 169.2, 165.9, 150.4, 149.4, 149.3, 136.9, 124.9, 123.6, 119.9, 78.2, 61.8, 34.9, 14.0; IR (CHCl₃) 3075, 2973, 2929, 1729, 1596, 1581, 1459, 1434, 1184, 1041, 998, 783, 730 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₁₄H₁₄N₃O₂S₂: 320.05273, trouvé: 320.05380. Analyse calculée pour C₁₄H₁₃N₃O₂S₂: C, 52.65; H, 4.10; N, 13.16; S, 20.08. Trouvée: C, 52.80; H, 4.29; N, 13.14; S, 19.86.

2,6-pyridine dicarboxylate de méthyle

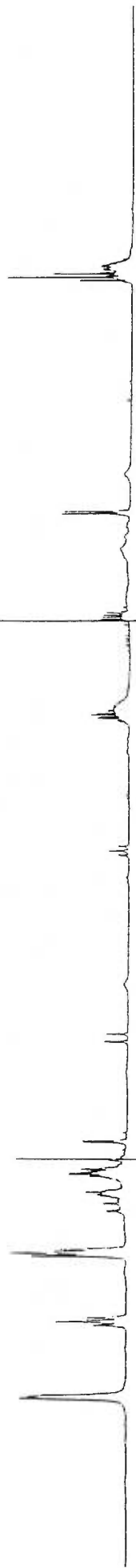


Une solution de 5.0 g (30 mmol) d'acide 2,6 pyridinedicarboxylique **148** dans 25 mL (300 mmol, 10 équiv.) de SOCl₂ fut portée à reflux pendant 1 heure. La solution fut refroidie à 0°C et 24 mL (600 mmol, 20 équiv.) de MeOH ont été ajoutés lentement. La solution fut ensuite agitée une nuit à t.p. et l'excédent de SOCl₂ distillé. Le résidu résultant fut dilué dans AcOEt (1 x 100 mL) et lavé avec H₂O (1 x 100 mL). La phase organique fut séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Finalement, ce concentré fut purifié par recristallisation (AcOEt/ Hexane) pour obtenir 4.4 g (77%) du produit désiré sous forme d'un solide blanc. P.f. 123°C; P.f. (Litt.⁹⁸) 124°C; R_f 0.44 (100% AcOEt); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 7.9Hz, 2 H, H en position 3 et 5 sur aromatique), 7.94 (t, J = 6.4 Hz, 1

H, H en position 4 sur aromatique), 3.90 (s, 6 H, CO₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164.8, 147.9, 138.3, 127.7, 52.95; IR (CHCl₃) 3062, 2974, 1742, 1571, 1434, 1291, 1251, 1164, 996, 951, 851, 812, 757, 696, 645 cm⁻¹; SMHR (NBA) calculé pour C₉H₁₀NO₄: 196.06099, trouvé: 196.06060. Analyse calculée pour C₉H₉NO₄: C, 55.39; H, 4.65; N, 7.18. Trouvée: C, 55.39; H, 4.72; N, 7.25.

Annexe 1

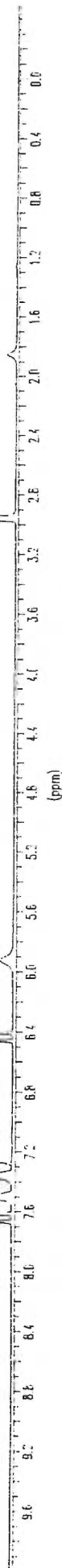
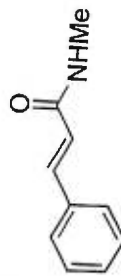
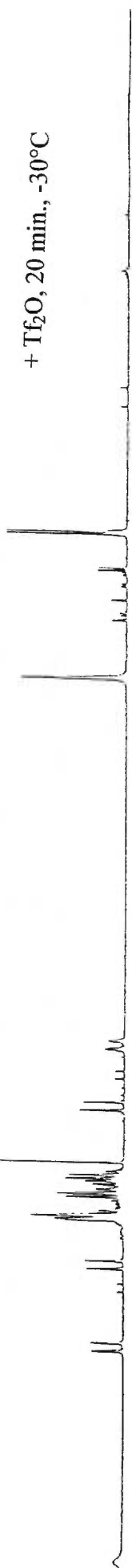
+ Cystéine éthyl ester, 75 min., t.p.



+ Pyr., 40 min., -20°C

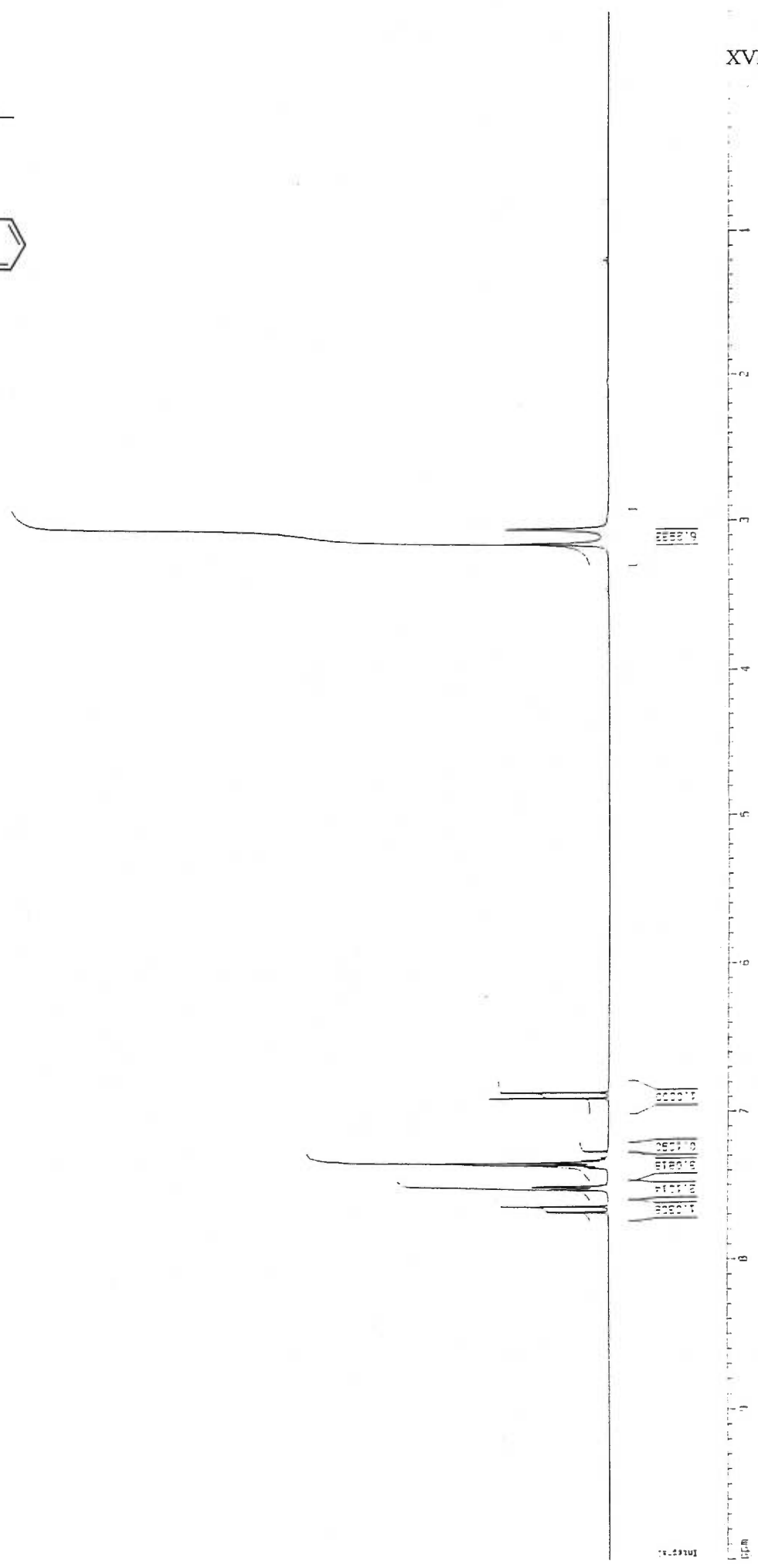
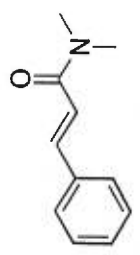


+ Tf₂O, 20 min., -30°C

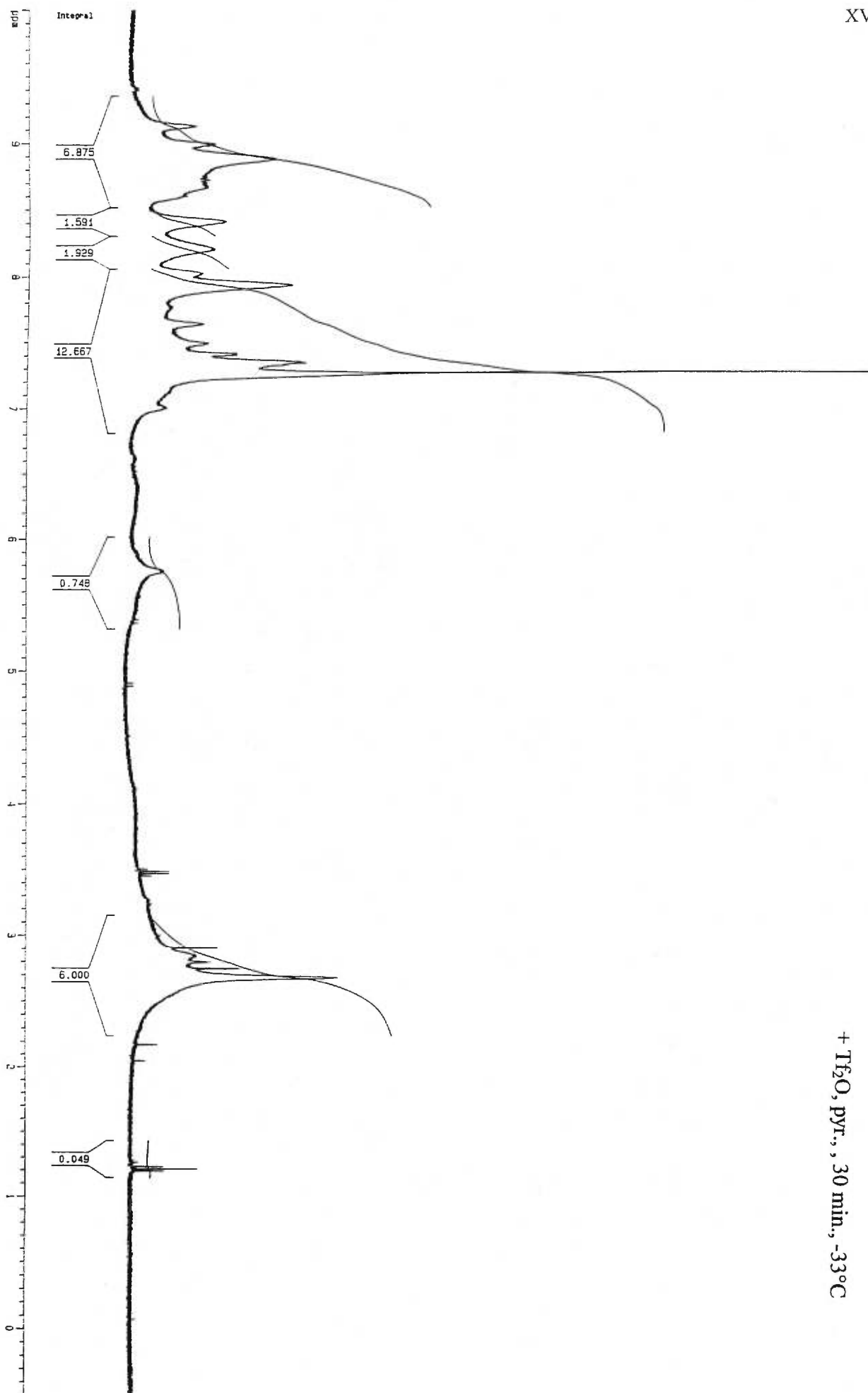


Annexe 2

XVI

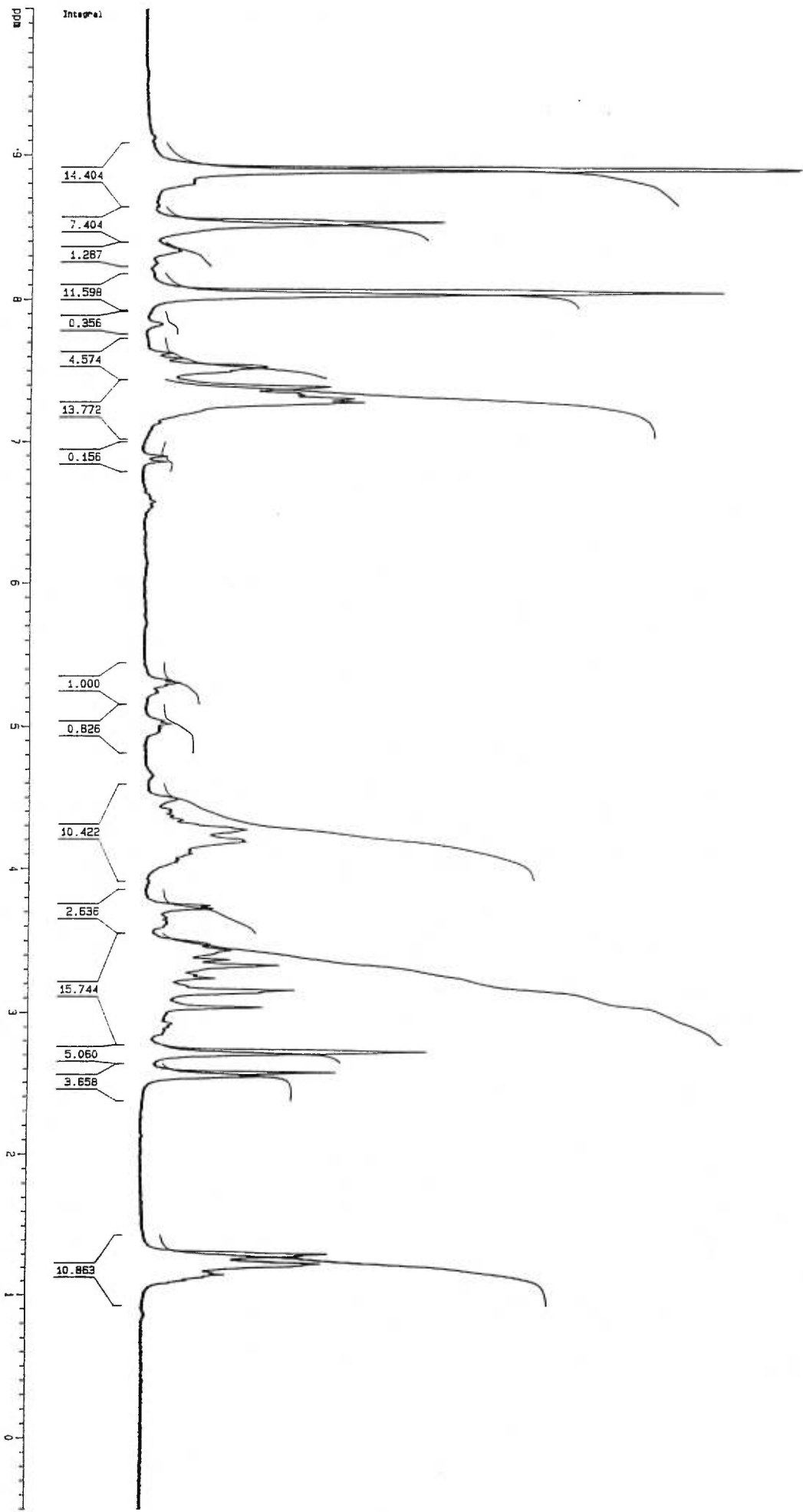


Insert 1

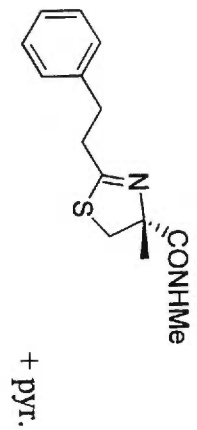
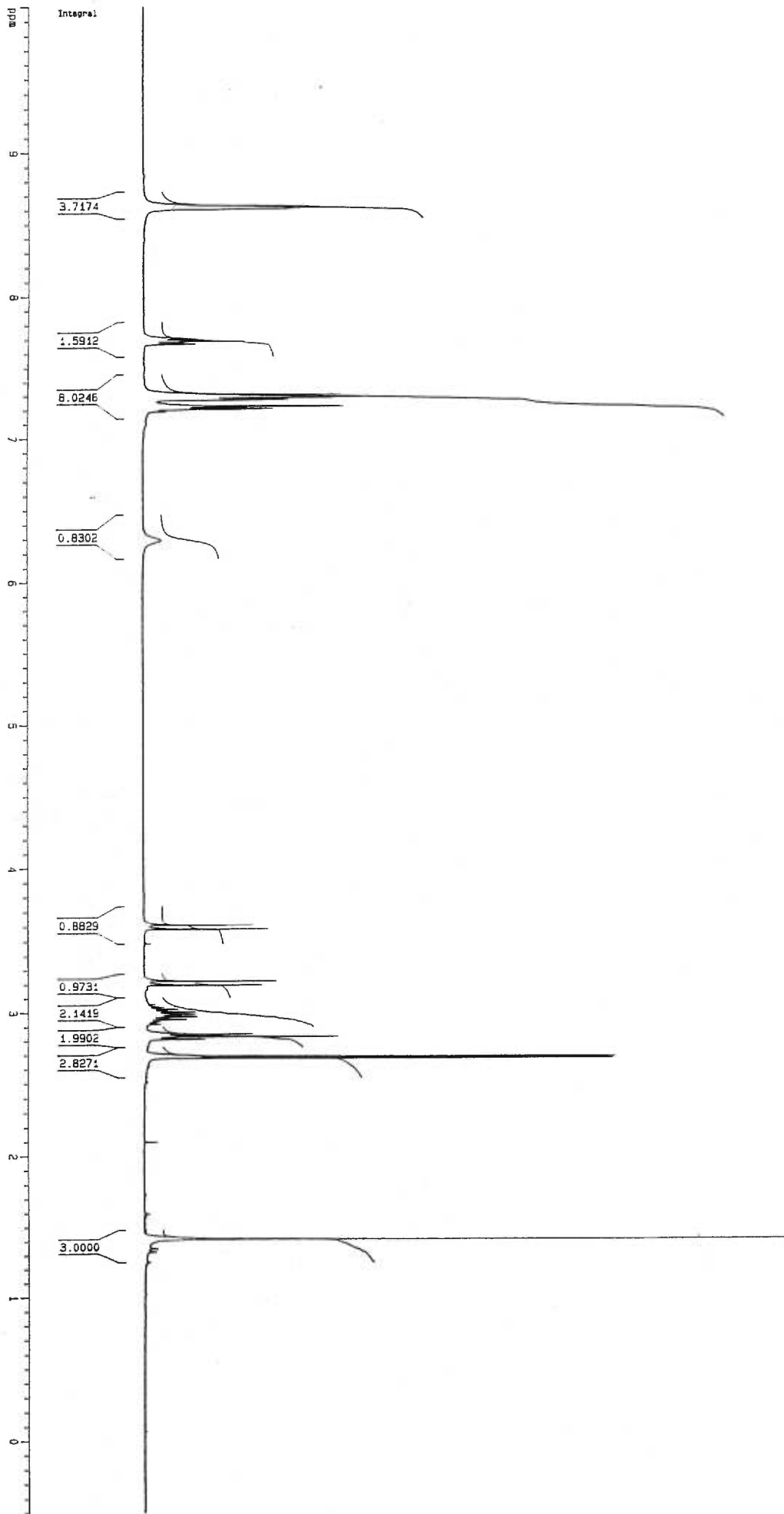


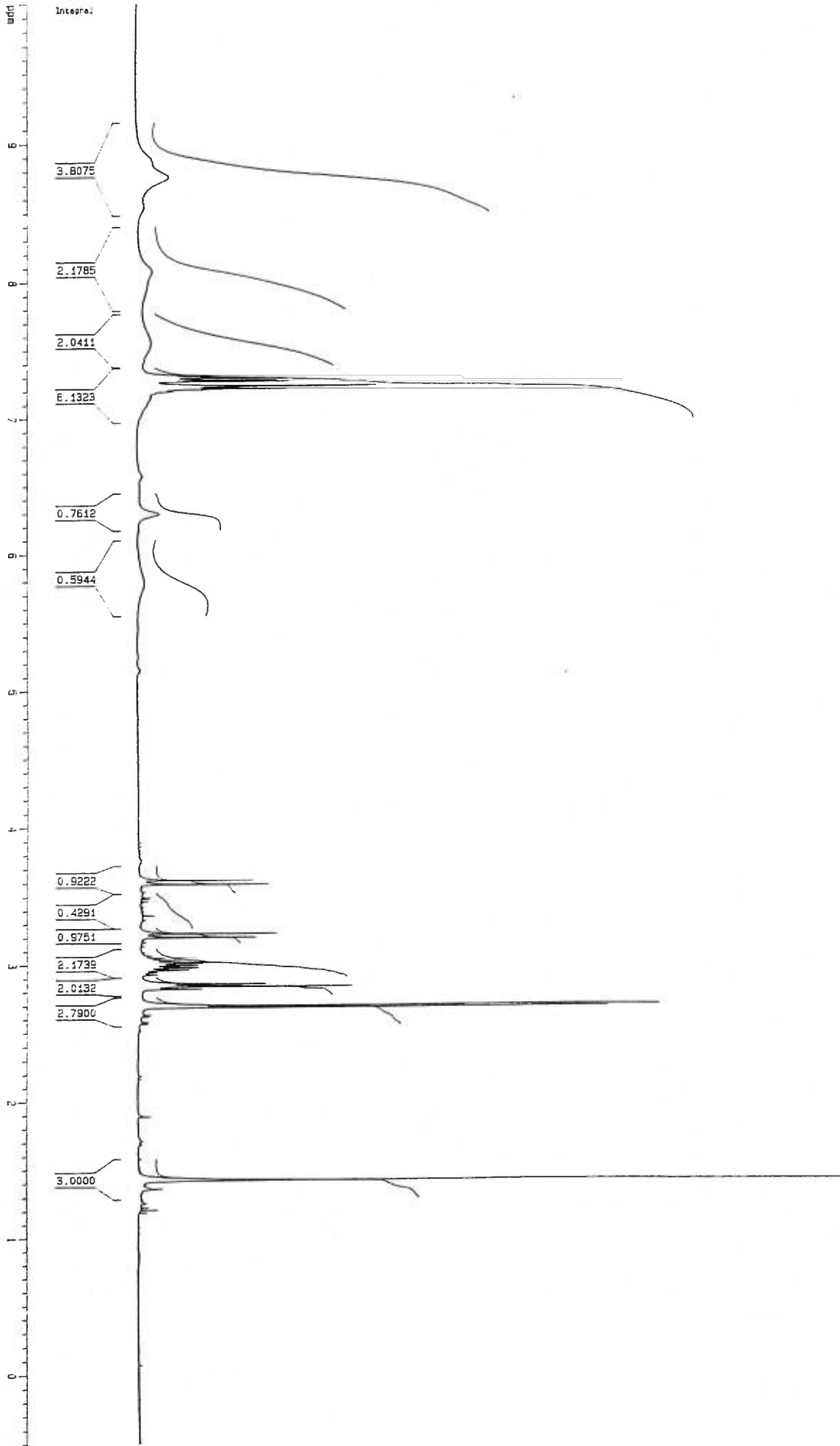
+ T₂O, pyr., 30 min., -33°C

+ Cystéine éthyl ester, 100 min., t.p.

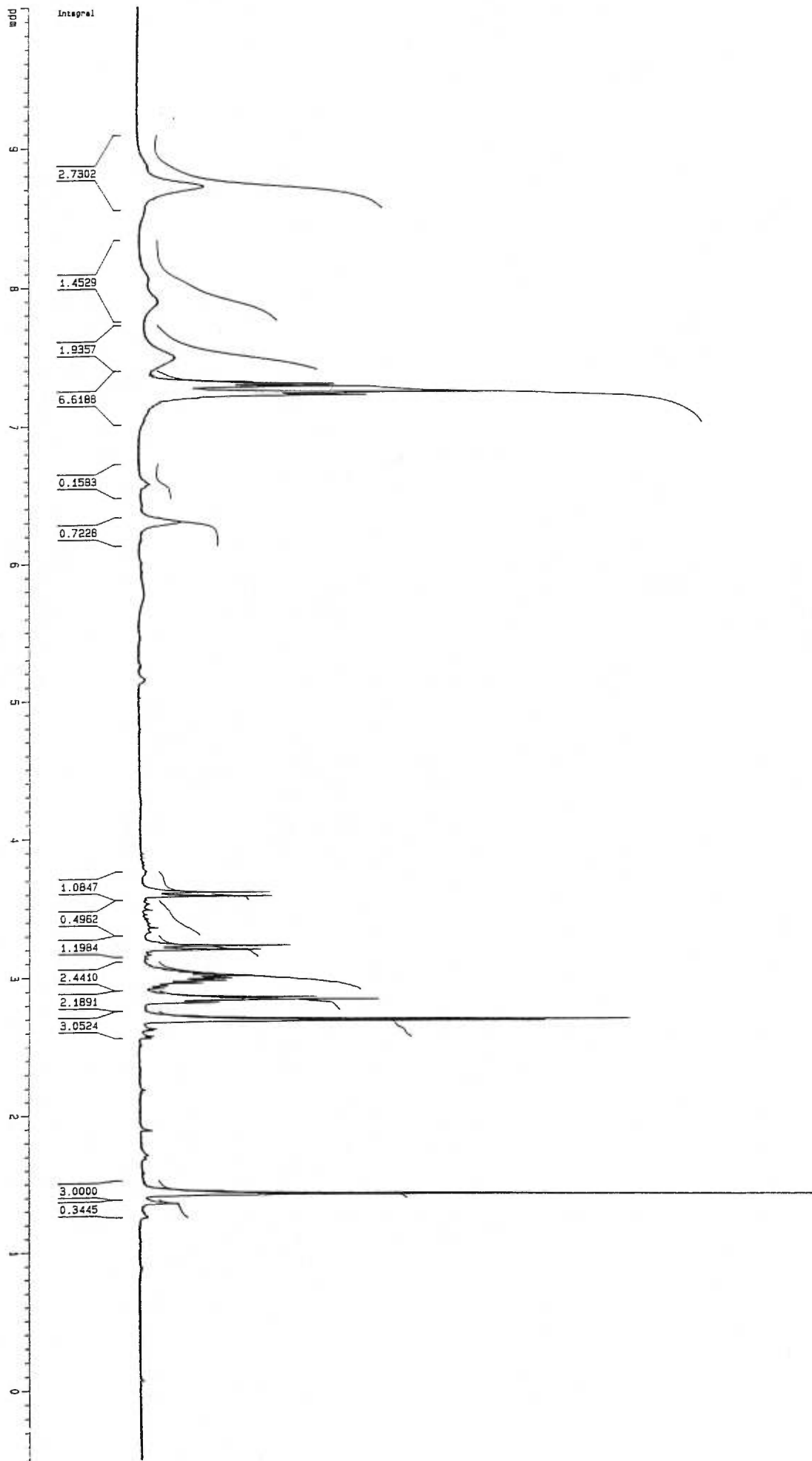


Annexe 3

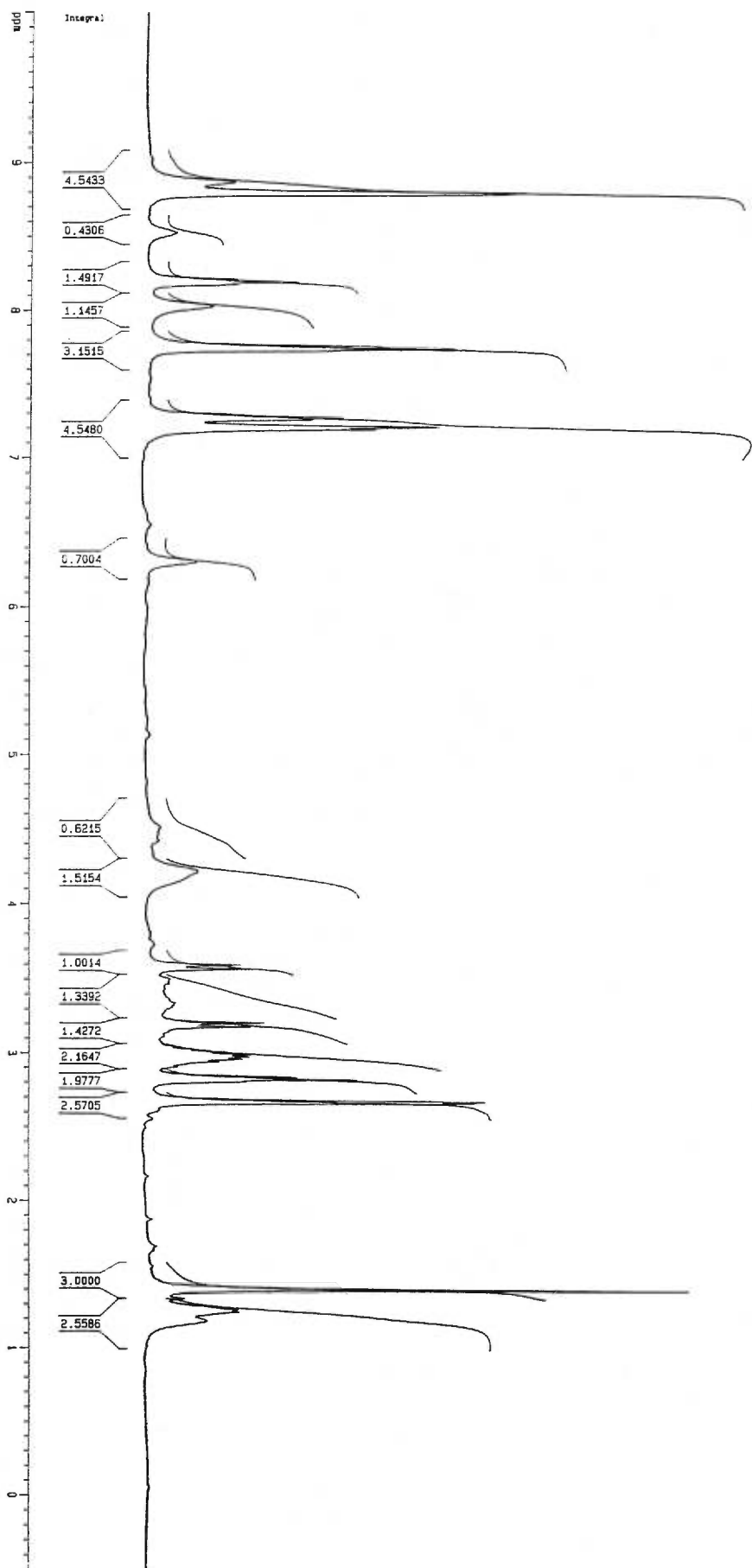




+ H₂O, 2 h, 0°C

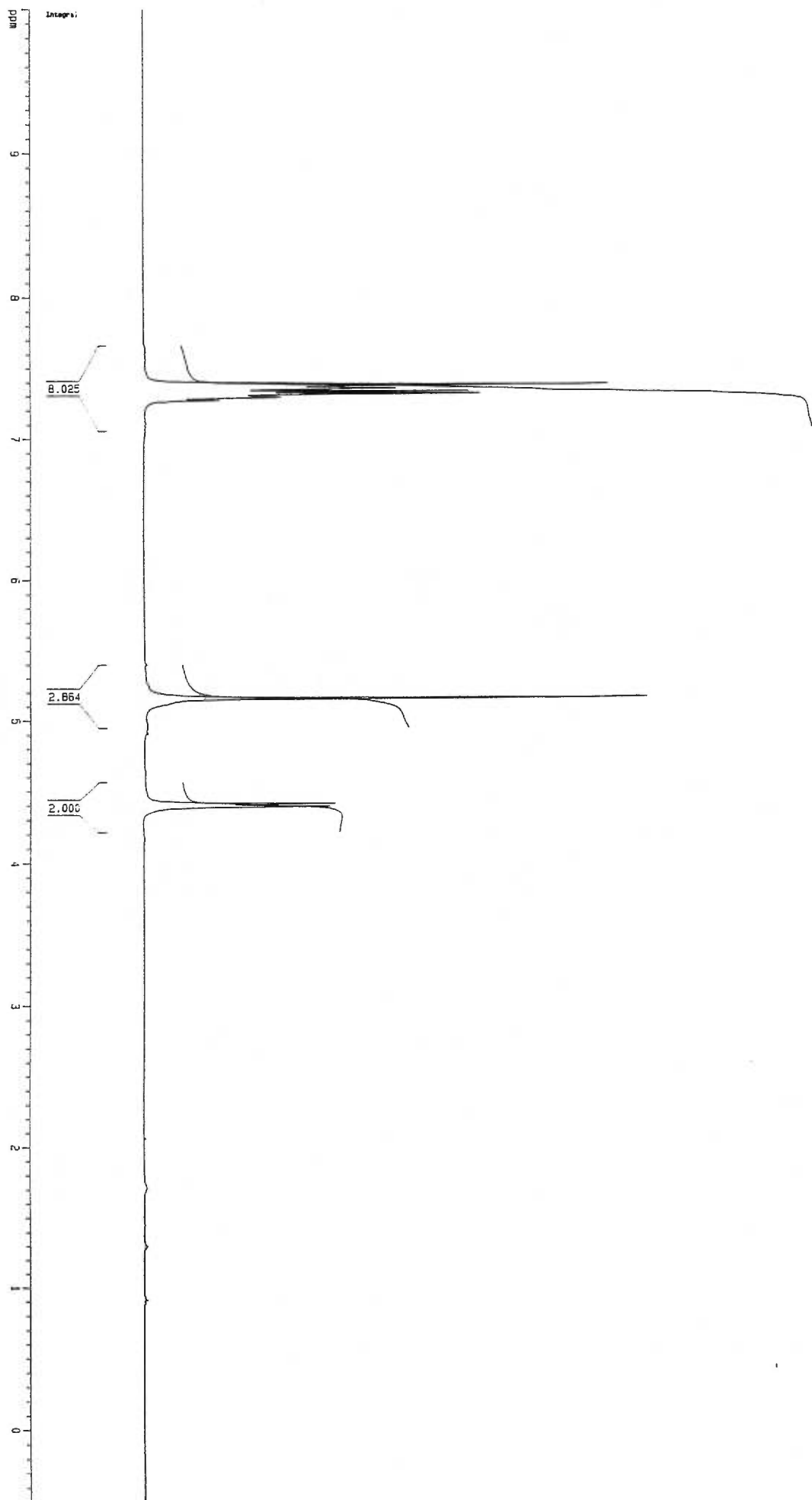
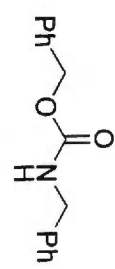


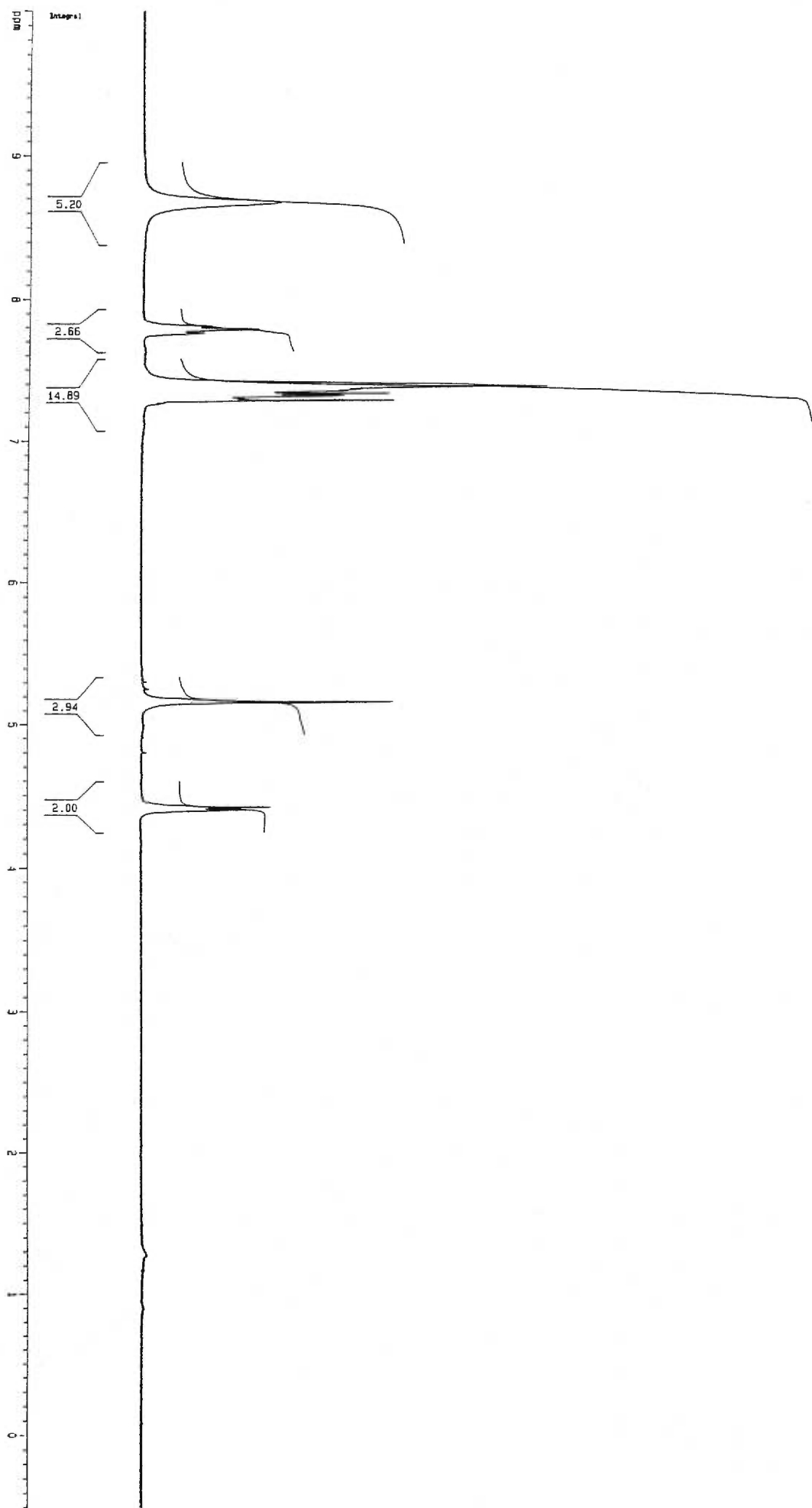
4 h, 0°C



+ Cystéine éthyl ester, 5 h, t.p.

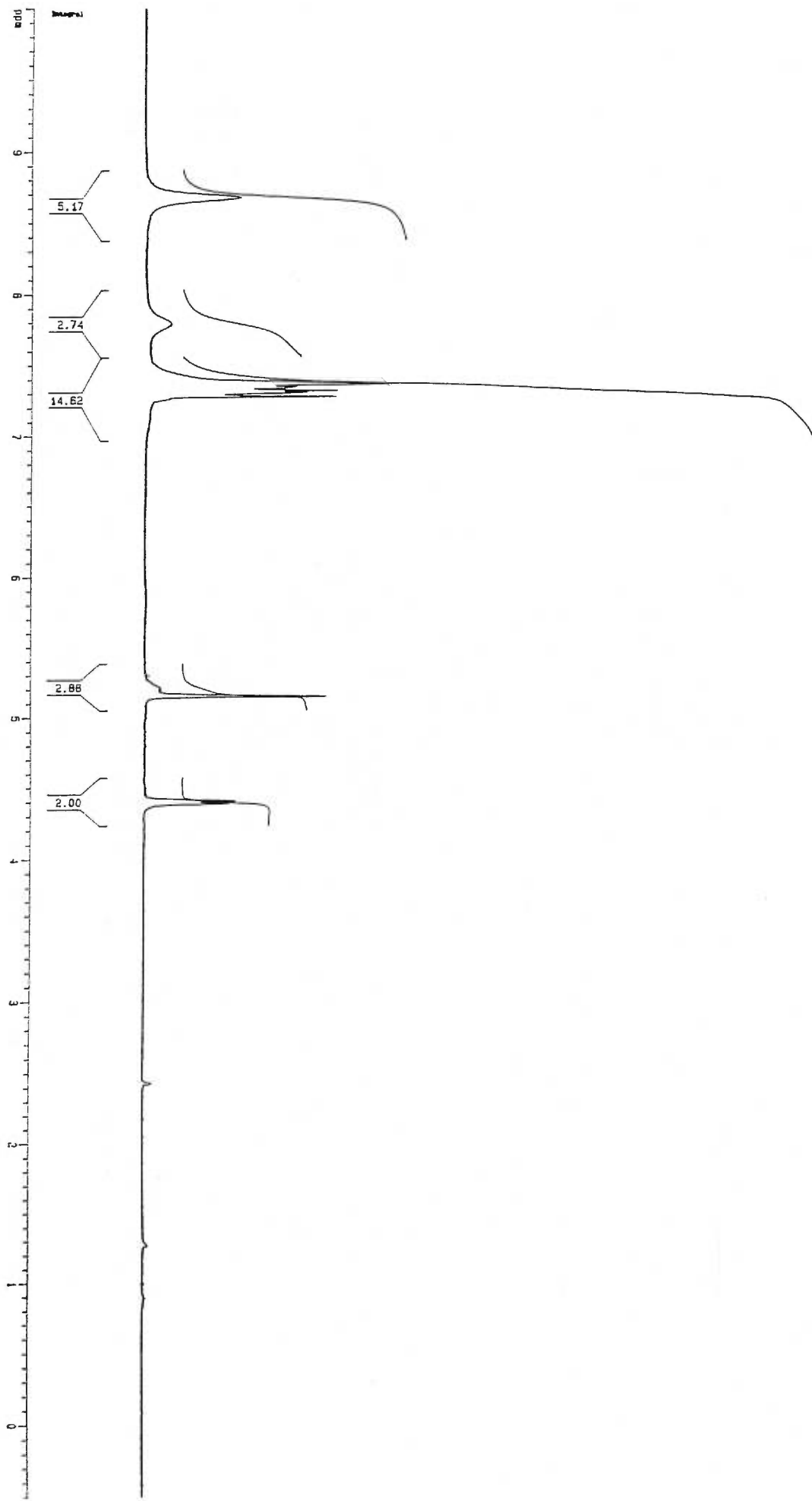
Annexe 4



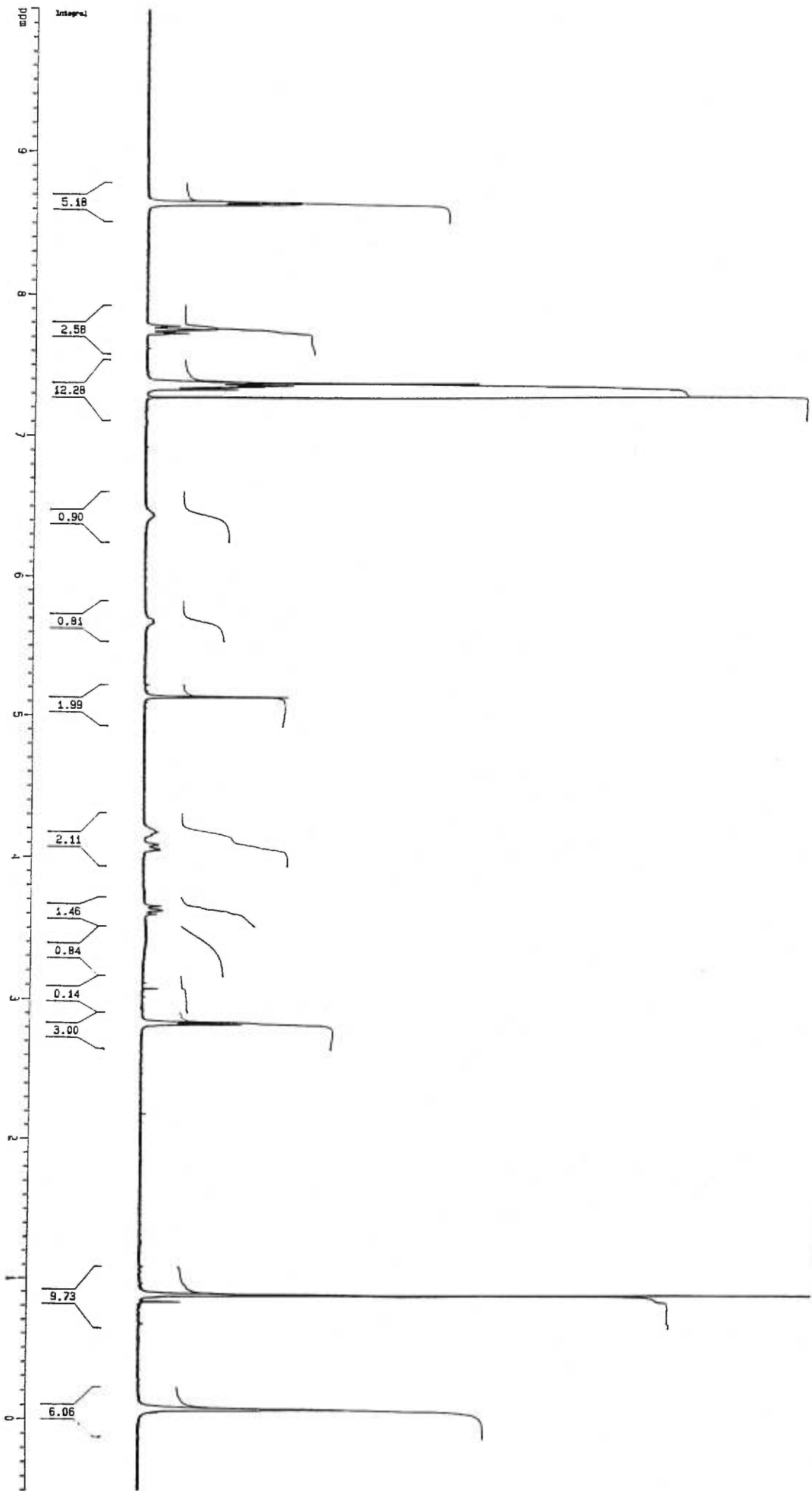
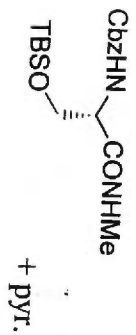


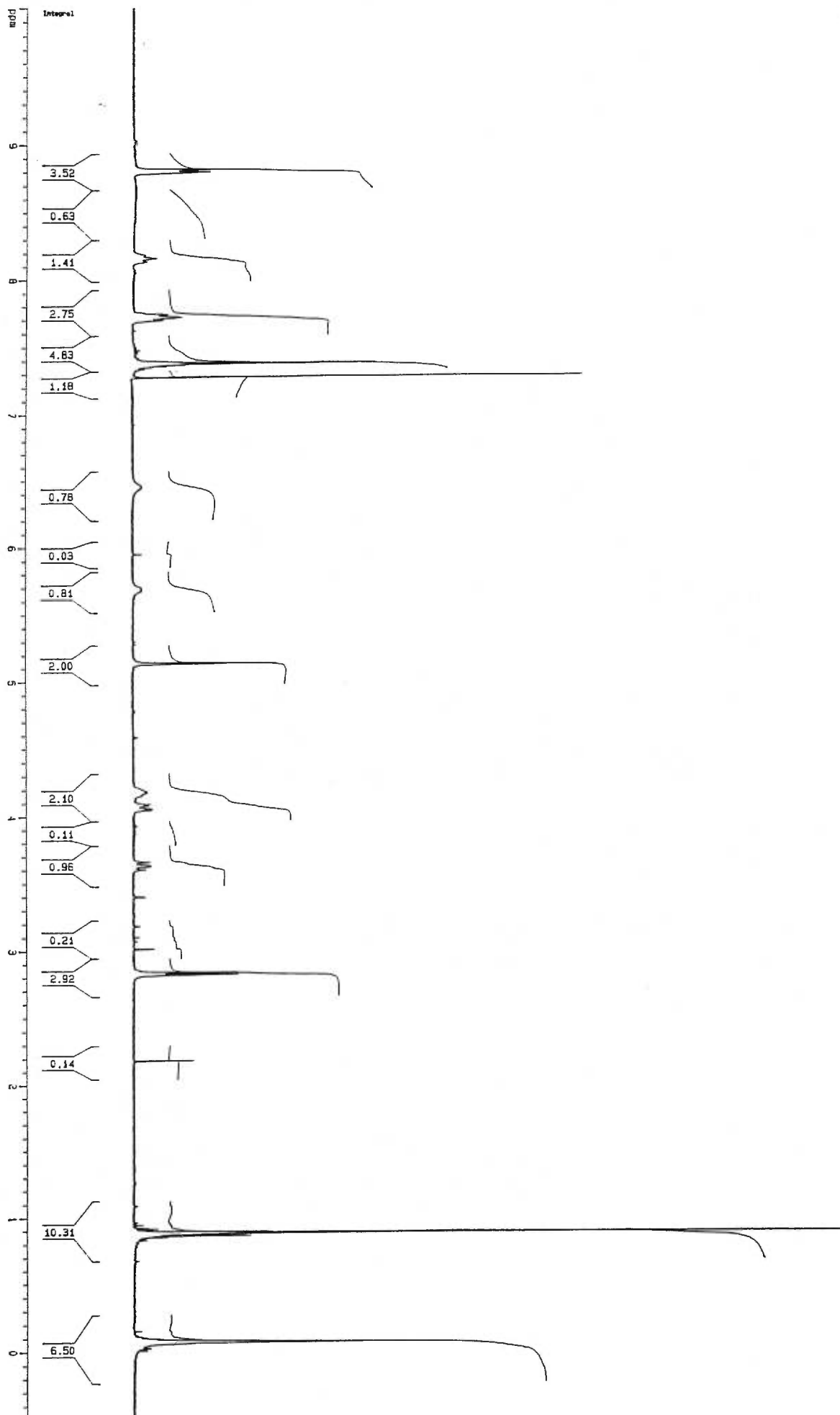
+ H₂O, pyr., 30 min., -30°C

120 min., -3°C

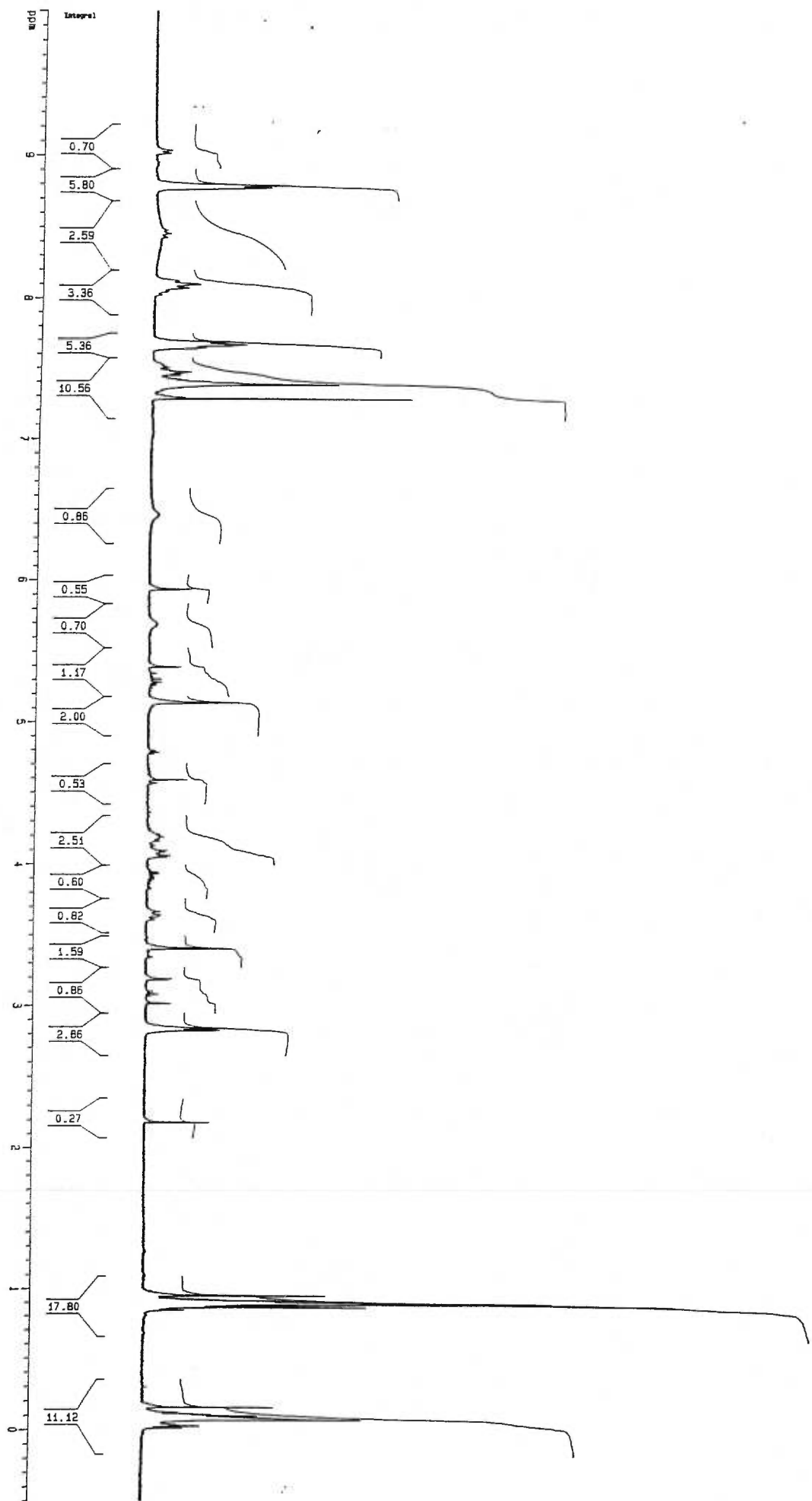


Annexe 5

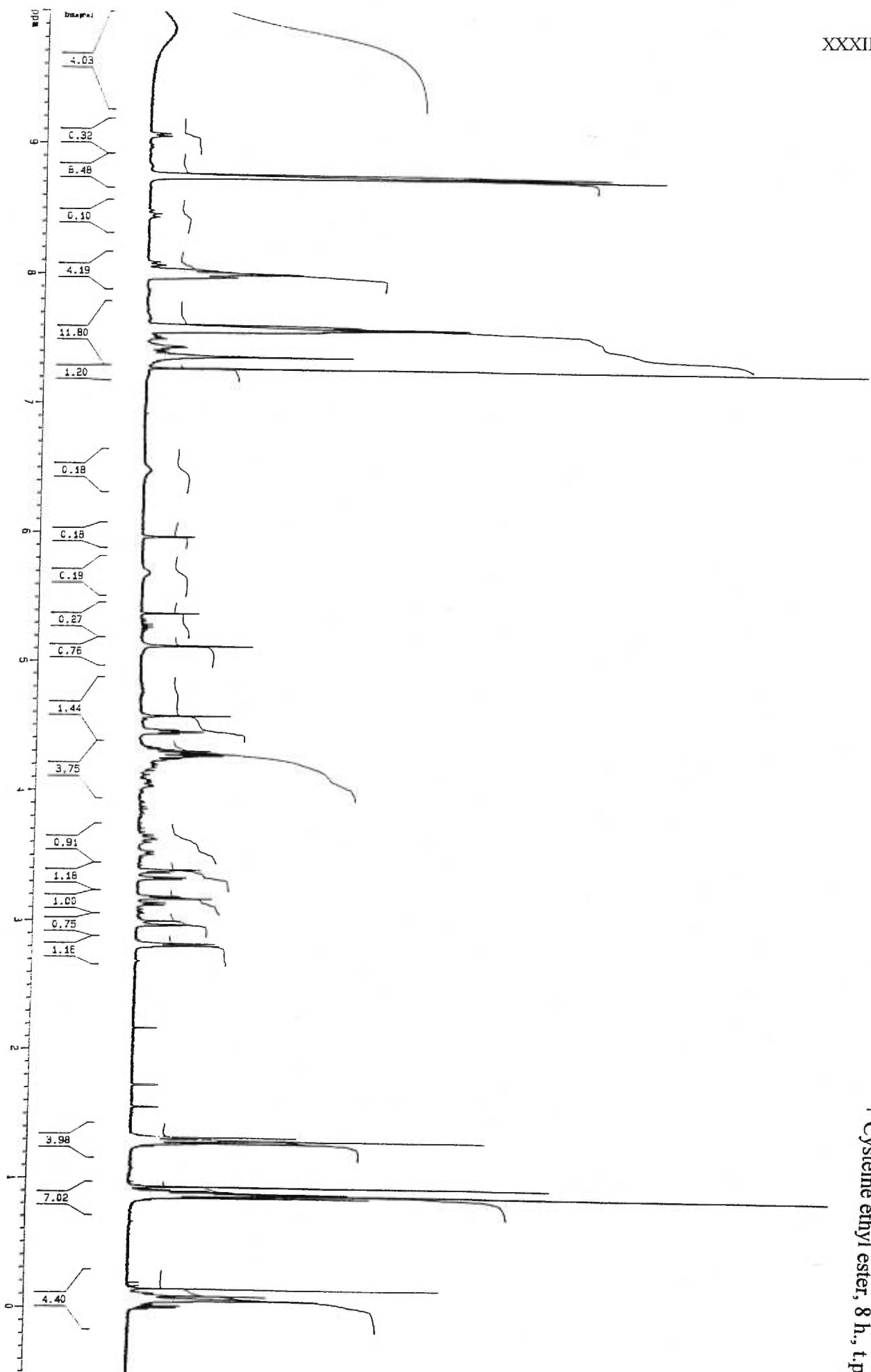




+ Ti₂O₃, 2 h., 0°C

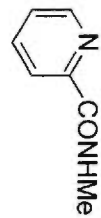
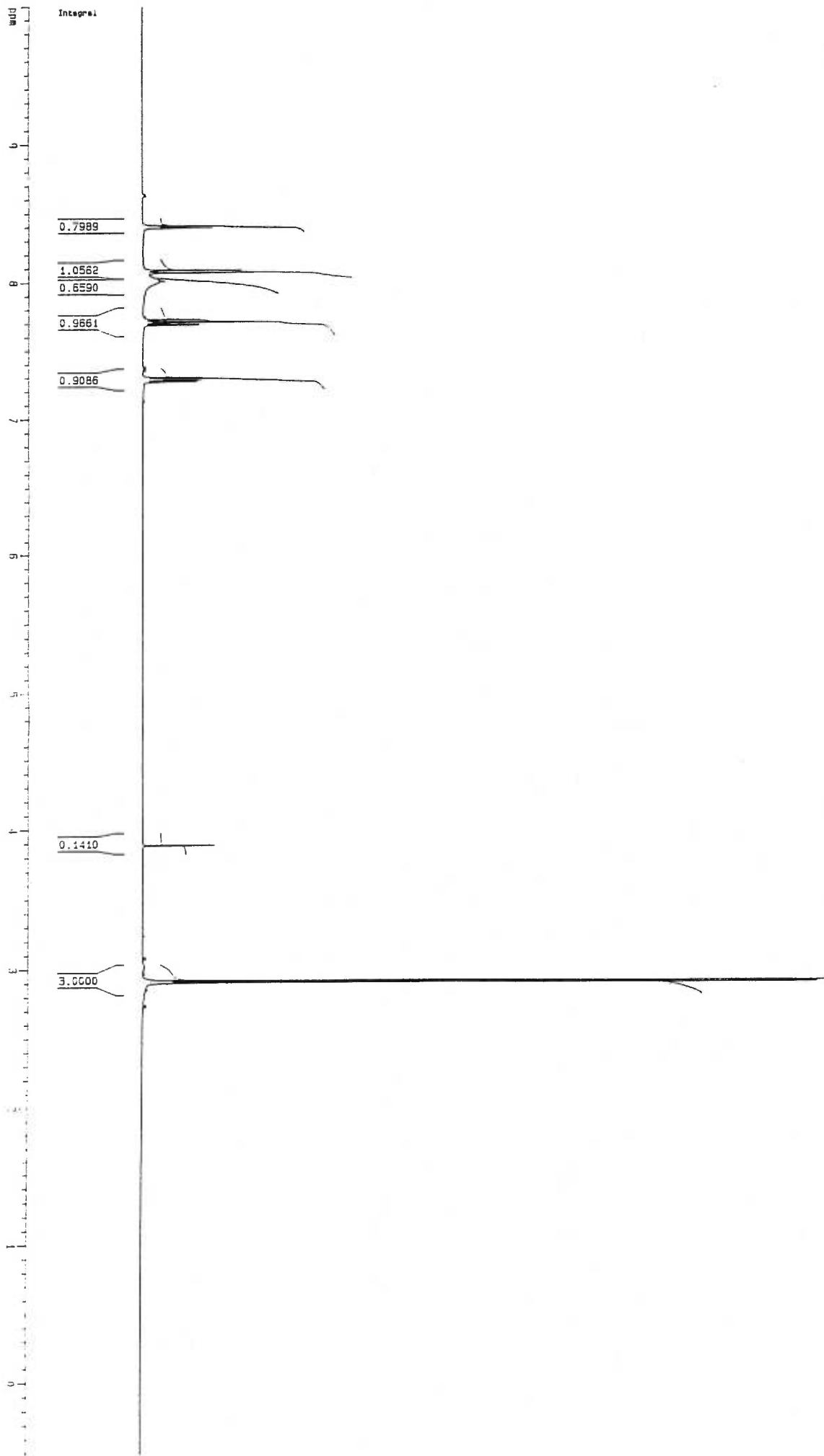


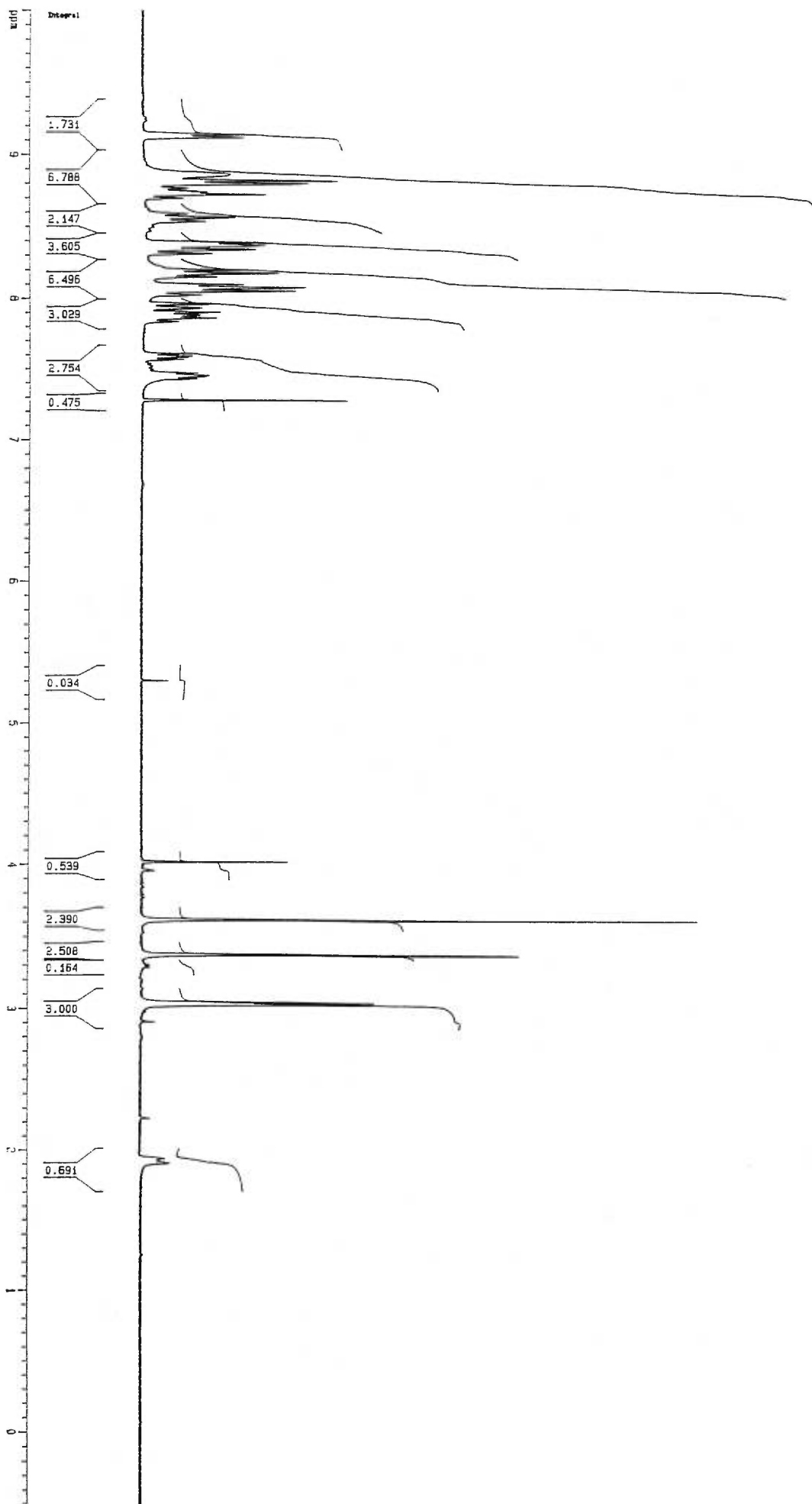
6 h, 0°C



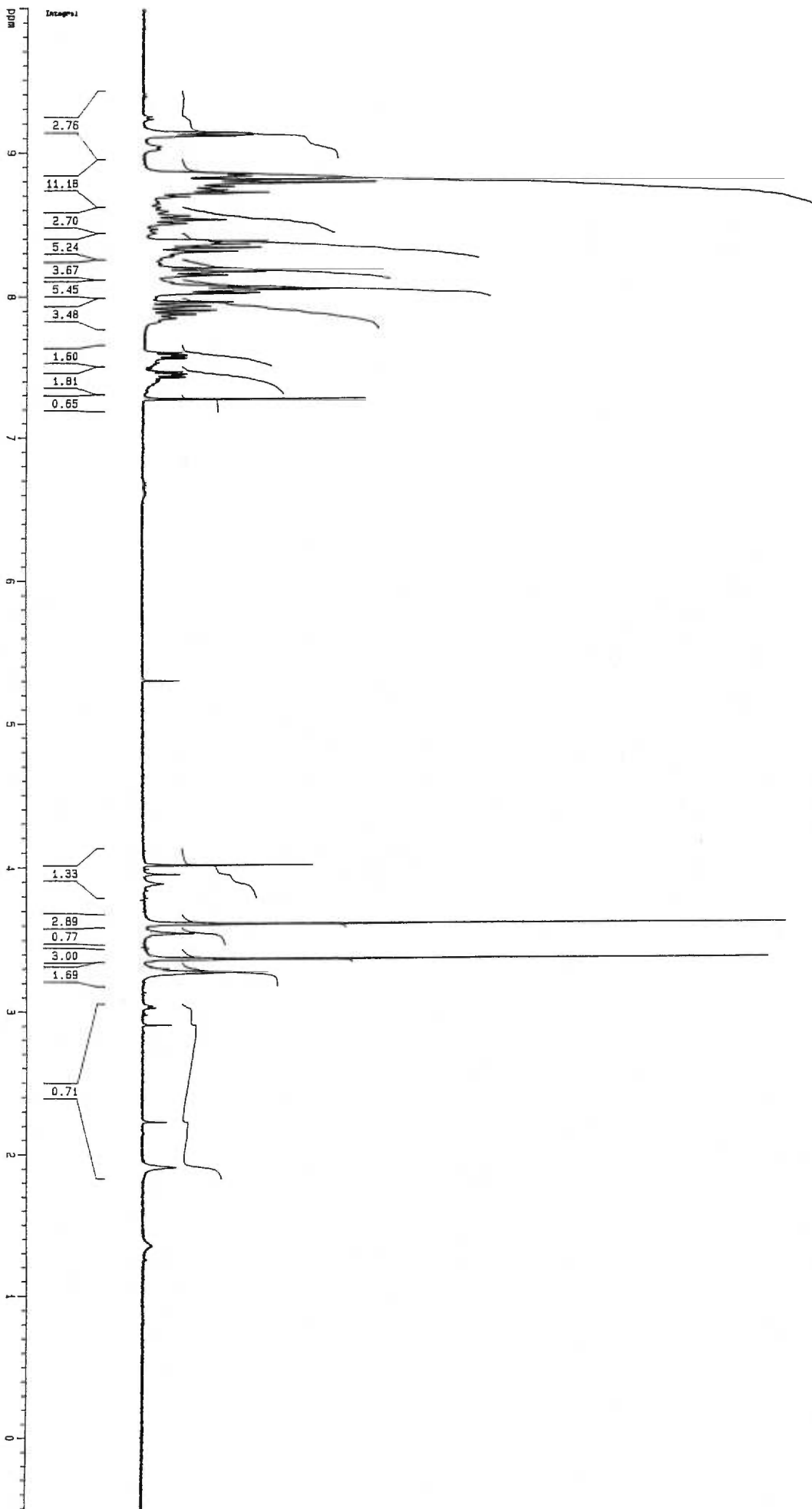
+ Cystéine éthyl ester, 8 h., t.p.

Annexe 6

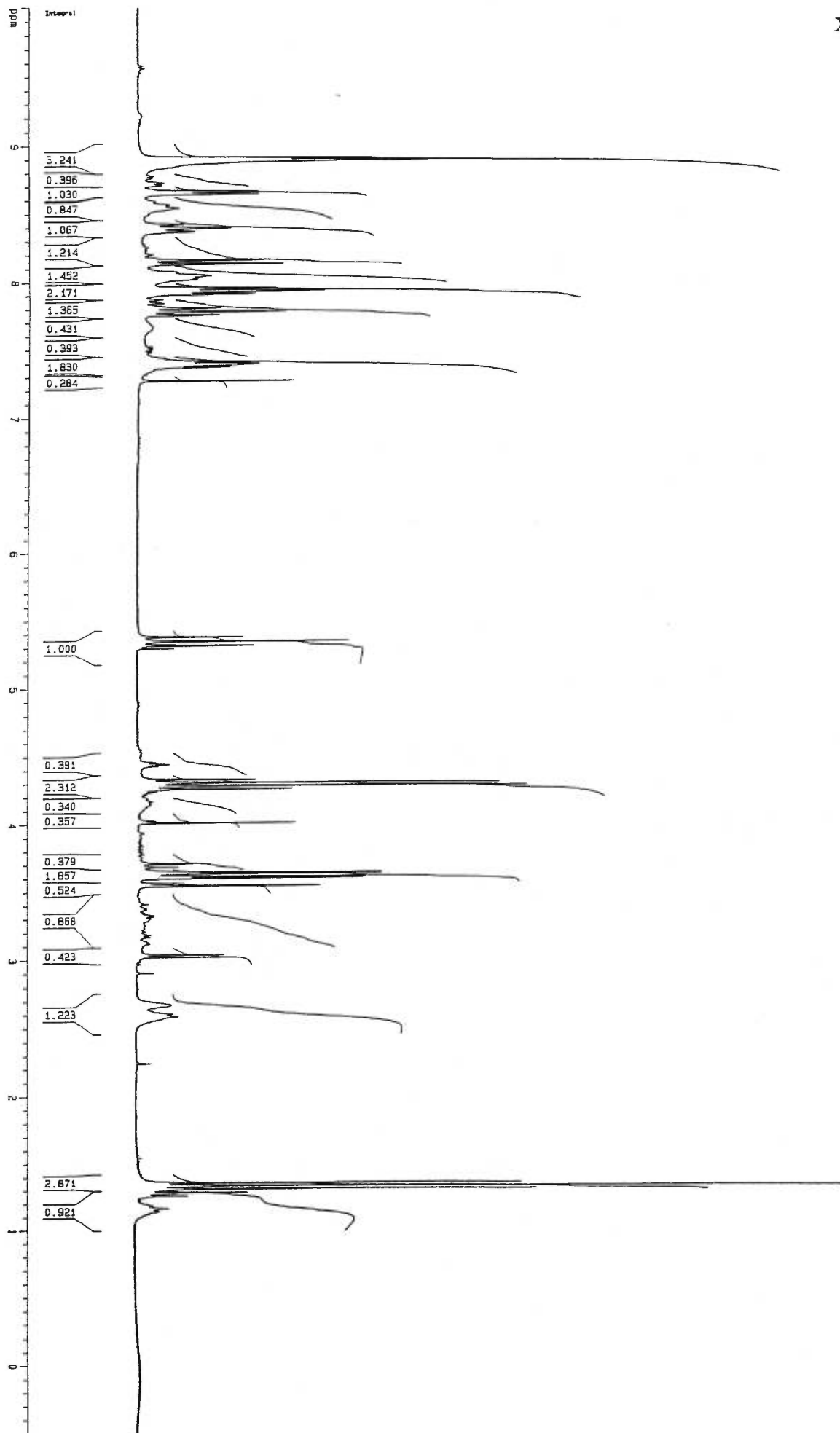




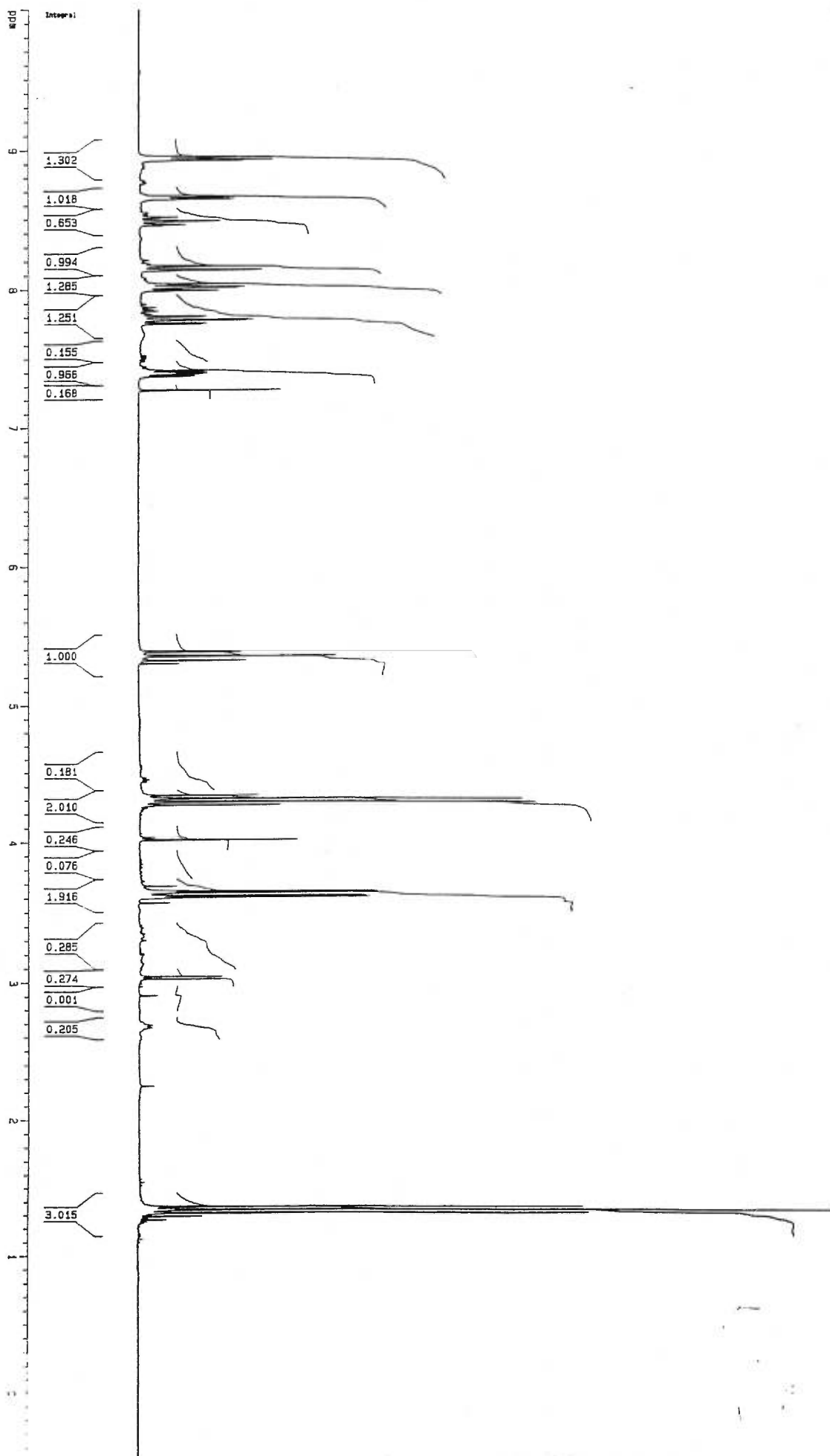
+ Pyr, TPO, 5 min., -40°C



90 min, 0°C



+ Cystéine éthyl ester, 3.5 h., t.p.



1 unit