

2M11.2785.5

Université de Montréal

*Étude mécanistique sur la formation de thiazolines
via l'activation d'amides*

Application de l'oléfination de S. Julia à la préparation de diènes

Élaboration vers la synthèse de la curacine A

Par

Carl Berthelette

Département de chimie
Faculté des arts et sciences

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

Décembre 1999

© Carl Berthelette, 1999



QD
3
U54
2000
V.023

Université de Montréal

École de génie chimique et de génie des procédés
1051, Avenue J. J. Lussier, Montréal, Québec H3T 1J4

Établissement de l'Université de Montréal

Établissement des études de premier cycle

1

1991

Caril Bédard

Département de chimie
École de génie chimique et de génie des procédés

Membre titulaire à la Faculté des études de premier cycle
de l'Université de Montréal
Membre titulaire de l'École de génie chimique et de génie des procédés



1991

© 1991 Université de Montréal

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

*Étude mécanistique sur la formation de thiazolines
via l'activation d'amides*

Application de l'oléfination de S. Julia à la préparation de diènes

Élaboration vers la synthèse de la curacine A

Présenté par :

Carl Berthelette
a été évalué par le jury composé
des personnes suivantes :

Président-rapporteur : Stephen Hanessian

Directeur de recherche : André B. Charette

Membre du jury : Hélène Lebel

Mémoire accepté le 2000-02-28

Sommaire

Ce mémoire présente trois sujets principaux, c'est-à-dire, l'étude de la réaction de formation de thiazolines, la réaction de S. Julia et l'application de ces dernières à l'élaboration de la synthèse de la curacine A.

L'intérêt pour la synthèse des thiazolines a été stimulé par l'isolement de nouveaux produits naturels comportant ce type de fonctionnalité et possédant des propriétés biologiques intéressantes. Aussi, nous avons décidé d'effectuer la synthèse de l'un de ces composés, la curacine A, qui est un agent antimittotique puissant. La formation de la thiazoline, présente dans la curacine A, sera réalisée par la méthode d'activation d'amide découverte dans notre groupe de recherche. Une étude détaillée de cette réaction sera présentée dans le premier chapitre.

Dans un deuxième temps, nous explorerons la synthèse de diènes par l'oléfination de S. Julia. La synthèse des précurseurs et l'utilisation d'un nouvel agent oxydant feront l'objet du second chapitre. Finalement, les chapitres 3 et 4 porteront principalement sur l'élaboration de la chaîne latérale de la curacine A et des différentes modifications apportées au plan synthétique initial. L'allylation catalytique de Keck, la synthèse de diènes par la réaction de S. Julia et la réaction de Wittig constituent les trois étapes clés de la synthèse de la chaîne latérale. Quant à la synthèse de l'unité cyclopropyle présente dans la curacine A, la cyclopropanation d'alcools allyliques, découverte dans notre groupe de recherche, sera employée.

MOTS-CLÉS:

- Thiazoline
- Cyclopropane
- Oxydation
- Oléfination
- Sulfone

Table des matières

	Page
Sommaire	I
Table des matières	II
Liste des figures	V
Liste des tableaux	VI
Liste des schémas	VII
Liste des abréviations	IX
Remerciements	XII
CHAPITRE 1	<i>Introduction: les thiazolines en chimie organique</i>
1.1	Produits naturels contenant des thiazolines 1
1.2	Produits naturels contenant des cyclopropanes 2
1.3	Formation des thiazolines 2
1.4	Objectif de recherche 5
1.5	Activation électrophile d'amides secondaires et tertiaires 5
1.5.1	Conversion d'amides en thiazolines 6
1.5.2	Étude du mécanisme réactionnel pour les amides secondaires 8
1.5.3	Étude du mécanisme réactionnel pour les amides tertiaires 15
1.5.4	Étude de la base et optimisation des conditions 17
1.5.5	Étude de la réactivité relative des amides secondaires et tertiaires 18
1.5.6	Étude sur l'épimérisation possible en α de la thiazoline 21
1.6	Formation de thiazolines diverses et limitations 23
1.7	Conclusion 26

CHAPITRE 2 *Oxydation des thioéthers en sulfones et
application à l'oléfination de S. Julia*

2.1	Les sulfones en chimie organique	27
2.2	Objectifs de recherche	29
2.3	Oléfination de S. Julia	30
2.4	Construction des sulfones allyliques	35
2.5	Oléfination de S. Julia en présence de sulfones allyliques	38
2.6	Formation des alkyles sulfones	42
2.7	Oléfination de S. Julia en présence d'alkyles sulfones	45
2.8	Conclusion et travaux futurs	48

CHAPITRE 3 *Synthèse du diène de la chaîne latérale
de la curacine A et B*

3.1	Introduction	49
3.2	Étapes clés des précédentes synthèses	50
3.2.1	Synthèse de White	50
3.2.2	Synthèse de Aubé	51
3.2.3	Synthèse de Kobayashi	53
3.2.4	Synthèse de Wipf	54
3.2.5	Synthèse de Iwasaki	55
3.2.6	Synthèse de Falck	57
3.2.7	Synthèse de Pattenden	58
3.3	Travaux antérieurs de notre groupe de recherche	59
3.4	Approche rétrosynthétique de la curacine A et B	60
3.5	Synthèse du fragment de l'alcool chiral en C ₁₃	61
3.6	Synthèse du diène de la curacine A (<i>E,E</i>) et B (<i>E,Z</i>)	67
3.6.1	Synthèse du diène <i>E,E</i> de la curacine A	67
3.6.2	Synthèse du diène de la curacine B (<i>E,Z</i>) avec une sulfone allylique	69

3.6.2	Synthèse du diène de la curacine B (<i>E,Z</i>) avec un alkyle sulfone	70
3.7	Conclusion et travaux futurs	71
CHAPITRE 4	<i>Élaboration vers la synthèse de la curacine A</i>	
4.1	Introduction	72
4.2	Synthèse des précurseurs de la chaîne latérale pour l'oléfinat de S. Julia ou de Wittig	72
4.2.1	Synthèse du sel de phosphonium pour la réaction de Wittig	73
4.2.2	Synthèse de la sulfone terminale pour l'oléfinat de S. Julia	74
4.3	Synthèse des aldéhydes dérivés de la cystéine	76
4.3.1	Synthèse de l'aldéhyde employé par Kobayashi et Iwasaki	76
4.3.2	Synthèse de l'aldéhyde 190 dérivé de la cystéine	77
4.4	Oléfinat de S. Julia et de Wittig	78
4.4.1	Étude de l'oléfinat de S. Julia et de Wittig sur l'aldéhyde 190	78
4.4.2	Étude modèle de l'oléfinat de S. Julia et de Wittig sur l'aldéhyde 129	79
4.4.3	Oléfinat de S. Julia sur la chaîne latérale de la curacine A	80
4.4.4	Oléfinat de Wittig sur la chaîne latérale de la curacine A	83
4.5	Synthèse du cyclopropanamide par la méthode de Charette	84
4.6	Couplage final et étude d'épimérisation	85
4.7	Conclusion et travaux futurs	87
	Partie expérimentale	88
	Notes générales	89
	Notes et références	150

Liste des figures

	Page
Figure 1. Produits naturels contenant une thiazoline	1
Figure 2. Produits naturels contenant un cyclopropane	2
Figure 3. RMN ¹ H indiquant la formation de l'intermédiaire pyridinium 46	9
Figure 4. RMN 2D NOESY démontrant la formation du pyridinium 46	10
Figure 5. RMN 2D NOESY montrant l'échange chimique du pyridinium 46	11
Figure 6. React IR de l'activation du N-benzylcyclopropanamide 29	12
Figure 7. RMN ¹ H de l'addition inverse sur l'amide 29	13
Figure 8. RMN ¹ H de l'activation du diméthylcyclopropanamide 37	15
Figure 9. RMN ¹ H et ¹⁹ F de l'addition inverse sur l'amide 37	16
Figure 10. RMN ¹³ C montrant l'épimérisation en α de la thiazoline 56	22
Figure 11. RMN 2D HMBC montrant les protons en α de l'oxygène et du soufre	23
Figure 12. Composés biologiquement actifs contenant une fonction sulfone	28
Figure 13. Structures de la curacine A et de la curacine B	29
Figure 14. RMN bruts montrant l'oxydation du thioéther 102 en sulfone 107	44
Figure 15. React IR de l'oléfination de S. Julia entre 106 et 109	46
Figure 16. Explication des effets non-linéaires dans l'allylation de Keck	66
Figure 17. RMN ¹ H bruts de l'oxydation du thioéther 181 en sulfone 182	75
Figure 18. Produit d'auto-condensation 197 formé dans la réaction de S. Julia	82

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1. Formation de thiazolines via l'activation d'amides	7
Tableau 2. Optimisation de l'oxydation du thioéther 84 en sulfone 89	36
Tableau 3. Oléfination de S. Julia de la sulfone allylique 89 et de l'aldéhyde 95	39
Tableau 4. Oléfination de S. Julia de la sulfone allylique 89 et de l'aldéhyde 95 (additif)	40
Tableau 5. Oléfination de S. Julia des sulfones allyliques 91 et 92 en présence de l'aldéhyde 95	41
Tableau 6. Oléfination de S. Julia du géranial 109 et des sulfones 105 et 106	45
Tableau 7. Oléfination de S. Julia du géranial 109 et des sulfones 107 et 108	47
Tableau 8. Études sur l'allylation catalytique de Keck	64
Tableau 9. Formation du diène <i>E,E</i> de la curacine A par oléfination de S. Julia	68
Tableau 10. Formation du diène <i>E,Z</i> de la curacine B par oléfination de S. Julia	70

Liste des schémas

	Page
Schéma 1. Formation de thiazolines à partir de nitriles ou d'imidates	3
Schéma 2. Formation de thiazolines par cyclodéshydratation	3
Schéma 3. Activation d'amides secondaires ou tertiaires et dérivés	6
Schéma 4. Mécanisme de l'activation d'amide secondaire	8
Schéma 5. Vitesse relative d'activation intramoléculaire des amides secondaires et tertiaires	18
Schéma 6. Vitesse relative d'activation intermoléculaire des amides secondaires et tertiaires	19
Schéma 7. Activation de l'amide chiral 52 et vérification de l'épimérisation	20
Schéma 8. Synthèse d'amides, de thiazoline et de thiazole chiraux et vérification de l'épimérisation en α de la thiazoline	21
Schéma 9. Formation de nouvelles thiazolines et produits non cyclisés	24
Schéma 10. Formation de thiazolines sur des dérivés d'acides aminés	25
Schéma 11. Analyse rétrosynthétique pour la formation de diènes <i>E,E</i> et <i>E,Z</i>	29
Schéma 12. Mécanisme de l'oléfination de S. Julia	30
Schéma 13. Modèle d'état de transition fermé proposé pour la création des oléfines <i>Z</i> dans les solvants non-complexants	32
Schéma 14. Modèle d'état de transition ouvert proposé pour la création des alcènes <i>E</i> dans les solvants complexants	33
Schéma 15. Oléfination de S. Julia dans la synthèse de l'herboxidiène A	34
Schéma 16. Oléfination de S. Julia dans la synthèse du U-106305	34
Schéma 17. Formation des thioéthers allyliques 84 à 88 à partir du géraniol 83	36
Schéma 18. Oxydation des thioéthers allyliques en sulfones	38
Schéma 19. Formation des thioéthers aliphatiques 99 à 103	42
Schéma 20. Oxydation des thioéthers 99 à 103 en sulfones 104 à 108	43
Schéma 21. Étapes clés de la synthèse de la curacine A par White	51
Schéma 22. Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Aubé	52

Schéma 23.	Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Kobayashi	53
Schéma 24.	Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Wipf	55
Schéma 25.	Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Iwasaki	56
Schéma 26.	Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Falck	57
Schéma 27.	Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Pattenden	59
Schéma 28.	Analyse rétrosynthétique de la curacine A et B	61
Schéma 29.	Formation de l'aldéhyde allylique 173	67
Schéma 30.	Préparation du sel de phosphonium 115 pour le couplage de Wittig	73
Schéma 31.	Synthèse de l'aldéhyde 129 et de ses précurseurs	76
Schéma 32.	Synthèse de l'aldéhyde 190 et de ses précurseurs	78
Schéma 33.	Mécanisme proposé pour la formation du produit d'auto-condensation 197	82
Schéma 34.	Synthèse du cyclopropanamide chiral 203	85

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique raie D du sodium
A ou Å	Angström
Ac	acétyle
anal.	analyse élémentaire
anh.	anhydre
aq	aqueuse
Ar	aryle
atm.	atmosphère
Bn	benzyle
br	large (broad)
Bt	benzothiazole
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g / 100 mL
°C	degré Celsius
CI	“chemical ionisation”
CCM	chromatographie sur couche mince
cyclo.	cyclopropane
δ	déplacement chimique
d	doublet
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet
de	excès diastéréoisomérique
Diazald	<i>p</i> -tolylsulfonylméthylnitrosamide
dq	doublet de quadruplet
dt	doublet de triplet
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	diméthylaminopyridine

DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomérique
EI	“Electronic impact”
éq.	équivalent
Et	éthyle
FAB	“Fast atom Bombardment”
g	gramme
HMBC	Heteronuclear Multiples Bonds Correlation
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HPLC	chromatographie en phase liquide haute performance
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
lit.	littérature
m	multiplet
M	molaire ou molarité
mCPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque.
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole
μL	microlitre

Ms	méthanesulfonyle
<i>n</i> -Bu	butyle
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
p. f.	point de fusion
Ph	phényle
ppm	partie par million
PT	phényltétrazole
<i>p</i> -TsOH	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
q	quadruplet
quint	quintuplet
Rdt	rendement
R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé
SM	spectre de masse à basse résolution
SMHR	spectre de masse à haute résolution
t	triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
td	triplet de doublet
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TFA	acide trifluoroacétique
temp.	température
Tf	trifluorométhanesulfonique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TM	tamis moléculaire
TMS	triméthylsilyle
UV	ultraviolet

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, le professeur André Charette, qui m'a accepté dans son groupe de recherche et qui m'a permis de travailler sur un projet des plus intéressants. Sa présence et ses encouragements m'ont motivé au plus haut point tout au long de mes études. La possibilité de participer à plusieurs conférences importantes ont également contribué à augmenter mon intérêt pour la réalisation minutieuse de mon travail. L'atmosphère qui règne au sein du groupe est très bénéfique puisqu'il nous pousse au dépassement tant au niveau pratique que théorique. Les réunions de groupe et de sous-groupe m'ont permis d'accroître grandement mes connaissances en chimie organique et inorganique. De plus, l'équipement disponible est parfaitement adapté à nos besoins et nous permet de réaliser les expériences nécessaires à la compréhension complète de nos expériences.

Je voudrais également remercier tous les membres du groupe de recherche pour l'atmosphère de travail agréable et pour les nombreuses discussions à caractères scientifiques auxquelles j'ai eu la chance de participer. Je ne peux passer sous silence le plaisir que j'ai eu à travailler au sein du lab B notamment pour les échanges croustillants avec Alex, André, Franck, Greg, Mike et Nancie. Vous côtoyer m'a permis de former davantage mon caractère et je crois maintenant être apte à affronter le monde extérieur !

Je voudrais aussi souligner la collaboration très appréciée du personnel du département de chimie de l'Université de Montréal. Ainsi, j'aimerais d'abord remercier le Dr. Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour leur disponibilité et leur aide dans le bon déroulement des expériences 2D réalisées.

De plus, je tiens à remercier spécialement le travail exceptionnel de Mustapha Harraj du centre régional de spectrométrie de masse, ainsi que celui de Isabelle Dubuc pour les analyses élémentaires. L'appui de l'ensemble du personnel des ateliers d'électronique et de mécanique a été grandement apprécié. Je suis également reconnaissant au CRSNG pour le support financier obtenu durant ma maîtrise.

Finalement, je ne pourrais passer sous silence l'appui constant et les encouragements de Julie. Elle m'a aidé à surmonter les obstacles de la maîtrise et je lui en suis très reconnaissant. Des remerciements vont aussi à mes parents et ami(e)s qui m'ont soutenu tout au long de mon passage à l'Université de Montréal. Merci à tous ceux qui ont fait de cette période un moment inoubliable.

CHAPITRE 1

Introduction: les thiazolines en chimie organique

1.1 Produits naturels contenant des thiazolines

Les thiazolines ont suscité beaucoup d'intérêt auprès de nombreux groupes de recherche depuis plusieurs années puisqu'elles se retrouvent dans plusieurs composés naturels dont notamment la curacine A (1)¹, la thiangazole (2)², la tantazole B (3)³, ainsi que la mirabazole B (4)⁴. L'activité biologique et la synthèse de la curacine A seront discutées plus en détail dans le chapitre 3.

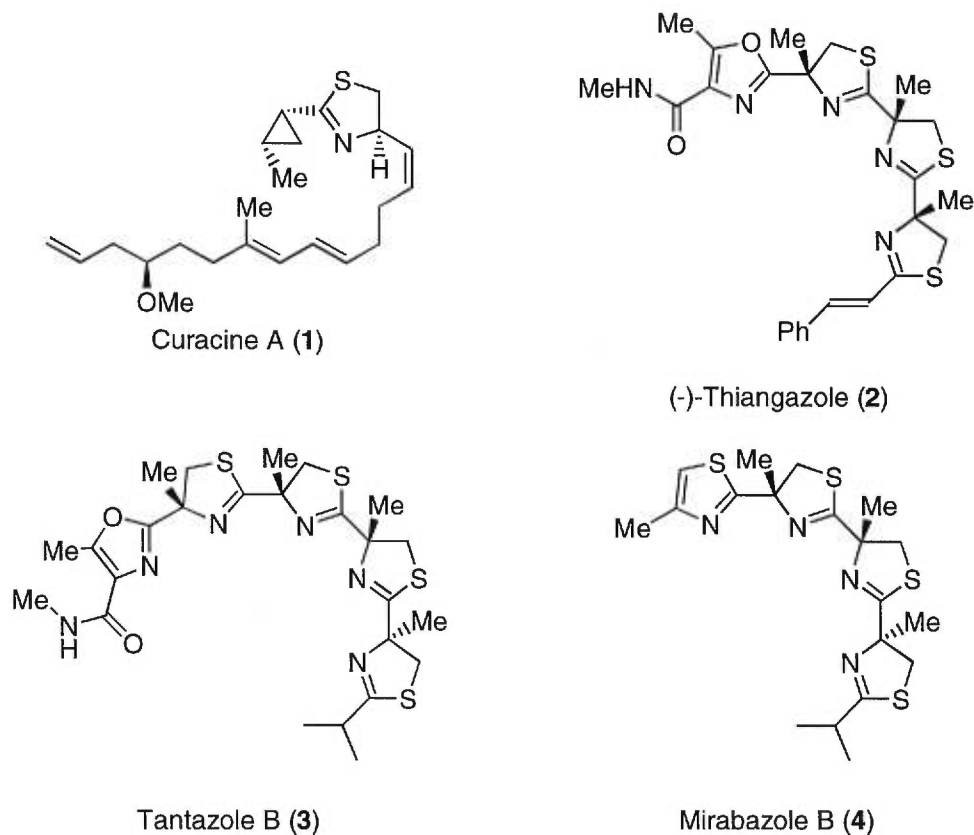


Figure 1. Produits naturels contenant une thiazoline

1.2 Produits naturels contenant des cyclopropanes

La curacine A possède une structure unique puisqu'elle renferme également une unité cyclopropyle dans sa structure de base. Les cyclopropanes appartiennent eux aussi à une classe très particulière de produits possédant une activité biologique des plus intéressantes. La callipeltoside A (5)⁵, la bicyclohuménone (6)⁶, ainsi que le U-106305 (7)⁷ en font d'ailleurs partie intégrante.

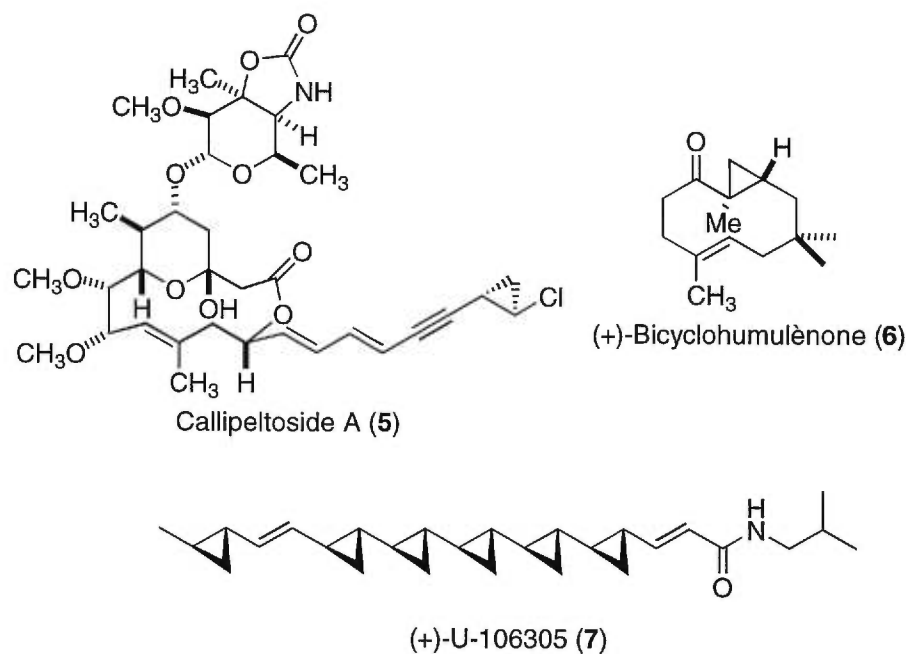


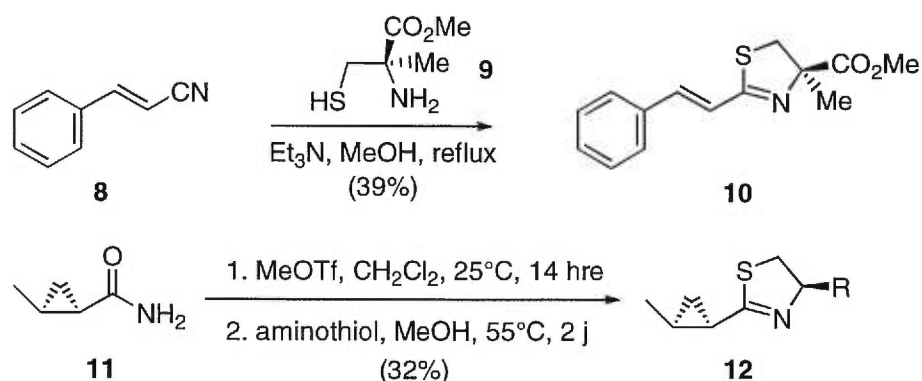
Figure 2. Produits naturels contenant un cyclopropane

1.3 Formation des thiazolines

L'importance des thiazolines dans le domaine de la chimie, de la biologie, de la biochimie et de la pharmacologie, justifie pleinement que plusieurs méthodologies de synthèse de ces composés aient été développées au cours des dernières années.⁸ Dans le contexte d'une synthèse totale, la formation de la thiazoline doit s'accomplir dans les conditions les plus douces possible et doit être compatible avec les autres groupes fonctionnels présents sur la molécule. Les premières thiazolines furent générées par la réaction de Pinner entre un

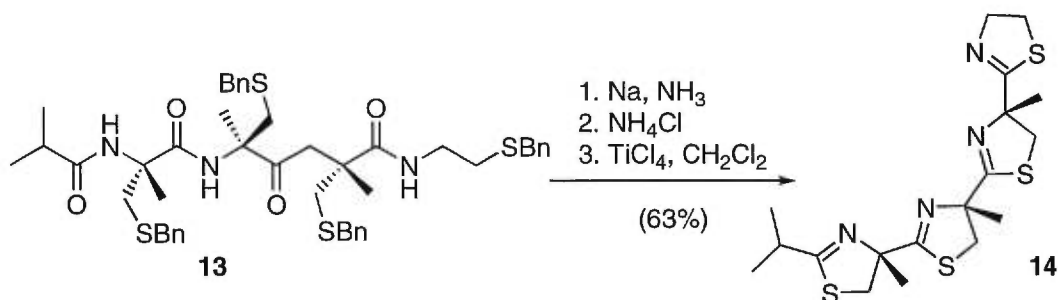
aminothiol, tel que **9**, et un nitrile **8** ou un imidate formé à partir d'un amide comme **11**.⁹ Cette réaction a l'avantage de s'effectuer en une étape mais les conditions réactionnelles sont très drastiques car les imidates et les nitriles sont des électrophiles peu réactifs (Schéma 1).

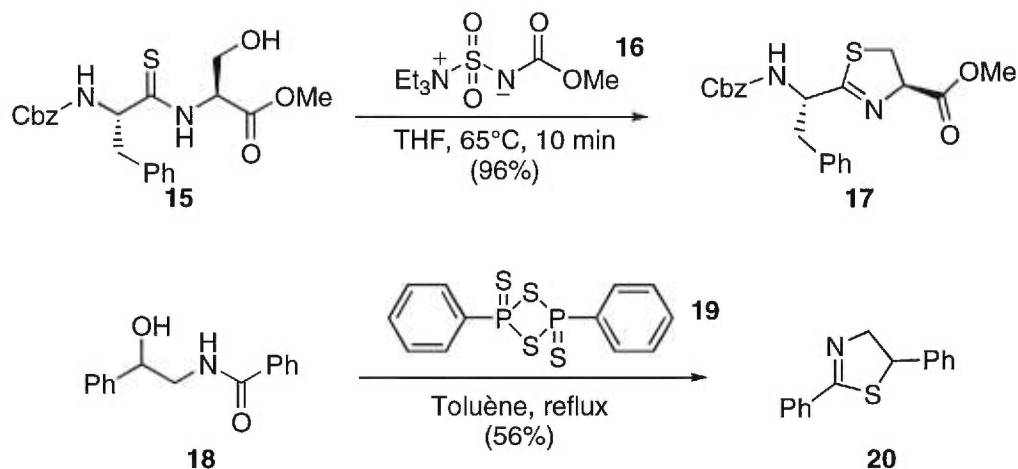
Schéma 1. Formation de thiazolines à partir de nitriles ou d'imidates



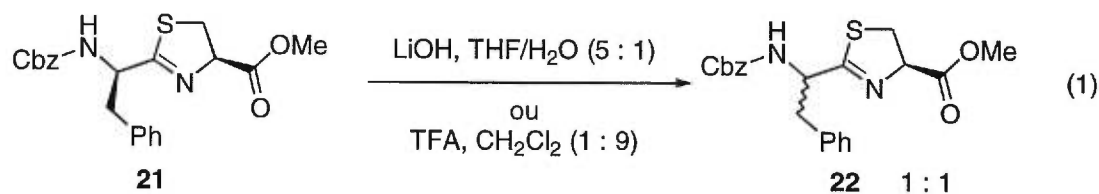
Le nitrile **8** peut également être transformé en thiazoline par l'emploi du réactif de Meerwein (Me_3OBF_4).¹⁰ D'ailleurs, cet agent est utilisé dans une vaste gamme de réaction pour former des intermédiaires très intéressants, tels que les imidates.¹¹ Une alternative qui donne des rendements plus élevés consiste à effectuer cette réaction de manière intramoléculaire, soit par l'utilisation d'un agent déshydratant¹², par le biais du réactif de Burgess **16**¹³ ou par l'emploi du réactif de Lawesson **19**¹⁴ (Schéma 2).

Schéma 2. Formation de thiazolines par cyclodéshydratation





Ces deux dernières conditions sont compatibles avec un large éventail de groupes fonctionnels et demeurent des méthodes de choix pour la synthèse de molécules sensibles. Ainsi, l'alcool d'un hydroxythioamide peut être activé et le déplacement nucléophile ($\text{S}_{\text{N}}2$) intramoléculaire par l'atome de soufre du thioamide entraîne la fermeture du cycle pour conduire à la thiazoline. Une méthode couramment employée par Wipf est de convertir une oxazoline en thiazoline par l'utilisation subséquente du H_2S suivi du réactif de Burgess.¹⁵ Par ailleurs, Elliott¹⁶ emploie une méthode similaire qui consiste à transformer l'hydroxyle en meilleur groupement partant, tel un chlorure, pour obtenir la thiazoline désirée. Toutefois, la formation de la thiazoline demande un chauffage élevé en présence de chlorure de thionyle ce qui rend la méthode moins intéressante. Malgré le nombre de procédures disponibles pour la formation de thiazolines, plusieurs n'offrent pas de rendements exceptionnels, spécialement dans le cas de substrats sensibles à l'épimérisation du centre chiral en α de la thiazoline. En effet, Wipf a démontré clairement que la thiazoline possédant un centre chiral en α **21** était très facilement épimérisable.¹⁷ Une trace d'acide (10% TFA) dans le dichlorométhane ou encore un équivalent d'hydroxyde de lithium dans un mélange de THF et d'eau à la température ambiante entraîne l'épimérisation complète du centre **22** après seulement 30 minutes de réaction (Équation 1).



De surcroît, une séquence en plusieurs étapes est nécessaire pour former la thiazoline à partir de substrats plus sensibles.

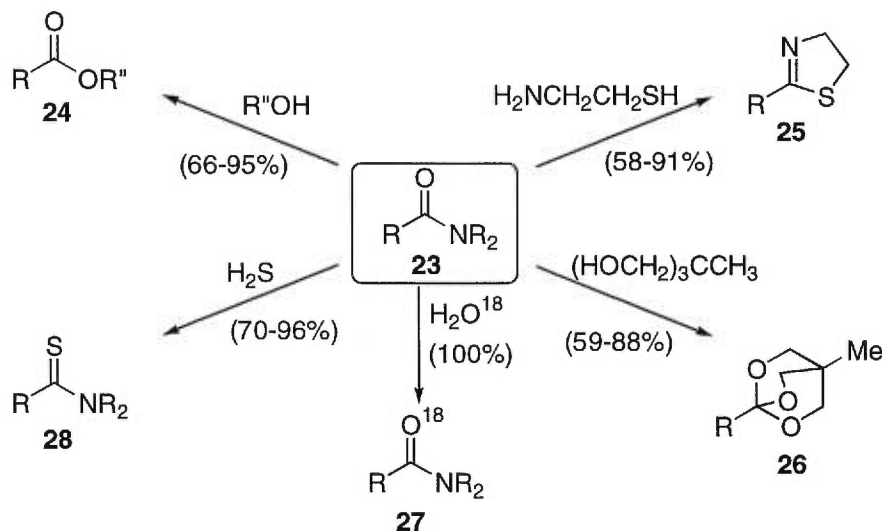
1.4 Objectifs de recherche

Étant donné qu'aucune des réactions de formation de thiazolines rapportées jusqu'à maintenant ne semble donner les résultats escomptés, il est de mise d'approfondir la conception de ce type d'hétérocycle par une méthode plus douce procurant du même coup un haut rendement et une stabilité accrue au niveau de l'épimérisation en α . C'est pour cette raison que notre groupe de recherche s'est penché sur cette question et nous présenterons dans les prochaines sections les résultats de nos travaux.

1.5 Activation électrophile d'amides secondaires et tertiaires

Des recherches entreprises dans nos laboratoires ont permis de démontrer l'efficacité de l'anhydride triflique (Tf₂O) sur un amide **23** en présence de pyridine et d'un aminothiols pour l'obtention de thiazolines **25** dans des rendements excellents et dans des conditions douces.¹⁸ De plus, cette méthode d'activation a permis la conversion d'amides en esters **24**¹⁹, en orthoesters cycliques **26**²⁰, en amides marqués isotopiquement au niveau de l'oxygène **27** ainsi qu'en thioamides **28** (Schéma 3).²¹

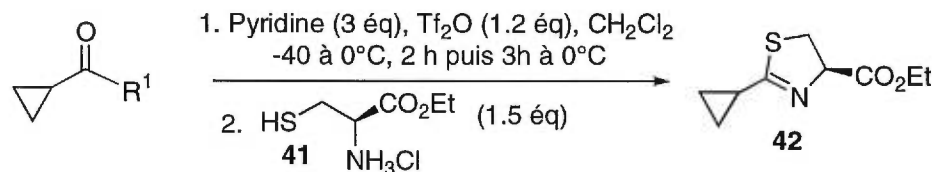
Schéma 3. Activation d'amides secondaires ou tertiaires et dérivés



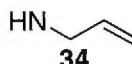
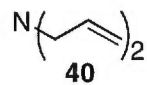


En plus de sa versatilité, il a été démontré que plusieurs groupes fonctionnels étaient compatibles, notamment les esters, les acétals, les éthers, les éthers silylés, les phthalimides ainsi que les bromures. Nous présentons ici l'exploration des divers paramètres de cette nouvelle réaction dans le but d'en comprendre le mécanisme et les limitations.

1.5.1 Conversion d'amides en thiazolines

En premier lieu, nous nous sommes intéressés à mesurer l'efficacité de la conversion d'amides en thiazolines en fonction de la structure de l'amide. Nous avons ainsi synthétisé une gamme d'amides secondaires et tertiaires à partir du chlorure d'acide correspondant et des différentes amines en présence de triéthylamine. Ces amides ont ensuite été soumis aux conditions standards d'activation, qui consiste à dissoudre l'amide dans le dichlorométhane sous atmosphère d'azote à basse température ($-40^{\circ}C$), et à additionner la pyridine et l'anhydride triflique. On laisse ensuite la réaction se réchauffer progressivement jusqu'à $0^{\circ}C$ (environ 2 heures) et on conserve à cette température pour 3 heures supplémentaires. Finalement, on ajoute l'aminothiols à $-30^{\circ}C$ suivi de la pyridine, puis la réaction est agitée 15 minutes puis filtrée sur une petite colonne de silice. Le produit est alors obtenu dans les rendements spécifiés au tableau 1.

Tableau 1 Formation de thiazolines à partir d'amides

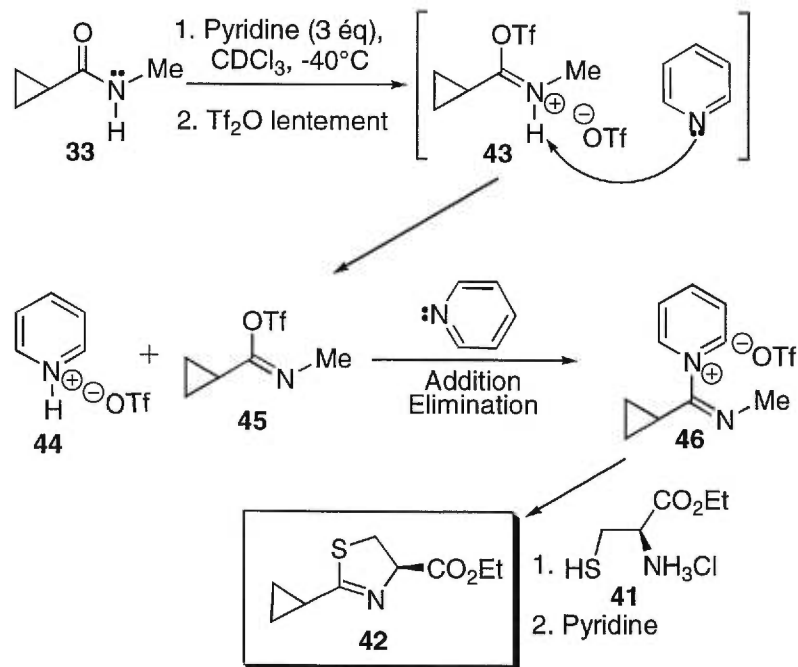
Entrée	Amide (R ¹)	Rendement	Entrée	Amide (R ¹)	Rendement
1	NHBn 29	78%	7	 35	65%
2	NHCH ₂ CH ₂ Ph 30	67%	8	 36	30%
3	NHCH(CH ₃)Ph 31	82%	9	NMe ₂ 37	72%
4	NHBu 32	80%	10	N(<i>i</i> -Pr) ₂ 38	23%
5	NHMe 33	95%	11	N(Me)OMe 39	60%
6	 34	60%	12	 40	33%

Tout d'abord, on peut remarquer que les amides secondaires procurent généralement la thiazoline **42** dans un rendement supérieur par rapport aux amides tertiaires. Plus les substituants sur l'azote sont petits, meilleur est le rendement (95% entrée 5). Cette observation est également valable dans le cas des amides tertiaires où la diméthylamine donne un rendement de 72% (entrée 9). L'encombrement stérique semble jouer un rôle important lors de l'expulsion de l'amine tel que dans le cas de la pyrrolidine et de la pipéridine (entrées 7 et 8). L'allylamide ainsi que l'amide de Weinreb et le diallylamide (entrées 34, 39 et 40 respectivement) demandent un temps d'activation beaucoup plus long sans toutefois conduire à un rendement plus élevé pour la thiazoline. Bref, le N-méthylcyclopropylamide **33** semble être le substrat de choix pour conduire à l'élucidation du mécanisme de la réaction puisque le rendement est élevé et que la simplicité du signal du méthyle facilite l'interprétation des changements survenant lors de l'expérience RMN.

1.5.2 Étude du mécanisme réactionnel pour les amides secondaires

Des travaux antérieurs réalisés par Ghosez et Grierson²² ont démontré que les iminotriflates et les triflates d'iminium pouvaient être générés par traitement d'amides secondaires et tertiaires en présence d'anhydride triflique. Il est bien connu que les amides permettent la formation d'intermédiaires chargés, tels que **43** et **46**, puisque l'azote accepte aisément de recevoir une charge positive. Par comparaison, les esters ne peuvent pas effectuer cette même migration d'électrons car la formation d'un oxonium entraînerait une perte énorme de stabilité. Bref, la résonance ne peut s'effectuer que dans le cas des amides et non celui des esters. Ainsi, nous proposons ici un nouveau mécanisme pour l'activation d'amide basé sur les nombreuses observations effectuées en laboratoire ainsi qu'aux expériences de résonance magnétique nucléaire (RMN) réalisées (Schéma 4).²³

Schéma 4 Mécanisme de l'activation d'amide secondaire



Ainsi, il a été observé par RMN que l'amide de départ **33** se transformait lentement à l'espèce **43** qui réagit rapidement avec la pyridine présente dans le milieu réactionnel pour conduire à l'intermédiaire **45** qui subit ensuite l'addition d'une molécule de pyridine et l'expulsion du triflate pour conduire directement au pyridinium **46**. Cet intermédiaire réactionnel est ensuite converti en thiazoline **42**

suite à l'ajout du cystéinate d'éthyle **41**. La réaction de formation de l'intermédiaire **46** prend environ 5 heures tandis que l'étape de cyclisation de l'aminothiols en thiazoline **42** s'effectue en quelques minutes, typiquement 10 minutes (Figure 3).

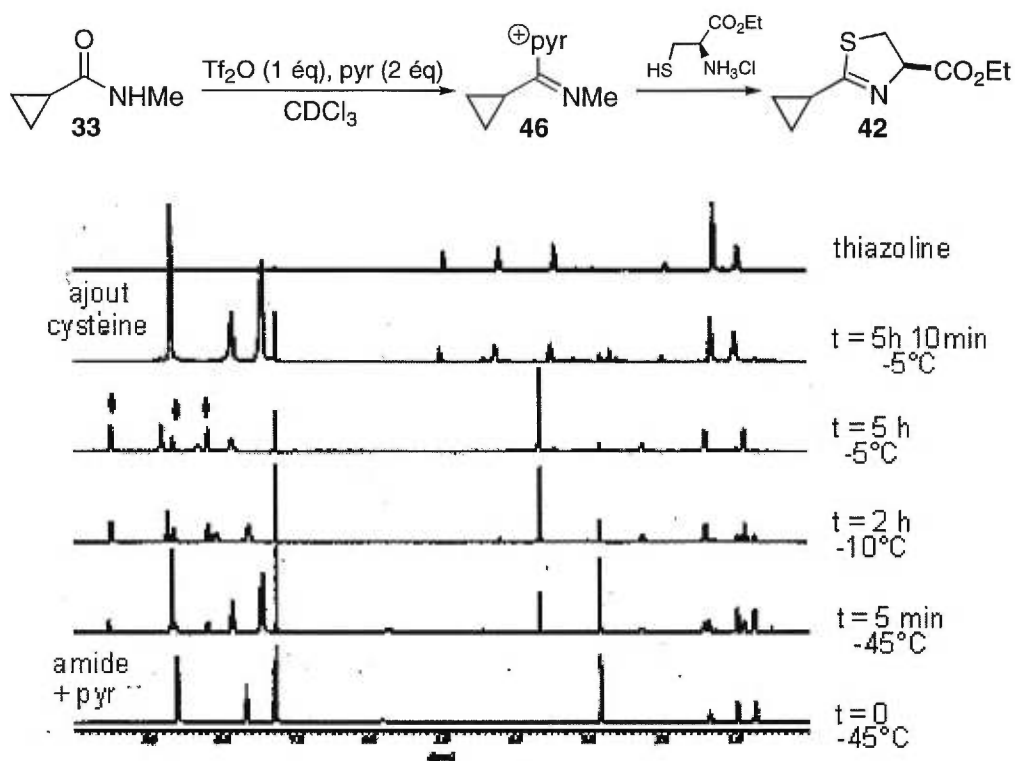


Figure 3 RMN ^1H indiquant la formation de l'intermédiaire pyridinium **46**

Nous avons également conduit plusieurs expériences de RMN 2 dimensions pour prouver hors de tout doute que le pyridinium **46** est bel et bien l'intermédiaire de la réaction. À ce sujet, une étude NOESY à basse température (-5°C) a permis d'observer des corrélations nOe entre les protons en ortho du pyridinium **46** avec les protons du cyclopropyle ainsi que ceux du méthyle (Figure 4).²⁴

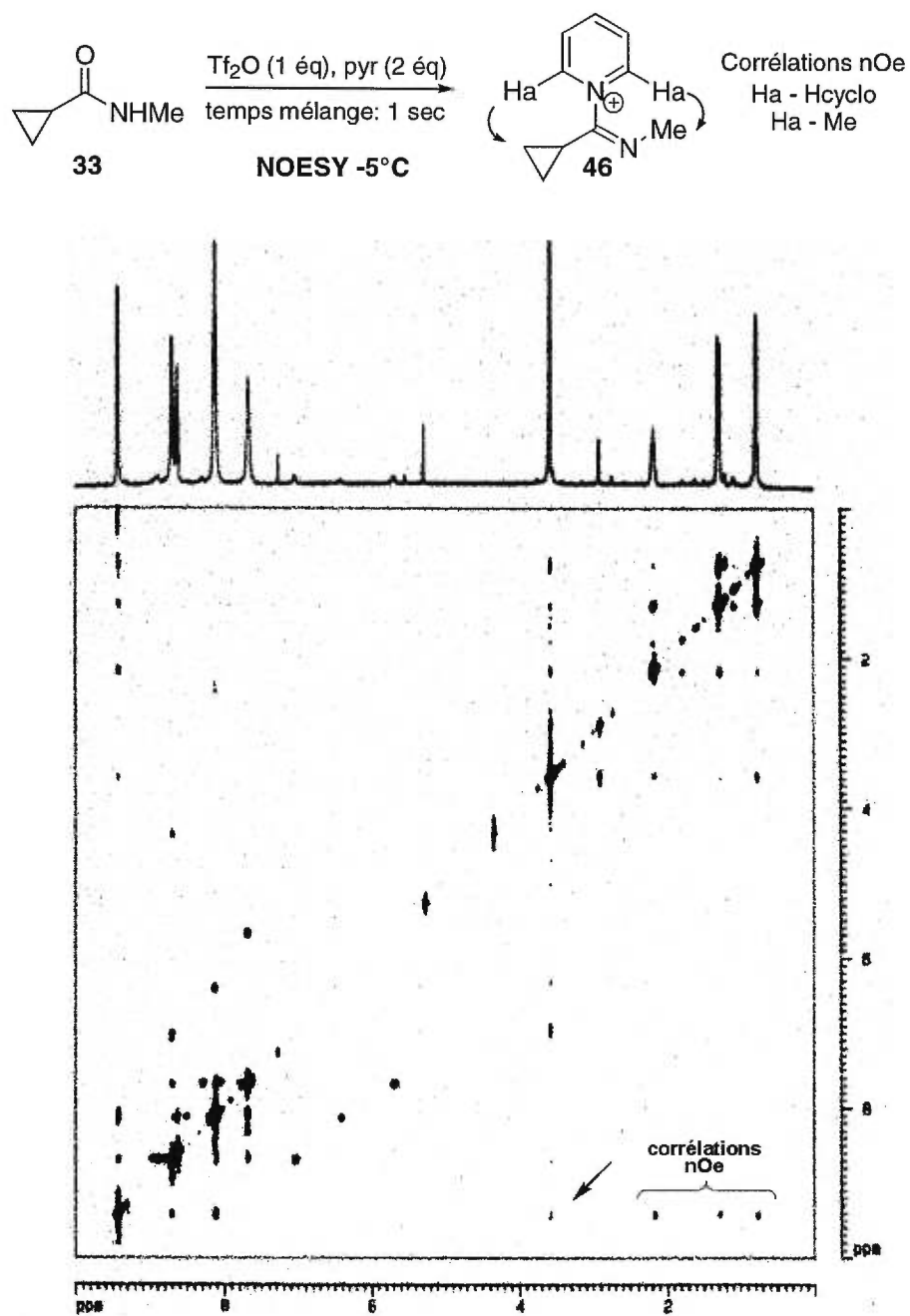


Figure 4 RMN 2D NOESY démontrant la formation du pyridinium 46.

De plus, nous avons pu observer l'existence d'échanges chimiques entre la pyridine présente dans le milieu réactionnel et l'intermédiaire pyridinium **46** en utilisant un temps de mélange de 1 seconde. En effet, le doublet à 9.4 ppm représentant les protons en ortho sur le pyridinium **46** échangent avec ceux à 8.7 ppm de la pyridine libre. Cette dernière corrélation à 8.7 ppm disparaît lorsque le temps de mélange est réduit de moitié indiquant ainsi que l'échange s'effectue dans un laps de temps situé entre 0.5 et 1 seconde (Figure 5).²⁵

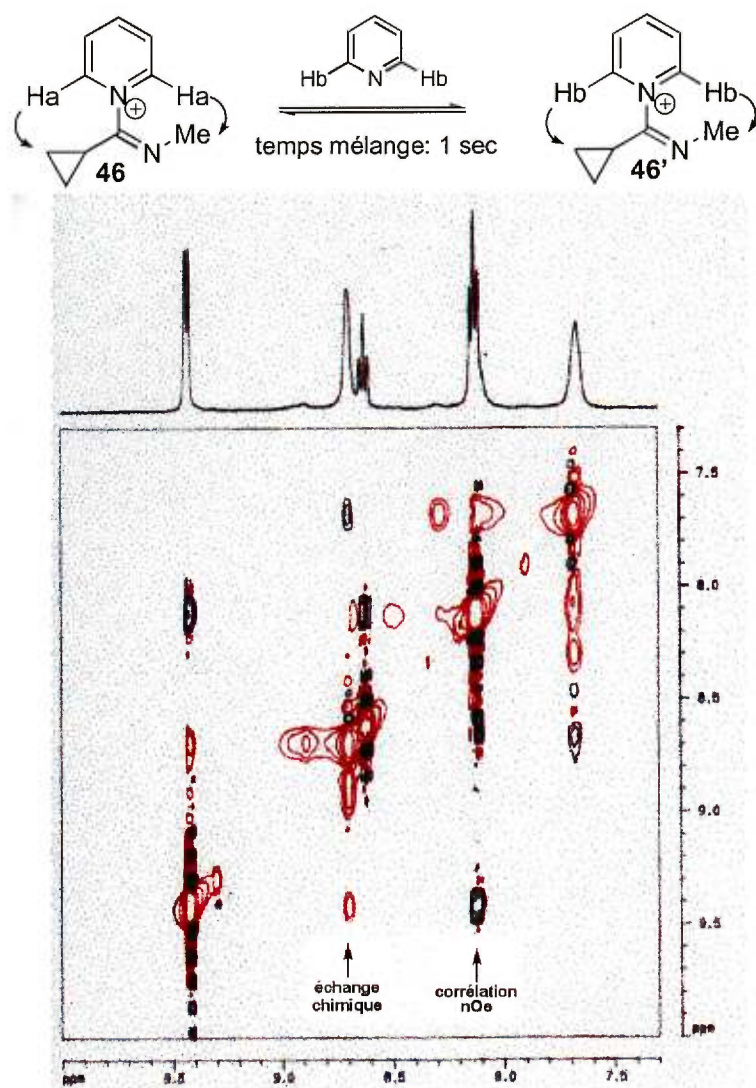


Figure 5 RMN ²D NOESY montrant l'échange chimique du pyridinium **46**.

Ces deux dernières expériences de RMN démontrent bien que l'espèce réactive est effectivement le pyridinium **46**. Par ailleurs, nous avons également suivi cette réaction par l'utilisation du REACT IR.²⁶ Ainsi, le profil de cette réaction d'activation d'amide est présenté à la figure 6.

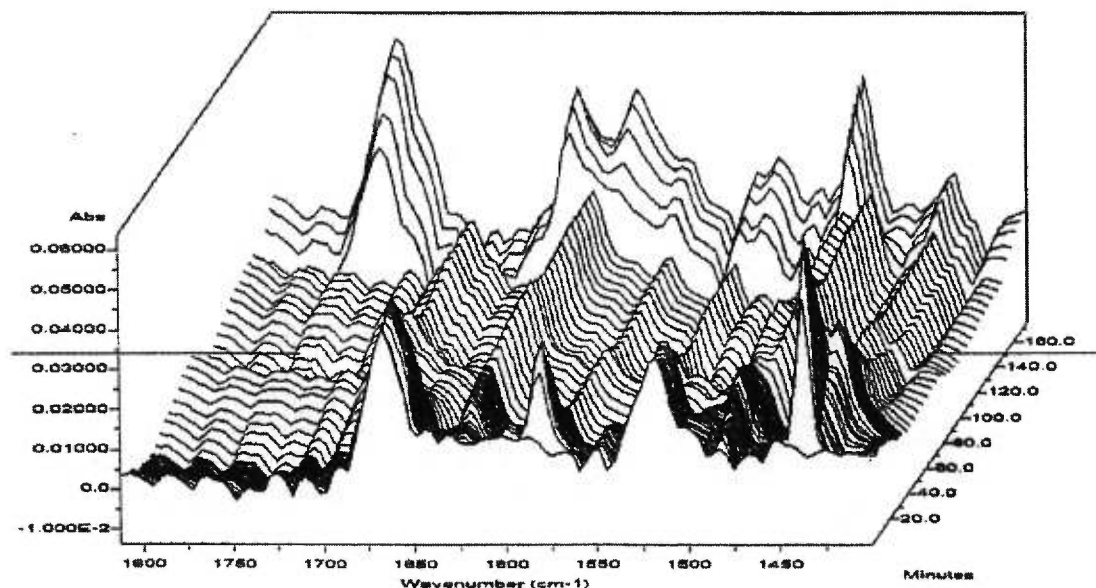
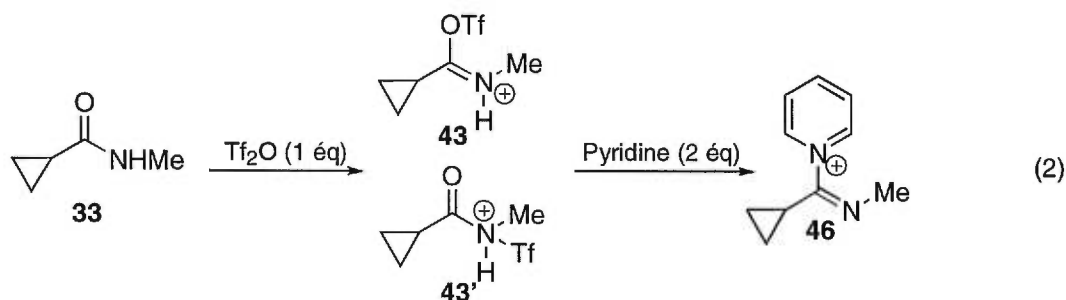


Figure 6 React IR de l'activation du N-benzylcyclopropanamide **29**.

On peut ainsi voir clairement que les bandes à 1675 cm^{-1} et 1525 cm^{-1} correspondent respectivement à la fonction C=O et à la déformation de la liaison N-H du N-benzylcyclopropanamide. Ensuite, la pyridine est ajoutée et on peut assister à l'apparition de 2 nouvelles bandes à 1600 cm^{-1} et à 1450 cm^{-1} . Le système est maintenant prêt pour l'addition lente d'anhydride triflique. Après 80 minutes, on constate que les bandes de l'amide de départ ont complètement disparu pour laisser la place à une nouvelle bande à 1650 cm^{-1} que nous associons à la formation de la liaison C=N de l'intermédiaire pyridinium **46**. On remarque également la nette diminution de l'absorbance des 2 bandes de la pyridine puisque cette dernière est convertie en intermédiaire **46** et en triflate de pyridinium **44**. Finalement, la réaction est arrêtée par l'addition du cystéinate d'éthyle **41** où nous pouvons facilement associer la bande formée à 1725 cm^{-1} à la fonction ester (C=O) et les deux bandes à 1675 et 1625 cm^{-1} à la fonction C=N de la thiazoline

sous sa forme neutre ou protonée car l'azote de la thiazoline est plus basique que la pyridine. La filtration rapide du mélange réactionnel sur une colonne de silice procure la thiazoline **42** possédant une seule bande à 1650 cm^{-1} correspondant à l'élongation du lien C=N.

De plus, nous avons réalisé une autre expérience RMN qui prouve encore que l'intermédiaire pyridinium **46** est l'espèce réactive dans cette réaction. Pour ce faire, nous avons réalisé l'activation de l'amide par addition inverse (Équation 2).²⁷



On forme ainsi 2 espèces en solution, soit le *O*-triflate d'iminium **43** et le *N*-triflyl d'iminium **43'**. Le spectre proton **A** est obtenu 10 minutes après l'addition du Tf_2O à l'amide de départ (Figure 7).

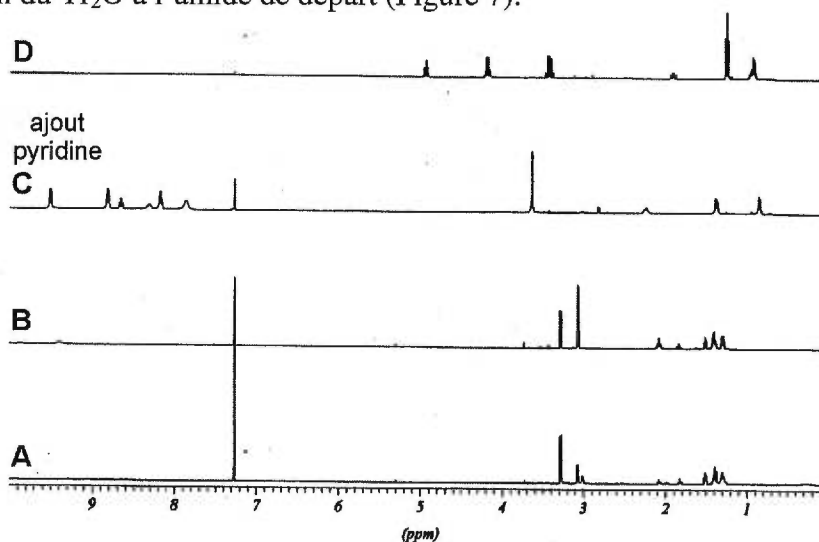
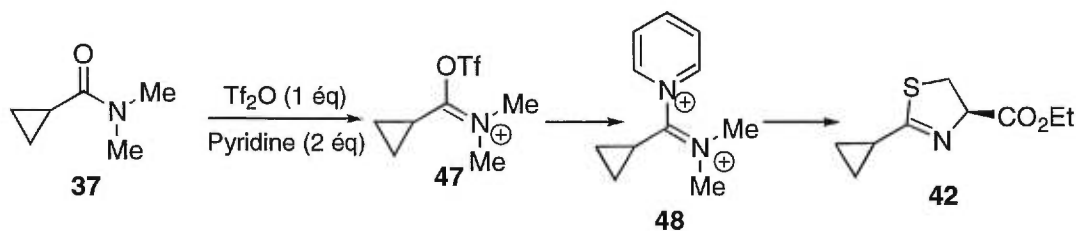


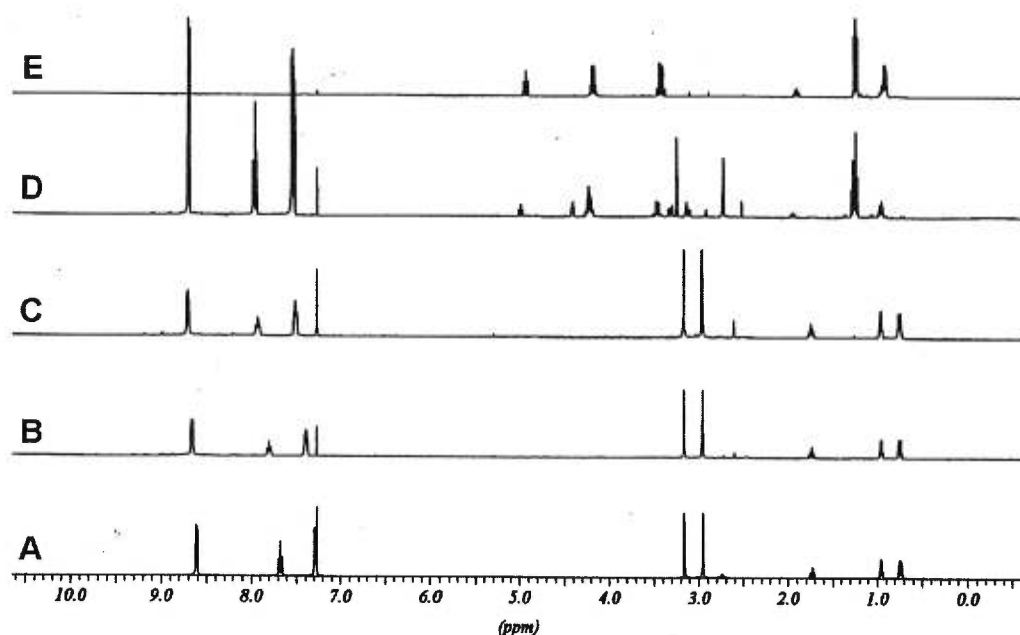
Figure 7 RMN ^1H de l'addition inverse sur l'amide **29**.

On voit que les 2 espèces sont en équilibre car la première correspond au produit cinétique **43** (3.3 ppm) tandis que la seconde s'associe au produit thermodynamique **43'** (3.1 ppm). Finalement, l'équilibre est détruit très rapidement lorsque la pyridine est ajoutée. On remarque dans le spectre **C** que les 3 signaux du pyridinium **46** dans la région aromatique sont créés de même que le singulet à 3.7 ppm correspondant au méthyle de l'intermédiaire. Pour conclure, l'addition de l'aminothiols donne la thiazoline dans un excellent rendement (spectre **D**). Cette méthode d'addition inverse souffre malgré tout d'une faiblesse puisque nous générons ainsi de l'acide triflique, un acide très fort (pKa -14) qui pourrait éventuellement affecter certaines molécules sensibles aux conditions acides. Bref, cette série d'expériences RMN et IR nous amène à la conclusion que le pyridinium **46** est vraiment l'espèce réactive intermédiaire de cette réaction.

1.5.3 Étude du mécanisme réactionnel pour les amides tertiaires

Les amides tertiaires sont généralement moins réactifs que les amides secondaires, mais ils conduisent tout de même à la formation de thiazolines. Nous nous sommes alors questionnés sur la nature de l'intermédiaire formé lors de l'activation avec le Tf₂O. Est-il possible que l'espèce possède 2 charges positives à proximité si on considère un intermédiaire semblable à celui trouvé dans le cas des amides secondaires? Nous avons ainsi débuté notre étude en suivant cette réaction par RMN proton et comme il fallait s'y attendre, la formation de nouveaux signaux dans la région aromatique indiquant la présence du pyridinium, n'a pas été observée (Figure 8).





- A : Amide **37** et pyridine
 B : 10 minutes après l'ajout de Tf₂O
 C : 5 heures après l'ajout de Tf₂O
 D : 10 minutes après l'ajout de **41**
 E : Produit brut obtenu

Figure 8 RMN ¹H de l'activation du diméthylcyclopropanamide **37**

On remarque qu'aucun déblindage des protons des 2 méthyles de l'amide ne s'est produit et qu'une seule série de signaux pour la pyridine est présente (spectres **A**, **B** et **C**). Dans le cas des amides secondaires, le déblindage du méthyle était évident et l'apparition de nouveaux signaux dans la région aromatique venait confirmer notre hypothèse quant à la formation de l'intermédiaire **46**. Pour résoudre ce problème, nous avons décidé de suivre cette réaction par RMN ¹⁹F qui nous indiquerait si l'espèce intermédiaire possède des atomes de fluor. Par conséquent, la technique de l'addition inverse a été utilisée pour permettre la formation du *O*-triflate **47** et du *N*-triflate **47'** qui sont tous deux clairement observés dans le spectre fluor (Figure 9).

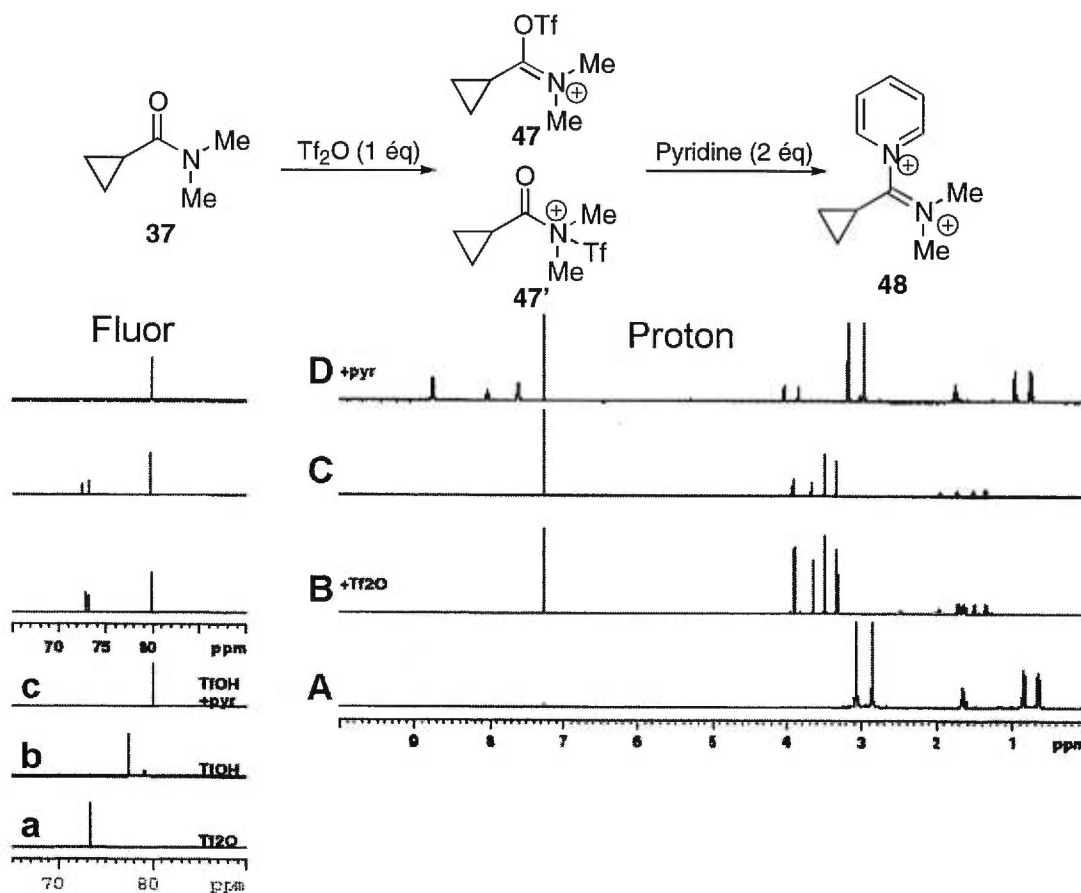


Figure 9 RMN ^1H et ^{19}F de l'addition inverse sur l'amide **37**

Nous avons à gauche les spectres ^{19}F de l'anhydride triflique (-73 ppm), de l'acide triflique (-77 ppm) et celui du pyridinium triflate (-80 ppm) (spectres **a**, **b** et **c** respectivement). À droite, nous avons le spectre proton de l'amide de départ **37** (spectre **A**). Lorsqu'on ajoute le Tf_2O en absence de pyridine, on aperçoit l'apparition de 2 nouveaux signaux dans le spectre ^{19}F correspondant aux intermédiaires **47** et **47'** (spectre **B**). Le spectre proton subit également l'influence de l'ajout du réactif par déblindage des signaux des méthyles. Encore une fois, on observe un équilibre entre les 2 formes de triflates qui semblent indiquer que les 2 signaux des méthyles du *N*-triflate sont les plus déblindés (spectre **C**). Finalement, l'ajout de pyridine au système provoque la disparition instantanée des 2 signaux de triflates dans le spectre ^{19}F en plus de la transformation du *O*-triflate en pyridinium dans le spectre proton (spectre **D**). La quantité de *N*-triflate formée précédemment est convertie en pyridinium **48** plus lentement puisqu'elle doit

retourner sous forme de *O*-triflate avant de pouvoir réagir. Par contre, on ne voit qu'une seule série de signaux pour la pyridine au lieu de deux. Nous pensons que ce résultat est causé par un échange très rapide de la pyridine avec l'intermédiaire pyridinium **48** (addition-élimination) permettant de neutraliser la charge positive pendant une fraction de seconde. De plus, ce temps est plus court que le temps requis pour l'accumulation d'un spectre RMN proton. Ainsi, on voit une moyenne des signaux de la pyridine et non deux espèces bien séparées. Cette expérience RMN soutient l'existence de l'espèce pyridinium **48** et vient ainsi s'ajouter aux nombreuses évidences précédentes.

1.5.4 Étude de la base et optimisation des conditions

Par la suite, nous avons étudié la nature de la base dans cette réaction.²⁸ Tout d'abord, l'utilisation d'une base similaire à la pyridine, telle la 2,6-lutidine, la 2,4,6-collidine ou la 2,6-ditertbutylpyridine n'a pas permis d'obtenir des rendements aussi élevés tout en augmentant considérablement la période d'activation. Nous avons tenté une expérience RMN proton avec la 2,6-lutidine comme base, pour observer la formation éventuelle d'un intermédiaire pyridinium mais en vain. Il semble que cette base soit trop encombrée pour permettre une addition-élimination sur un substrat possédant un cyclopropyle en α . L'emploi de triéthylamine ou de DMAP a conduit à la formation de plusieurs sous-produits. Une explication plausible serait que ces deux bases sont trop basiques et que la formation de l'intermédiaire réactionnel **46** serait du même coup éliminée. La fonction diméthylamine du DMAP agit comme un groupement électro-donneur augmentant ainsi la nucléophilicité et la basicité de l'azote de la pyridine. Toutefois, nous n'avons pas tenté l'utilisation d'une pyridine portant un groupement électro-attracteur pouvant possiblement aider à améliorer la réaction.

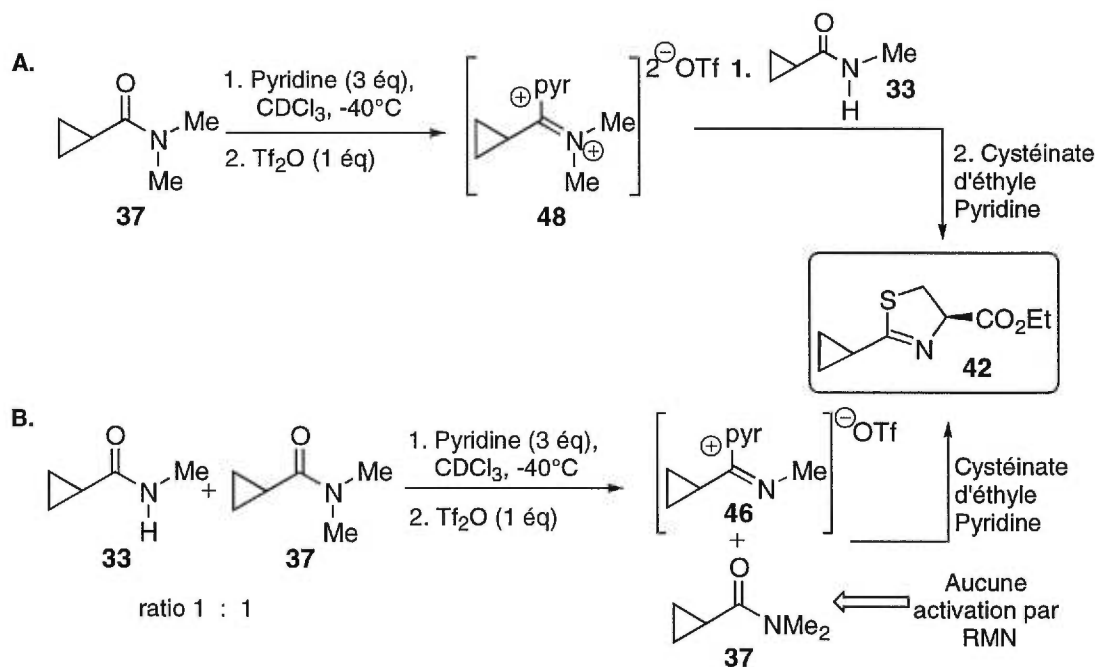
Finalement, nous avons optimisé les conditions de la réaction en faisant varier le nombre d'équivalents des différents réactifs et nous en sommes venus à la conclusion qu'un seul équivalent d'anhydride triflique en présence de 2 équivalents de pyridine étaient suffisants pour donner la thiazoline dans un très bon rendement. Bien sûr, l'emploi de 1 équivalent de Tf₂O et de 1 équivalent de

pyridine fonctionne tout aussi bien mais un léger excès de pyridine est souhaitable si on veut éviter la formation d'acide triflique dans le milieu réactionnel.²⁹

1.5.5 Étude de la réactivité relative des amides secondaires et tertiaires

Par ailleurs, les rendements supérieurs obtenus avec les amides secondaires et les temps d'activation plus courts nous portent à croire que ceux-ci devraient réagir plus rapidement que les amides tertiaires.³⁰ Nous avons alors réalisé deux types d'expérience pour corroborer ces affirmations (Schéma 5).

Schéma 5 Vitesse relative d'activation intermoléculaire des amides secondaires et tertiaires

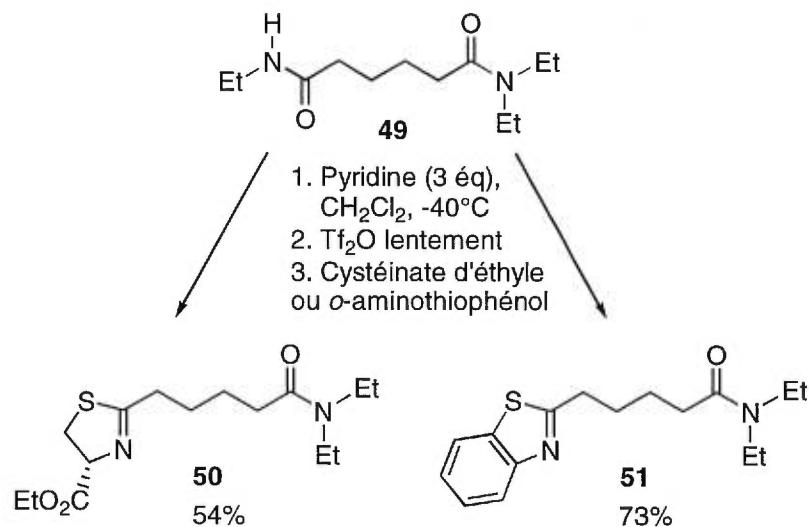


Premièrement, l'activation de l'amide tertiaire **37** avec 1 équivalent de Tf_2O suivi de l'ajout de 1 équivalent d'amide secondaire **33** et du cystéinate d'éthyle 2 heures plus tard a permis de constater qu'aucun échange ne s'effectue au niveau des amides et que l'addition d'un amide secondaire ne vient en rien influencer le déroulement de la réaction (schéma 5A). Ainsi, on obtient la thiazoline **42** dans un bon rendement et on récupère l'amide secondaire **33** à 100%. Dans un second temps, l'activation d'un mélange 1 : 1 d'amides secondaire

33 et tertiaire **37** a permis de déduire que seul l'amide secondaire était activé **46** (expériences RMN) et que l'amide tertiaire demeurait intacte (schéma **5B**). L'ajout du cystéinate d'éthyle au mélange réactionnel permet d'obtenir la thiazoline désirée **42** dans un rendement de 90% et la récupération totale de l'amide tertiaire **37**. Ainsi, ces deux expériences démontrent bien que les amides secondaires subissent l'activation par l'anhydride triflique plus rapidement que leurs homologues tertiaires.

Dans la même optique, nous avons construit une nouvelle molécule sur laquelle un amide secondaire et un amide tertiaire sont présents. La molécule fût synthétisée en 4 étapes à partir de la caprolactone dans un rendement de 50% et soumise aux conditions standards d'activation (Schéma 6).

Schéma 6 Vitesse relative d'activation intramoléculaire des amides econdaires et tertiaires



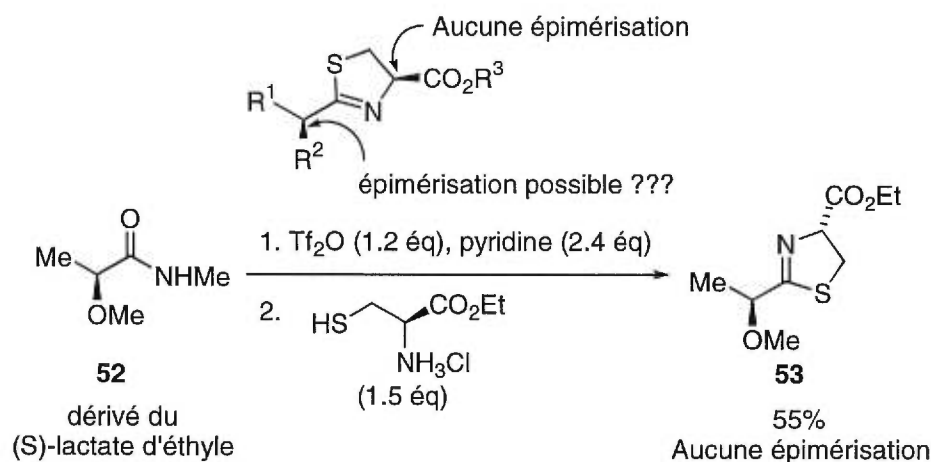
Dans un cas, nous avons additionné à l'intermédiaire du cystéinate d'éthyle qui nous a conduit à la formation de la thiazoline **50** dans un rendement de 54%. Par ailleurs, l'ajout du *o*-aminothiophénol a permis d'obtenir le benzothiazole **51** avec 73% de rendement. Or, nous avons noté que seul l'amide secondaire avait réagi dans les 2 cas et que l'amide tertiaire demeurait intact par RMN. L'emploi de 2 équivalents de Tf₂O et de nucléophiles n'a pas permis la création du produit bithiazoline ou bisbenzothiazole. Ces résultats viennent appuyer notre hypothèse

voulant que les amides secondaires sont activés beaucoup plus rapidement que les amides tertiaires.

1.5.6 Étude sur l'épimérisation possible en α de la thiazoline

La formation de thiazoline étant accomplie efficacement par notre méthode d'activation d'amides, le seul point qui nous reste à examiner est l'utilisation d'amides chiraux et de vérifier si l'épimérisation d'un centre en α de la thiazoline survient tel que discuté précédemment avec l'exemple de Wipf (Schéma 7).

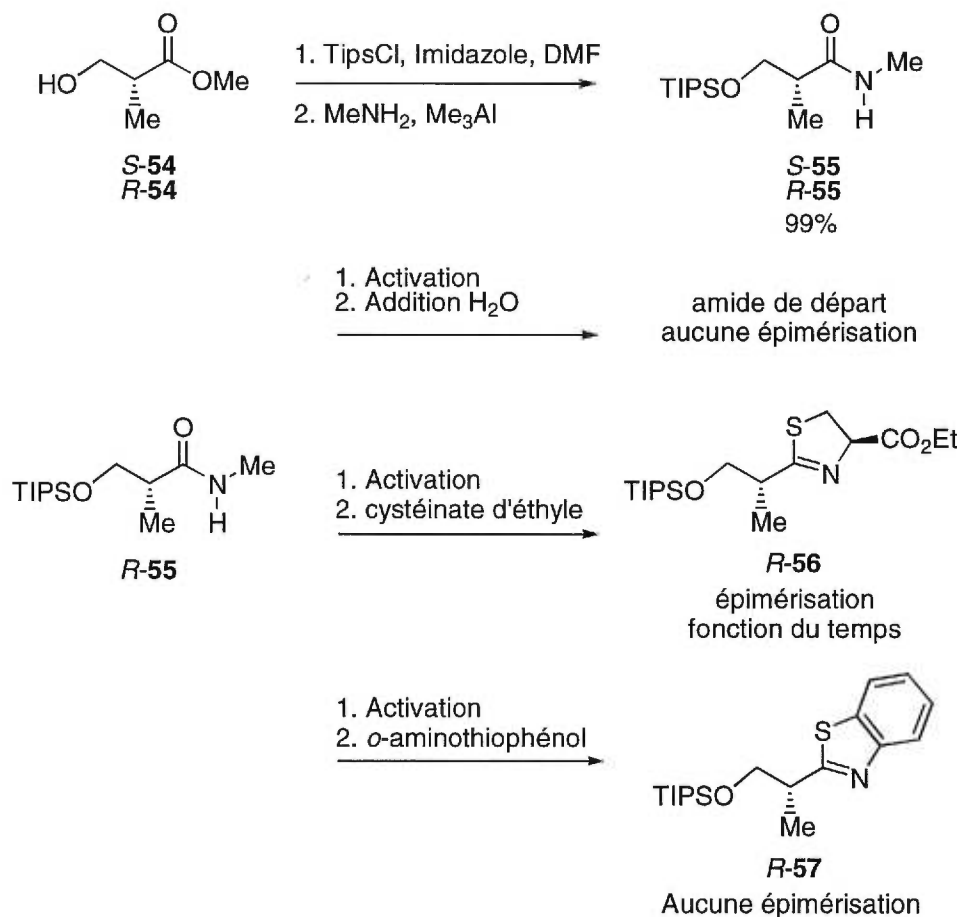
Schéma 7 Activation de l'amide chiral **52** et vérification de l'épimérisation en α de la thiazoline



Pour ce faire, nous avons synthétisé l'amide **52** en 2 étapes dans un faible rendement à partir d'un produit chiral disponible commercialement, le lactate d'éthyle de configuration *S*. Ce produit possédant un centre chiral en α de l'amide a été employé dans les conditions standards de formation de thiazolines. Ainsi, nous avons obtenu la thiazoline **53** dans un rendement de 55% et nous n'avons détecté aucune épimérisation du centre chiral par RMN ¹H. Ensuite, nous avons choisi un autre amide possédant un groupement méthyle en α de l'amide, un centre chiral pouvant être potentiellement plus sensible aux conditions réactionnelles utilisées. Pour ce faire, les amides (*S*)-**55** et (*R*)-**55** furent synthétisés en 2 étapes à partir du (*S*)- et du (*R*)-2-méthyl-3-hydroxypropionate de méthyle **54** par protection du groupement hydroxyle en éther silylé puis

transformation de l'ester en amide par la méthodologie développée par Weinreb (Schéma 8).³¹

Schéma 8 Synthèse d'amides, de thiazoline et de thiazole chiraux et vérification de l'épimérisation en α



On peut constater que les conditions d'activation de l'amide **55** n'entraîne aucune épimérisation du centre chiral en α de l'amide puisque l'addition d'eau à l'intermédiaire pyridinium détruit ce dernier qui redonne l'amide de départ sans modification de son pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$). De plus, l'ajout du *o*-aminothiophénol a conduit au produit **57** qui n'a montré, suite à quelques transformations chimiques (clivage du TIPS et dérivé Mosher), aucune épimérisation du centre en α de la thiazoline. Les spectres protons et fluor ont été enregistrés en plus d'une analyse par GC.³² Finalement, l'utilisation du cystéinate d'éthyle comme nucléophile a donné la thiazoline **56** dans un rendement de 75%

et nous avons observé que l'épimérisation du centre en α dépendait du temps total de la réaction. Nous avons réussi à déterminer la vitesse d'épimérisation en effectuant l'expérience dans la sonde RMN en utilisant l'information donnée par le spectre RMN ^{13}C (Figure 10).

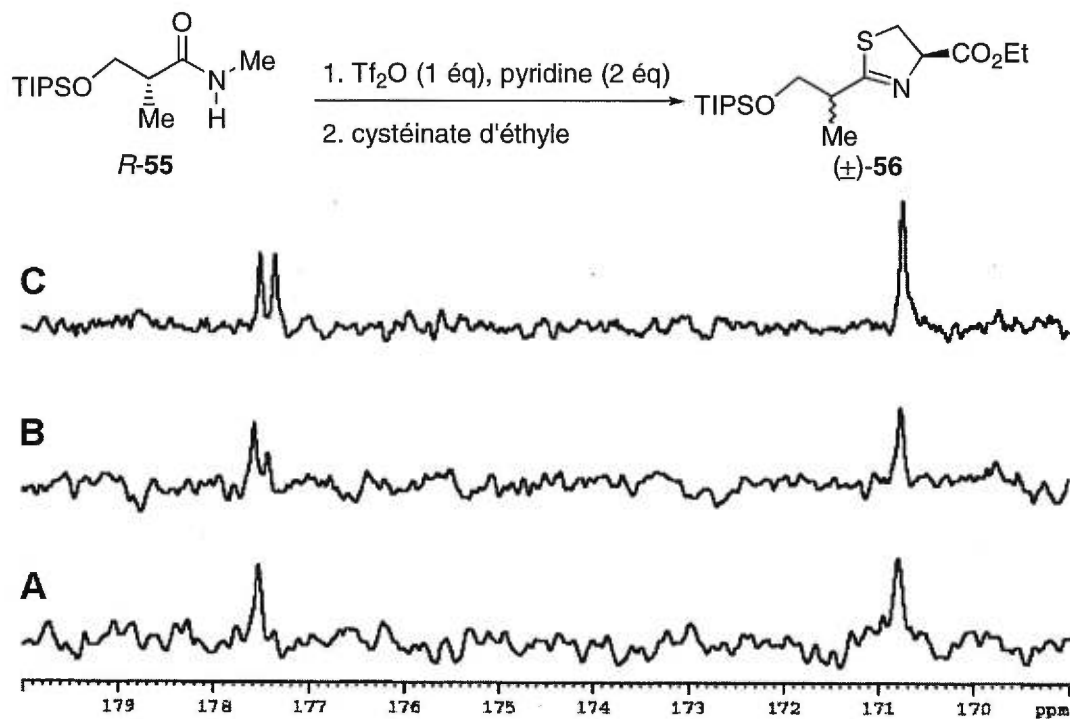


Figure 10 RMN ^{13}C montrant l'épimérisation en α de la thiazoline 56

Ainsi, 10 minutes après l'ajout du cystéinate d'éthyle, on obtient la thiazoline pure sans épimérisation (spectre A). Par contre, lorsque la réaction est agitée plus longtemps, on constate qu'après 1 heure, l'épimérisation du centre en α de la thiazoline est à environ 30% (spectre B). Si la réaction est laissée à température ambiante pendant la nuit (20 heures, spectre C), on remarque que l'épimérisation est complète pour le centre en α de la thiazoline. Bref, on peut aisément arrêter la réaction après 10 minutes pour éviter l'épimérisation et les expériences antérieures ont démontré que la formation de la thiazoline était complète après 10 minutes. De surcroît, nous avons effectué une expérience 2D HMBC qui nous a permis d'assigner les protons en α de l'oxygène et du soufre (figure 11).³³

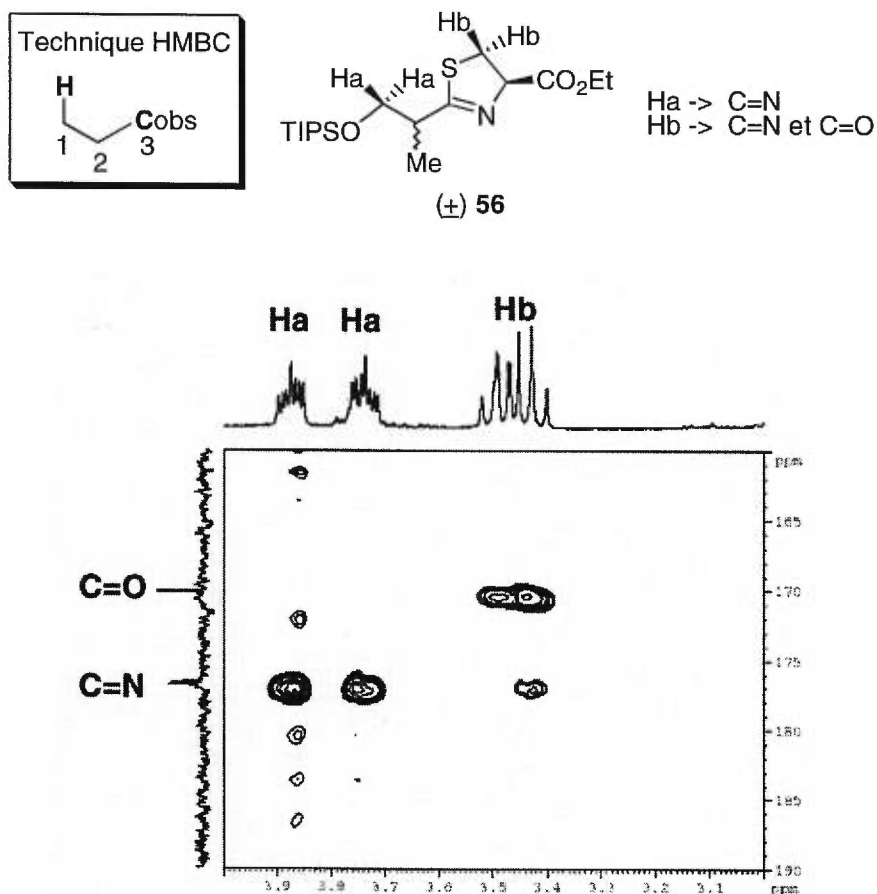


Figure 11 RMN 2D HMBC montrant les protons en α de l'oxygène et du soufre

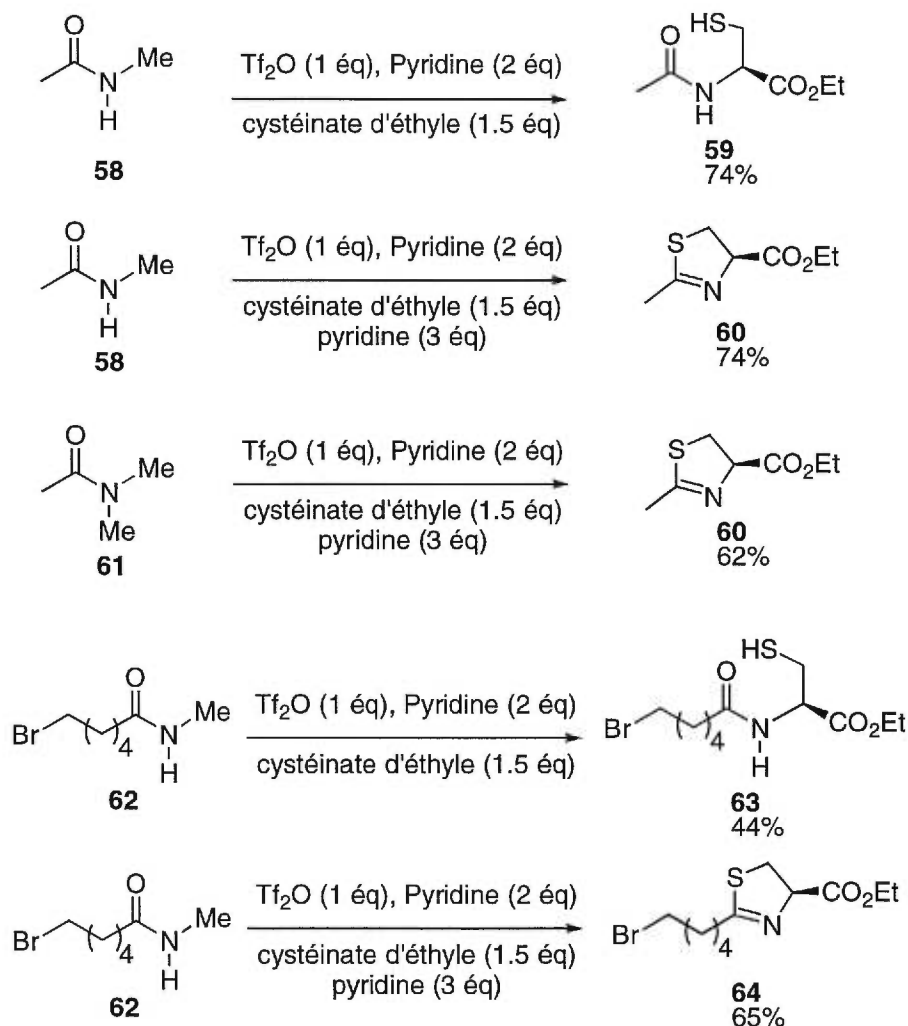
L'expérience RMN a été réalisée dans le but de démontrer que le dédoublement du signal à 177 ppm correspondait bien à l'épimérisation du centre en α de la thiazoline. Il était impossible d'expliquer ce fait par l'analyse du signal du méthyle par RMN ^1H ou encore du carbone en α de la thiazoline puisque les signaux des 2 isomères étaient superposés. Tout compte fait, nous possédons une méthode de formation de thiazolines qui devrait être à l'épreuve de l'épimérisation si on prend soin d'arrêter la réaction au moment approprié.

1.6 Formation de thiazolines diverses et limitations

En plus des expériences réalisées précédemment, nous avons également observé un phénomène intéressant. En effet, une fois que l'intermédiaire

pyridinium est formé, l'ajout du nucléophile est habituellement suivi de l'addition subséquente de pyridine pour s'assurer que le milieu demeure légèrement basique. Or, nous avons été surpris de constater que l'addition du cystéinate d'éthyle seul, sans ajout supplémentaire de pyridine, ne conduisait pas à la thiazoline mais plutôt aux produits non cyclisés tels que **59** et **63** (Schéma 9).

Schéma 9 Formation de nouvelles thiazolines et produits non cyclisés

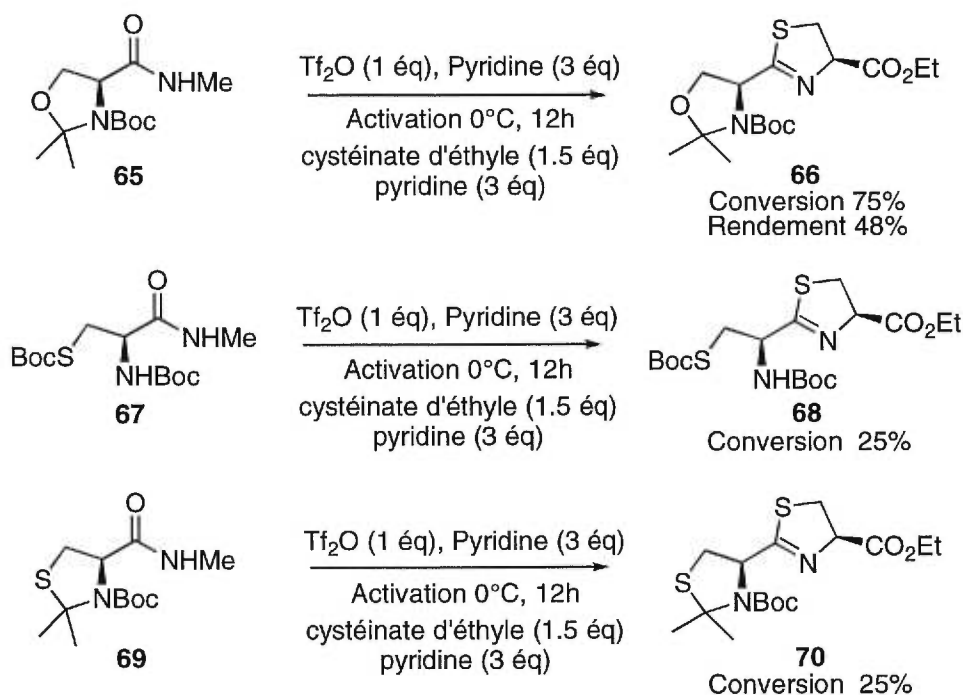


Ainsi, lorsque le méthylacétamide **58** ou le diméthylacétamide **61** sont activés par le Tf_2O dans les conditions habituelles, la thiazoline **60** est formée dans de bons rendements. Toutefois, si l'ajout du cystéinate d'éthyle n'est pas suivi par l'addition de pyridine, le produit final obtenu **59** ne cyclise pas. Un résultat similaire a pu être observé lorsque l'amide **62** a été converti en thiazoline

64 avec 65% de rendement dans les conditions normales mais a donné le produit non cyclisé **63** dans un rendement de 44% lorsque l'ajout de pyridine a été omis. Dans tous les cas de produits non cyclisés (thioester), l'amide de départ récupéré constitue la masse résiduelle.

Finalement, nous avons tenté de réaliser la formation de thiazolines sur des substrats dérivés d'acides aminés protégés dans le but de synthétiser des polythiazolines telles que la thiangezole (**2**) et la tantazole B (**3**) (Schéma 10).

Schéma 10 Formation de thiazolines sur des dérivés d'acides aminés



La sérine sous forme protégée **65**³⁴ a conduit à la formation de la thiazoline **66** dans un rendement de 48% avec une conversion de 75%. Les deux tentatives avec les dérivés de la cystéine **67** et **69** n'ont conduit qu'à une conversion de 25% en thiazoline **68** et **70** respectivement. Bref, on peut affirmer que le soufre intervient dans cette réaction possiblement en formant un S-triflate ce qui empêche la formation de l'intermédiaire pyridinium. Ces substrats complètent l'étude de la formation de thiazolines à partir des amides secondaires et tertiaires.

1.7 Conclusion

La méthode d'activation des amides secondaires ou tertiaires par l'anhydride triflique en présence de pyridine nous a permis de générer une vaste gamme de composés intéressants dans de très bons rendements. Le mécanisme de cette réaction a bien été démontré par les nombreuses études de résonance magnétique nucléaire (1 et 2 dimensions) ainsi que par l'emploi du React IR. En effet, l'intermédiaire réactionnel est bel et bien l'espèce pyridinium **46** dans le cas des amides secondaires et **48** pour les amides tertiaires. Les évidences apportées par les expériences NOESY confirment hors de tout doute l'existence de l'intermédiaire pyridinium **46**. Le mécanisme pour les amides tertiaires fut découvert suite aux expériences de RMN ^{19}F réalisées par la technique de l'addition inverse. Par ailleurs, les essais de compétition intra- et inter-moléculaires ont prouvé que les amides secondaires réagissent plus rapidement que leurs homologues tertiaires. L'utilisation d'un seul équivalent d'anhydride triflique et de 2 équivalents de pyridine ont donné d'excellents résultats quant à la formation de thiazolines. Finalement, les études portant sur l'épimérisation en α de la thiazoline ont été effectuées et nous en sommes venus à la conclusion que l'épimérisation dépendait du temps d'agitation de la réaction suite à l'ajout du cystéinate d'éthyle. Aucune épimérisation n'a été détectée pour les composés **53** et **57**. Donc, l'arrêt rapide de la réaction conduit à la thiazoline désirée sans aucune épimérisation. Nous utiliserons cette méthodologie pour la synthèse de la curacine A au chapitre 4.

CHAPITRE 2

Oxydation des thioéthers en sulfones et Application à l'oléfination de S. Julia

2.1 Les sulfones en chimie organique

Au cours du siècle dernier, les sulfones ont été un des groupements fonctionnels importants dans le domaine de la chimie organique. Un essor est survenu dans les années 1970 où les chimistes du monde entier ont publié de nombreux articles à leurs sujets. La réaction de Ramberg-Bäcklund³⁵ est sans aucun doute la plus connue et la plus étudiée dans le domaine des sulfones. En effet, le traitement d'un α -halogénosulfone par une base conduit directement à l'alcène possédant une double liaison bien déterminée suite à l'extrusion du dioxyde de soufre (SO₂). La pyrolyse d'une sulfone peut également générer l'alcène mais les conditions en sont assez drastiques.

Par ailleurs, les sulfones peuvent stabiliser les charges négatives et l'anion formé en α d'une sulfone, suite à l'ajout d'une base, peut participer dans une vaste gamme de réactions telles que les réarrangements, les attaques sur des carbonyles et les alkylations.³⁶ Ainsi, Marc Julia³⁷ a découvert une réaction dans les années 1970 permettant la formation d'alcènes par le couplage d'une sulfone et d'un carbonyle. Dans ce cas-ci, le produit initial, issu de la condensation de l'anion de la phénylsulfone sur un aldéhyde, le β -alcoxysulfone, n'élimine pas directement, comme dans la réaction de Ramberg-Bäcklund, pour donner l'alcène désiré. En effet, on doit par la suite traiter l'adduit avec l'anhydride acétique pour générer le β -acétoxysulfone, qui en présence d'un agent réducteur, tel que l'amalgame de mercure, élimine, générant ainsi l'oléfine désirée. Par la suite, Sylvestre Julia³⁸ a découvert que l'utilisation d'une sulfone portant un groupement benzothiazole

conduisait directement à l'alcène désiré sans aucun traitement subséquent. C'est d'ailleurs pour cette raison que nous nous sommes intéressés à la formation de sulfones variées dans le but de générer des doubles liaisons de géométrie déterminée.

Dans un autre ordre d'idées, il est connu que les sulfones sont également d'excellents bioisostères des fonctions éthers. Ainsi, l'activité biologique peut augmenter considérablement en substituant une fonction éther (OMe) par une sulfone (SO₂Me) car elles possèdent un encombrement stérique dans l'espace très similaire ainsi qu'une hydrophobicité comparable. C'est pour cette raison que les sulfones sont largement utilisées de nos jours dans les molécules organiques telles que dans le cas du MK-0507 (**71**)³⁹ et du SM-8668 (**72**)⁴⁰. Le composé MK-0507 est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est responsable des effets secondaires (anorexie, troubles gastriques) lors de la thérapie du glaucome (pression intraoculaire élevée). Pour sa part, le SM-9164 possède une activité antifongique très intéressante tandis que le composé **73**⁴¹ est un inhibiteur de la cathepsin D impliquée dans la maladie d'Alzheimer et dans le cancer (Figure 12).

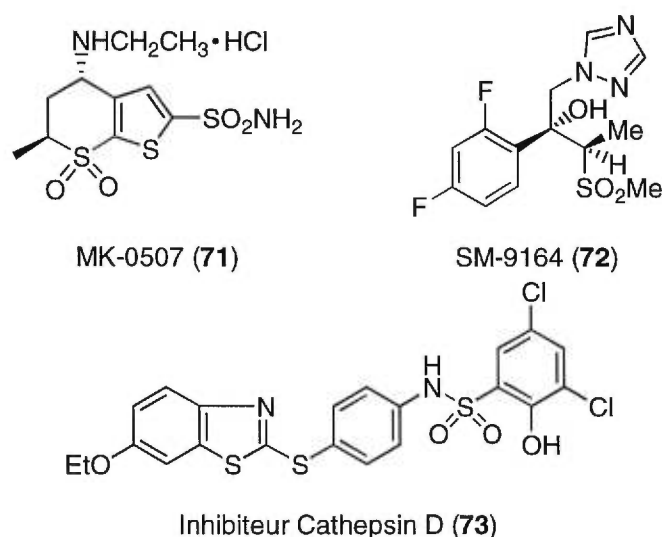


Figure 12 Composés biologiquement actifs contenant une fonction sulfone

2.2 Objectifs de recherche

Nous désirons explorer la formation de diènes par la réaction d'oléfination de Sylvestre Julia en vue de l'obtention d'une partie intégrante de la curacine A et de la curacine B (Figure 13).

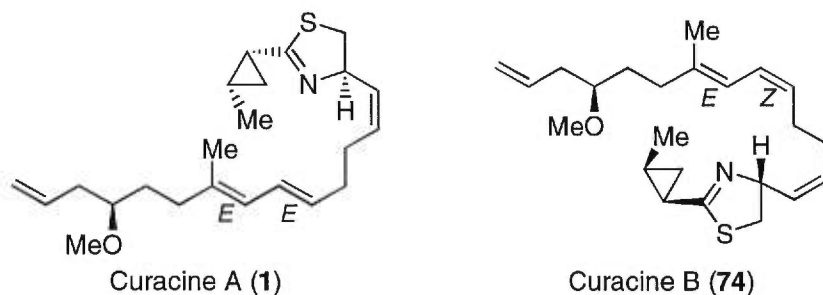
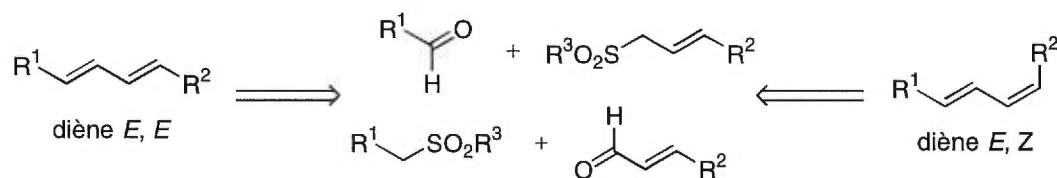


Figure 13 Structures de la curacine A et de la curacine B

Des travaux antérieurs réalisés dans notre groupe de recherche par Patrick Lacombe⁴² ont permis de démontrer qu'une bonne sélectivité pour la formation de diènes conjugués *trans trans* pouvait être obtenue par cette méthode. De plus, nous voulons appliquer cette même réaction pour la construction de diènes *trans cis* (*E, Z*) qui sont beaucoup plus difficiles à obtenir par voie conventionnelle⁴³ (Schéma 11).

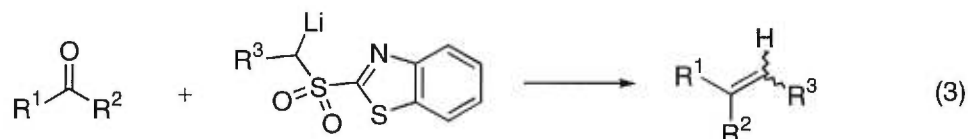
Schéma 11 Analyse rétrosynthétique pour la formation de diènes *E,E* et *E,Z*



Il faut toutefois noter que des résultats très prometteurs portant sur la préparation d'alcools diéniques (*E,Z*) par une oléfination de S. Julia ont été obtenus dans notre groupe de recherche par Hélène Lebel⁴⁴. Ainsi, l'étude entreprise nous permettra de poursuivre l'exploration de cette réaction dans le but d'augmenter les sélectivités de ce couplage.

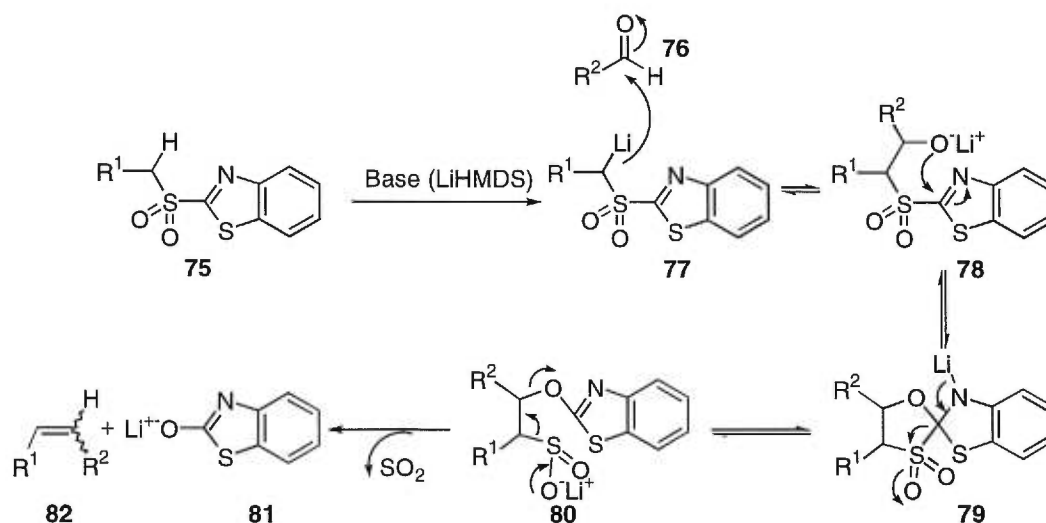
2.3 Oléfination de S. Julia

En 1991, Sylvestre Julia a publié des résultats très intéressants se rapportant à la préparation directe d'alcènes par réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone avec l'anion lithié de benzothiazolyl sulfone (Équation 3).



En effet, le couplage réalisé entre l'anion de la sulfone et le groupement carbonyle conduit directement à un réarrangement permettant l'élimination suivi de la formation immédiate de l'alcène dans le mélange réactionnel. Bref, la réaction s'effectue en une seule étape comparativement à la réaction originale de Marc Julia qui requiert 2 étapes distinctes. De plus, les temps de réaction sont généralement beaucoup plus courts et les rendements plus élevés. Le mécanisme proposé par Sylvestre Julia est présenté au schéma 12.

Schéma 12 Mécanisme de l'oléfination de S. Julia



Si on regarde les différentes étapes de ce mécanisme, on s'aperçoit que la sulfone **75** est déprotonée en α par la base (ici, LiHMDS) et que l'anion formé **77**

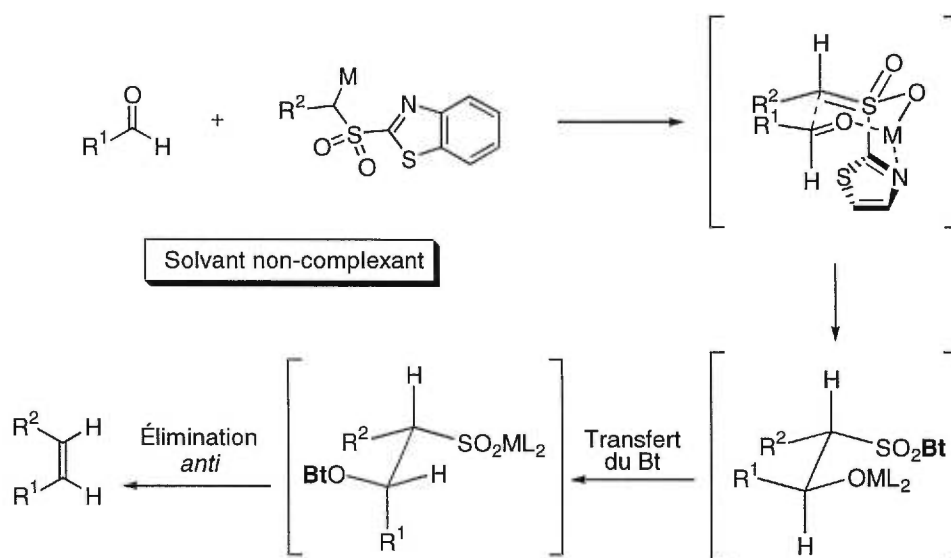
réagit immédiatement avec l'aldéhyde **76**. L'alkoxyde **78** vient ensuite attaquer la double liaison du groupement benzothiazolyl situé à proximité pour conduire au composé **80** via le spirocycle **79**. Finalement, l'intermédiaire **80** fragmente de façon *anti* pour libérer une molécule de SO₂, l'anion de la benzothiazolone **81** et l'alcène **82**. Selon les études effectuées par S. Julia, la stéréochimie de l'alcène final serait la même que celle obtenue lors de la première étape de condensation conduisant à l'intermédiaire **78**. De plus, S. Julia a établi que l'élimination finale se faisait majoritairement de manière *anti* pour conduire à un alcène de géométrie bien déterminée. Par ailleurs, S. Julia a proposé une corrélation entre le type de substrat utilisé (sulfone ou aldéhyde) et la géométrie de l'alcène final. Toutefois, il faut noter que toutes ces expériences ont été faites dans le THF uniquement pouvant conduire à une prédiction erronée lors de l'utilisation de d'autres solvants.

C'est Hélène Lebel⁴⁵ de notre groupe de recherche qui a démontré que le solvant jouait un rôle primordial dans la géométrie de l'alcène final. Ainsi, elle a noté que l'isomère *trans* était favorisé par l'emploi de solvants complexants, tels que le DMF et le DME, dans le cas d'un couplage entre un aldéhyde allylique et une sulfone aliphatique ou encore entre un aldéhyde aliphatique et une sulfone aromatique ou allylique. Ces deux possibilités favorisent la formation de l'alcène *E*. Par contre, elle a démontré également que l'alcène *Z* pouvait être obtenu par l'utilisation d'un solvant non-complexant tel que le CH₂Cl₂ ou le toluène en présence d'un aldéhyde aliphatique et d'une sulfone allylique ou aliphatique.

Par conséquent, il est clair que le solvant est un facteur important dans la sélectivité de l'oléfination puisqu'il permet ou non la formation de complexe entre les différents réactifs du procédé. L'inversion de sélectivité observée entre les solvants complexants et non-complexants est assez surprenante et suggère ainsi l'existence de deux états de transition différents, soit un état ouvert ou fermé par analogie avec les réactions d'aldolisation. Hélène Lebel⁴⁶ a proposé pour expliquer cette observation que l'isomère *Z* serait favorisé dans les solvants non-

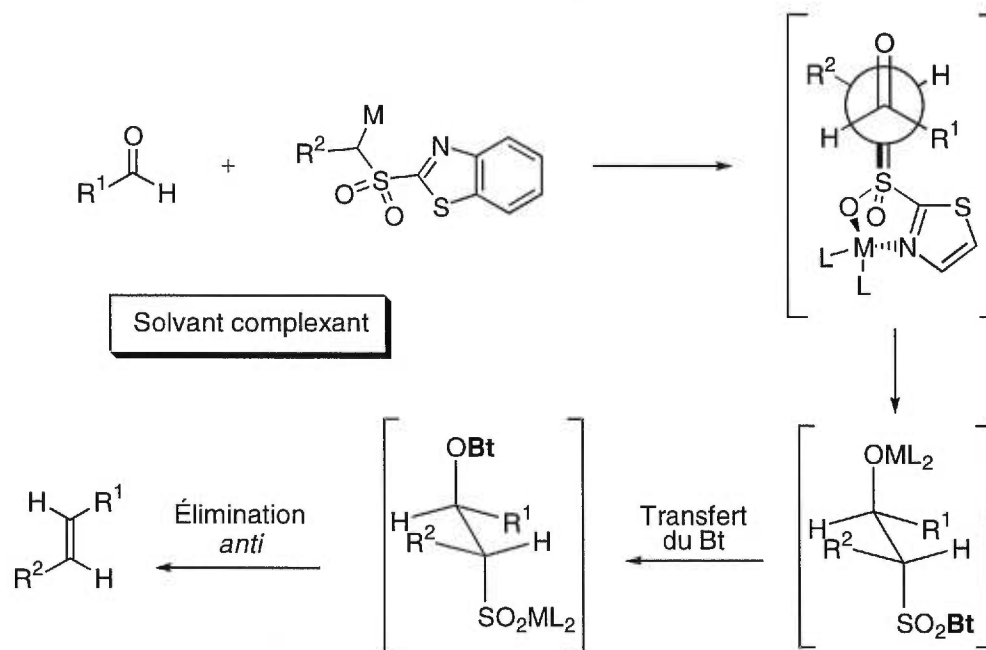
complexants et proviendrait d'un état de transition fermé, où le métal de l'anion est triplement complexé par l'azote et l'oxygène de la sulfone en plus de l'oxygène de l'aldéhyde. Cet état de transition est analogue à ceux proposés par Zimmerman-Traxler (Schéma 13).⁴⁷

Schéma 13 Modèle d'état de transition fermé proposé pour la création des alcènes Z dans les solvants non-complexants

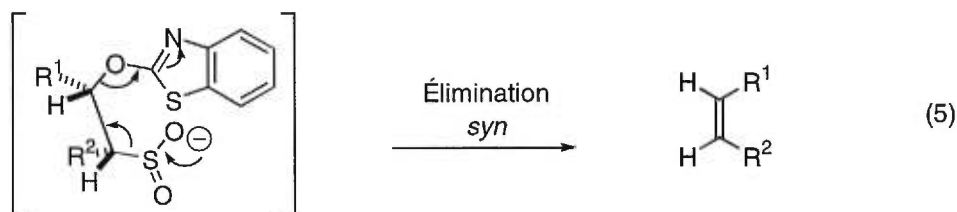
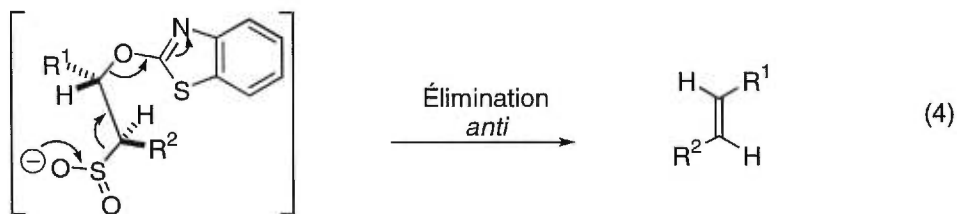


D'un autre côté, la formation des alcènes de géométrie *E* proviendrait d'un état de transition ouvert puisque le solvant complexerait le métal préférentiellement, au détriment de l'aldéhyde qui se lierait alors simplement à la sulfone via l'azote et l'oxygène. L'utilisation d'un solvant polaire aprotique séquestre le métal et ce dernier ne peut agir comme acide de Lewis pour pré-assembler les 2 espèces (Schéma 14).

Schéma 14 Modèle d'état de transition ouvert proposé pour la création des alcènes *E* dans les solvants complexants

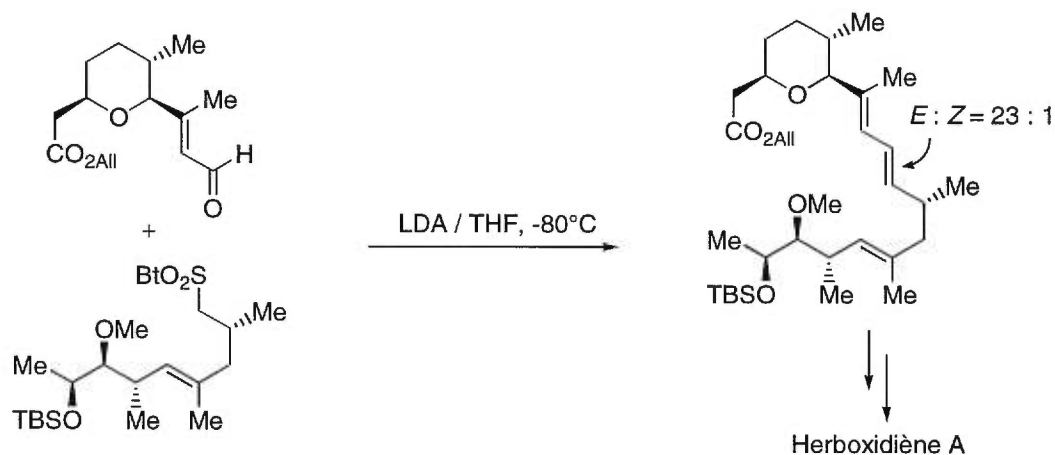


Il est important de se rappeler que ces états de transition sont basés uniquement sur les hypothèses mécanistiques de S. Julia, et qu'ils ne sont valables que si l'élimination *anti* s'applique. Or, S. Julia a établi ses prémisses en se basant sur des expériences réalisées uniquement dans le THF ce qui entraîne nécessairement un certain doute quant à l'applicabilité de ces états de transition dans les autres solvants. En conséquence, l'élimination *anti* et *syn* procurerait deux alcènes différents tels que représentés dans les équations 4 et 5.



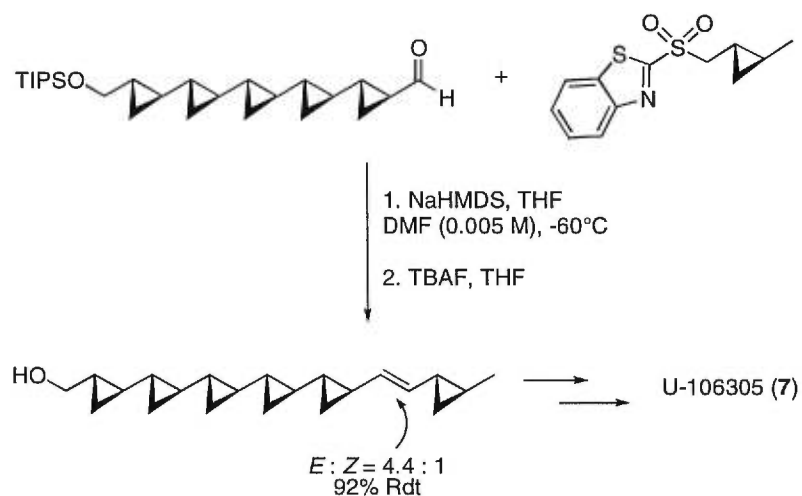
Finalement, plusieurs études précédentes ont démontré l'efficacité de l'oléfination de S. Julia en synthèse organique et c'est Kocienski qui a été le pionnier dans ce domaine pour la création de diènes dans une synthèse totale, soit celle de l'herboxidiène⁴⁸ (Schéma 15).

Schéma 15 Oléfination de S. Julia dans la synthèse de l'herboxidiène A



Par ailleurs, Lebel a également démontré une application intéressante de cette oléfination lors de la synthèse totale du U-106305 (7) (Schéma 16).¹³

Schéma 16 Oléfination de S. Julia dans la synthèse du U-106305

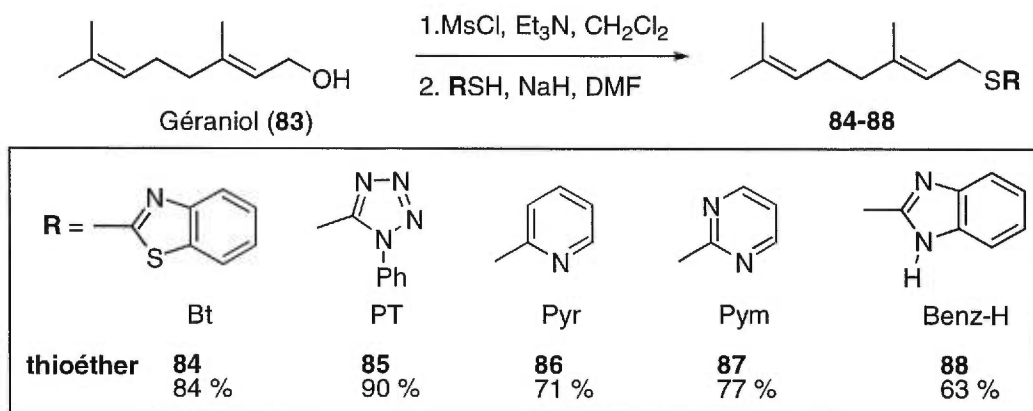


Récemment, Matternich et Sedrani⁴⁹ ont également réussi à obtenir une bonne sélectivité (*EE*, *EZ* / 10 :1) pour une oléfination de S. Julia lors d'une approche vers la synthèse totale de la sangliféhrine. Cette méthode d'oléfination est donc très attrayante à plusieurs points de vue et nous allons tenter d'exploiter au maximum les ressources de cette réaction dans le but de synthétiser le diène présent dans la curacine A (**1**) (*E*, *E*) et la curacine B (**74**) (*E*, *Z*).

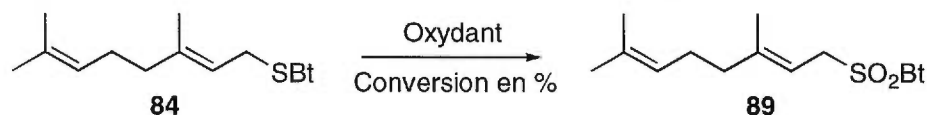
Des travaux antérieurs réalisés au sein de notre groupe par Hélène Lebel ont permis la préparation d'alcools diéniques (*E*, *Z*) dans des rapports intéressants pouvant aller jusqu'à 4.5 pour 1 tout en conservant une bonne conversion en produit final.⁵⁰ La voie était alors tracée pour la poursuite de ses travaux en utilisant, dans notre cas, le géraniol et ses dérivés. Ce produit de départ a été choisi pour évaluer les sélectivités de cette réaction puisqu'il possède une homologie de structure avec les molécules naturelles que nous désirons synthétiser.

2.4 Construction des sulfones allyliques

Premièrement, S. Julia a démontré que plusieurs hétérocycles au niveau de la sulfone pouvaient être employés pour la création de la double liaison. Nous avons alors décidé d'explorer 5 hétérocycles différents pour notre étude.⁵¹ Tout d'abord, le géraniol **83** est transformé en mésylate, à l'aide du chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine, qui subit ensuite un déplacement S_N2 par l'entremise des thiolates générés par traitement du thioéther correspondant et de l'hydrure de sodium. De cette façon, nous formons les thioéthers allyliques **84** à **88** dans les rendements spécifiés (Schéma 17).⁵²

Schéma 17 Formation des thioéthers allyliques **84** à **88** à partir du géraniol **83**

Ayant en main ces thioéthers, l'étape suivante consiste à les oxyder sélectivement en présence de doubles liaisons. Des essais préliminaires avec les oxydants couramment utilisés tels que l'oxone⁵³ et le mCPBA⁵⁴ ont conduit aux sulfones désirées dans de faibles rendements. Nous avons alors décidé d'entreprendre une étude plus détaillée pour augmenter les rendements et diminuer la formation de l'intermédiaire sulfoxyde. Le thioéther **84** a été choisi pour servir de substrat modèle pour tester l'oxydation (Tableau 2).

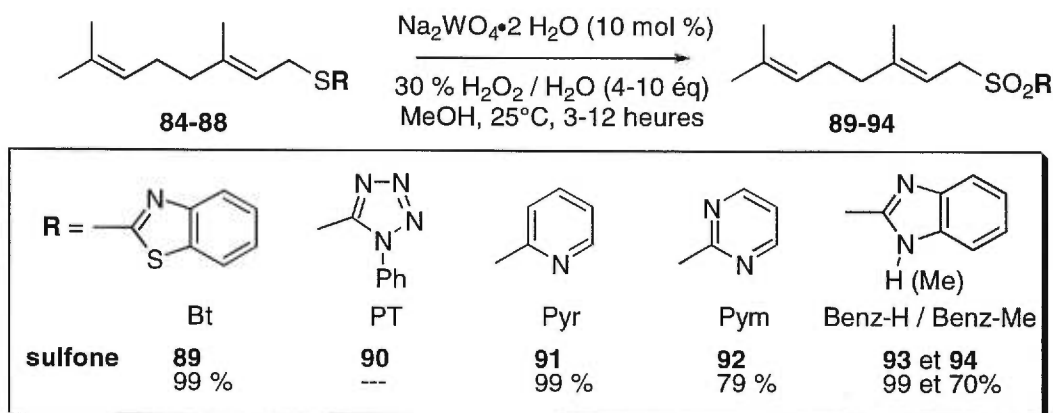
Tableau 2 Optimisation de l'oxydation du thioéther **84** en sulfone **89**

Entrée	Oxydant	Thioéther	Sulfoxyde	Sulfone	Rdt
1	Oxone	80	0	20	-----
2	Oxone / NaHCO ₃	95	0	5	-----
3	NaOCl or H ₂ O ₂	100	0	0	-----
4	CF ₃ CO ₃ H	80	20	0	-----
5	RuCl ₃ / NaIO ₄	0	30	70	70
6	NaMnO ₄ / H ₂ O ₂	0	30	70	70
7	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ / H ₂ O ₂	0	5	95	80% brut
8	Na ₂ WO ₄ / H ₂ O ₂	0	0	100	70% pur

L'emploi du molybdate d'ammonium et du tungstate de sodium (entrées 7 et 8) ont tous deux permis de synthétiser la sulfone **89** dans de bons rendements. Toutefois, nous avons noté que l'emploi du tungstate de sodium ne nécessitait aucune purification de la sulfone obtenue comparativement à l'utilisation du molybdate d'ammonium. Une recherche approfondie dans la littérature a permis de trouver que cet oxydant avait été préalablement utilisé par quelques groupes de recherche mais qu'aucun ne rapportait l'oxydation de thioéther allylique.⁵⁵ Par contre, Noyori utilise le Na_2WO_4 en quantité catalytique avec un agent de transfert de phase pour oxyder les alcools benzyliques, allyliques ou aliphatiques en aldéhydes.⁵⁶

Par conséquent, nous avons optimisé les conditions de réaction par une étude des quantités de réactifs employés, ici le tungstate de sodium et le peroxyde d'hydrogène. La quantité minimale de tungstate de sodium utilisée pour effectuer la réaction proprement dans un temps raisonnable (inférieur à 12 heures) équivaut à 10 mol % tandis que le H_2O_2 doit être présent en quantité suffisante (entre 4 et 10 équivalents). Le solvant joue également un rôle important dans cette réaction hétérogène puisque l'utilisation de THF ou de CH_2Cl_2 ne transforme aucunement le produit de départ tandis qu'un solvant comme le MeOH conduit au produit désiré. La température idéale de la réaction semble se situer autour de 25°C quoique nous n'avons pas noté d'amélioration notable à plus basse température si ce n'est qu'une augmentation du temps total de la réaction. Bref, les conditions optimales pour cette réaction d'oxydation de thioéthers en sulfones se résument par l'emploi de 10 mol % du tungstate de sodium et de 4 équivalents de peroxyde d'hydrogène dans le MeOH à température ambiante. Finalement, nous avons appliqué ces conditions aux thioéthers allyliques **84-88** pour obtenir les sulfones correspondantes **89** à **94** (Schéma 18).

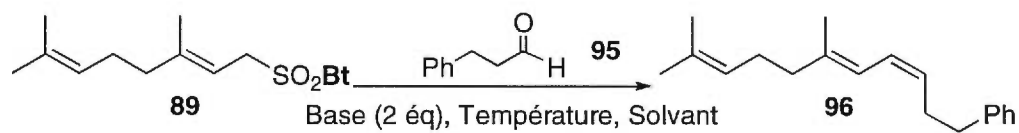
Schéma 18 Oxydation des thioéthers allyliques en sulfones



Malgré les excellents résultats obtenus avec cet oxydant, nous avons décelé une limitation au niveau de l'oxydation du dérivé phényltétrazole **90**. En effet, seul le molybdate d'ammonium de Kocienski⁵⁷ a donné la sulfone convoitée **90** mais dans un rendement faible. Pour terminer, nous pouvons maintenant commencer l'étude de la réaction d'oléfination de S. Julia en visant la formation de diènes de géométrie *trans cis* (*E, Z*).

2.5 Oléfination de S. Julia en présence de sulfones allyliques

Débutons cette étude par l'utilisation de la sulfone **89** en présence du déhydrocinnamaldéhyde **95** disponible commercialement.⁵⁸ Les bases encombrées silylées⁵⁹ seront utilisées pour permettre la déprotonation en α de la sulfone et pour empêcher l'attaque de la base directement sur l'aldéhyde. Les résultats de la formation du diène **96** sont présentés au tableau 3.

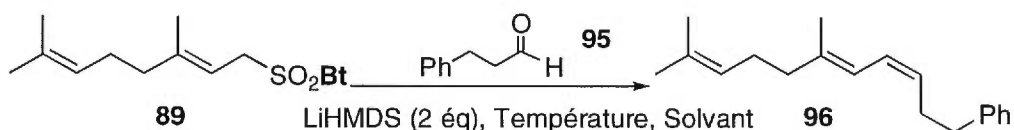
Tableau 3 Oléfination de S. Julia de la sulfone **89** et de l'aldéhyde **95**

Entrée	Base	Température	Solvant	Ratio (<i>EZ</i> , <i>EE</i>)
1	KHMDS	-60°C	DMF	1 / 1
2	NaHMDS	-78°C	CH ₂ Cl ₂	2.2 / 1
3	LiHMDS	-78°C	CH ₂ Cl ₂	3.1 / 1
4	LiHMDS	-78°C	Hex / CH ₂ Cl ₂	1.7 / 1
5	LiHMDS	-78°C	Toluène	2.3 / 1
6	LiHMDS	-78°C	Et ₂ O	2.1 / 1
7	LiHMDS (1)	-78°C	CH ₂ Cl ₂	1.8 / 1
8	LiHMDS	0°C	CICH ₂ CH ₂ Cl	2.8 / 1

On remarque que l'utilisation d'un solvant complexant comme le DMF procure un ratio nul quant à la sélectivité pour le couplage entre une sulfone allylique et un aldéhyde aliphatique (entrée 1, 1:1). Ces résultats sont très intéressants si on prend en considération que le couplage d'une sulfone aliphatique et d'un aldéhyde allylique dans les mêmes conditions réactionnelles nous donnait majoritairement le diène *E,E* (Voir section 3.6.1, tableau 9). Lebel avait également obtenu des résultats similaires lors de la préparation des alcools diéniques.¹⁰ En effet, l'utilisation du KHMDS dans le DMF ainsi que dans le toluène nous conduit au même résultat quant à la sélectivité des diènes formés, à savoir 1 pour 1 et 2.3 pour 1 respectivement. Nous sommes donc sur la bonne voie pour former le diène *E,Z* et on note un ratio acceptable avec le LiHMDS dans un solvant non-complexant tel que le dichlorométhane (entrée 3, 3.1:1). L'emploi du toluène comme solvant non-complexant n'augmente pas le ratio du produit final (entrée 5, 2.3:1). Nous avons alors essayé quelques modifications au niveau

de la température, du nombre d'équivalents de base ainsi que de l'ajout d'additifs. Les résultats sont résumés brièvement au tableau 4.

Tableau 4 Oléfination de S. Julia entre la sulfone **89** et l'aldéhyde **95** (additif)

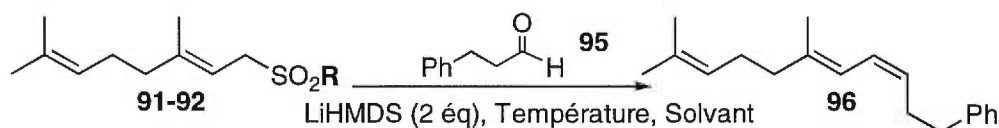


Entrée	Additif	Température	Solvant	Ratio (EZ, EE)
9	MgBr ₂ •Et ₂ O	0°C	CH ₂ Cl ₂	3.3 / 1
10	-----	0°C	CH ₂ Cl ₂	4.8 / 1
11	LiCl	-78°C	CH ₂ Cl ₂	-----
12	LiI	-78°C	CH ₂ Cl ₂	-----
13	LiHMDS (3 éq)	-78°C	Toluène	4.2 / 1
14	LiHMDS (2.5 éq)	25°C	CH ₂ Cl ₂	6.5 / 1
15	LiHMDS (2.5 éq)	25°C	CH ₂ Cl ₂ / Tol	5.6 / 1

On constate une augmentation substantielle du ratio en réchauffant la température de la réaction de -78°C à 0°C puis à 25°C (entrées 3, 10 et 14). En plus, le meilleur ratio obtenu est de 6.5 pour 1 favorisant le diène *trans cis* (entrée 14). Toutefois, il est difficile de fournir une explication juste pour cet exemple puisqu'aucune étude ne fait état du mécanisme exact d'élimination dans les conditions décrites dans le tableau, tel que discuté plus haut. L'ajout de chlorure de lithium ou d'iodure de lithium a ralenti considérablement l'oléfination entraînant une faible conversion après le temps normal de réaction. Pour sa part, le bromure de magnésium a contribué à diminuer le ratio du diène désiré comparativement à la même réaction sans additif (entrées 9 et 10 respectivement). Bref, l'ajout d'additif n'a pas permis d'accroître les ratios du diène convoité. Dans le même ordre d'idées, nous avons approfondi l'étude entreprise en substituant le groupe benzothiazole par le groupe pyridine et pyrimidine dans les

sulfones **91** et **92**. Voyons maintenant l'effet de ce changement sur la sélectivité de l'oléfination (Tableau 5).

Tableau 5 Oléfination de S. Julia des sulfones allyliques **91** et **92** en présence de l'aldéhyde **95**



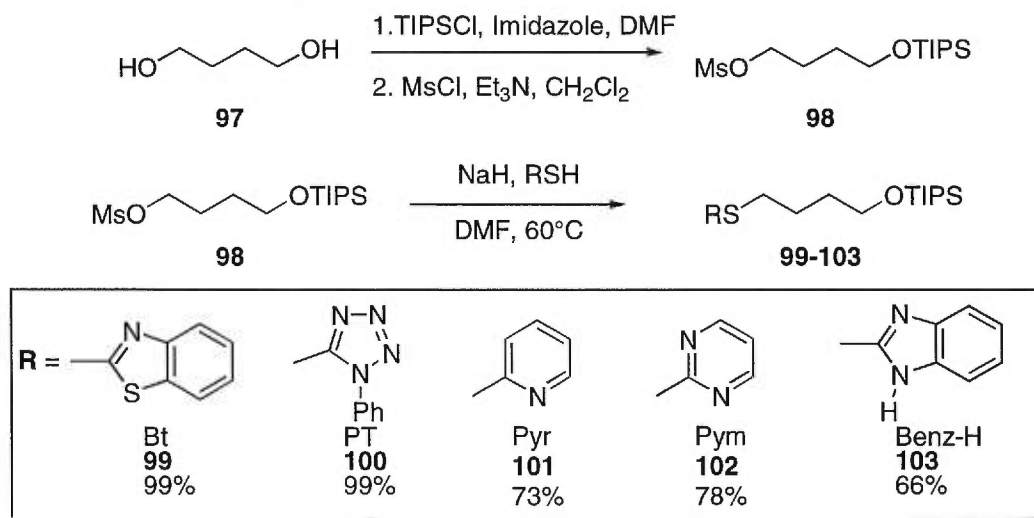
Entr\u00e9e	R	Temp	Solvant	Conv	Ratio (EZ, EE)
1	Pyr	-78\u00b0C	CH ₂ Cl ₂	50%	-----
2	Pyr	-78\u00b0C	Tolu\u00e8ne	50%	-----
3	Pyr	25\u00b0C	CH ₂ Cl ₂	50%	-----
4	Pyr	25\u00b0C	Tolu\u00e8ne	50%	-----
5	Pym	-78\u00b0C	CH ₂ Cl ₂	50%	1 / 1
6	Pym	-78\u00b0C	Tolu\u00e8ne	20%	-----
7	Pym	25\u00b0C	CH ₂ Cl ₂	95%	1.1 / 1
8	Pym	25\u00b0C	Tolu\u00e8ne	95%	1.1 / 1

Il est clair que ce remplacement n'est pas tr\u00e8s encourageant puisque les conversions chutent \u00e0 50% dans la majorit\u00e9 des cas et que les ratios se situent autour de 1 pour 1 (entr\u00e9es 5, 7 et 8). Bref, le d\u00e9riv\u00e9 benzothiazole **89** a fourni les meilleurs ratios (6.5 pour 1) en utilisant le CH₂Cl₂ comme solvant et le LiHMDS comme base \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Etant donn\u00e9 que Patrick Lacombe⁶⁰ a r\u00e9ussi \u00e0 obtenir un ratio plus \u00e9lev\u00e9 pour un di\u00e8ne *E,E* (curacine A: *EE, EZ* / 12.5:1), nous avons alors d\u00e9cid\u00e9 de v\u00e9rifier si l'utilisation des conditions optimales pr\u00e9sent\u00e9es ci-dessus en pr\u00e9sence d'alkyles sulfones et d'un ald\u00e9hyde α,β -insatur\u00e9 nous permettrait d'augmenter les s\u00e9lectivit\u00e9s.

2.6 Formation des alkyles sulfones

Tel qu'énoncé au début du chapitre, la tendance générale du couplage d'un aldéhyde α,β -insaturé en présence d'alkyles sulfones veut que le produit *trans* soit formé majoritairement dans les solvants complexants. Toutefois, il a été clairement démontré par des études antérieures que les ratios d'isomères varient considérablement en fonction des conditions réactionnelles, soit la température et le solvant. Nous avons donc entrepris la construction d'alkyles sulfones portant divers hétérocycles en vue de les étudier pour la formation de diènes *E,Z*. Le précurseur choisi, le butane-1,4-diol **97**, est monoprotégé par un groupement silylé en utilisant seulement que 0.5 équivalent du chlorure de triisopropylsilyle et 0.5 équivalent d'imidazole. Le produit obtenu est directement transformé en mésylate **98** dans les conditions standards⁶¹, puis en thioéthers par déplacement S_N2 du mésylate par l'anion des thiolates des différents hétérocycles. Ainsi, les produits **99** à **103** sont obtenus avec des rendements acceptables (Schéma 19).⁶²

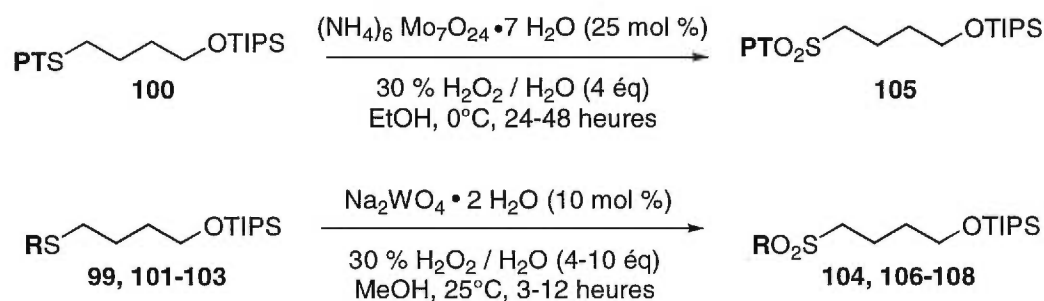
Schéma 19 Formation des thioéthers aliphatiques **99** à **103**



De cette façon, les thioéthers obtenus sont maintenant prêts pour l'étape d'oxydation et nous avons remarqué que le groupement TIPS était clivé lors de l'utilisation de l'oxone comme agent oxydant. Puisque nous étions intéressés d'avoir une base de comparaison identique pour chacun des cas, nous avons opté

pour une oxydation plus douce n'entraînant pas la perte de ce groupe protecteur. Pour ce faire, l'utilisation du tungstate de sodium en quantité catalytique avec du peroxyde d'hydrogène a permis de synthétiser les sulfones dans d'excellents rendements et ce, sans qu'aucune purification supplémentaire ne soit nécessaire (Schéma 20).

Schéma 20 Oxydation des thioéthers **99** à **103** en sulfones **104** à **108**



R =	Bt	PT	Pyr	Pym	Benz-Me
	104	105	106	107	108
	99%	64%*	99%	79%	93%

* Rendement obtenu suite à l'utilisation du molybdate d'ammonium

La beauté de cette réaction est sans aucun doute la pureté des sulfones produites. Les spectres RMN qui suivent montrent la conversion du thioéther **102** en sulfone **107** (spectre supérieur et inférieur respectivement). Il est à noter que le spectre de la sulfone est obtenu directement après une extraction du mélange réactionnel et évaporation des solvants. Aucune purification supplémentaire n'a été effectuée puisque les produits présentaient une bonne analyse élémentaire ainsi qu'un spectre RMN très propre et une masse exacte (Figure 14).

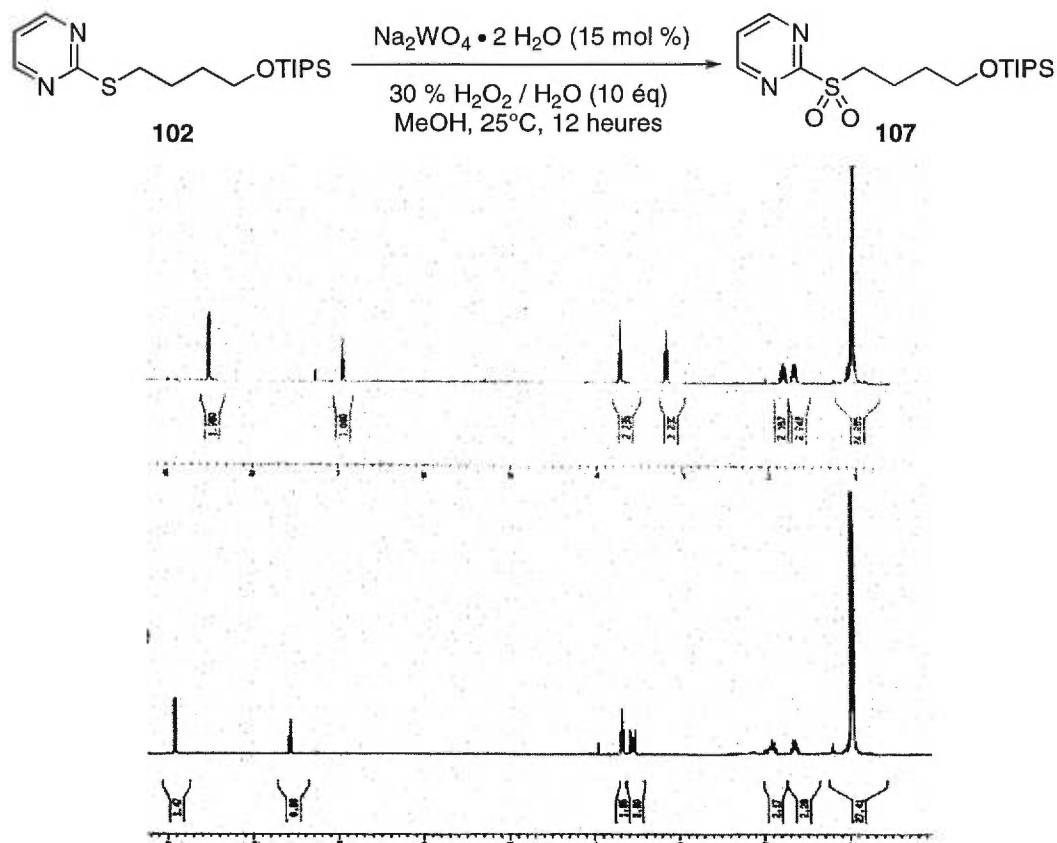


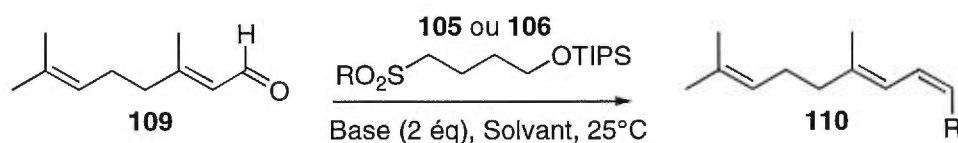
Figure 14 RMN brut montrant l'oxydation du thioéther **102** en sulfone **107**

Il est clair que le thioéther a subi une transformation complète en sulfone notamment si on regarde les déplacements chimiques de certains signaux caractéristiques tels que le CH_2 liés au soufre et les protons sur la fonction pyrimidine. Or, le déplacement du CH_2 en α du soufre a été déblindé de 0.5 ppm passant de 3.15 ppm à 3.65 ppm. Quant aux protons en *ortho* des atomes d'azote sur la pyrimidine, leurs déplacements chimiques ont migré de 8.5 à 8.9 ppm indiquant clairement l'effet des atomes d'oxygène supplémentaires. Bref, cet agent oxydant sera sûrement employé fréquemment en synthèse dans un avenir proche puisqu'il répond à plusieurs attentes telles que l'utilisation d'une quantité catalytique de réactif, le coût peu élevé du réactif et du peroxyde d'hydrogène ainsi que sa convivialité pour l'environnement.

2.7 Oléfination de S. Julia en présence d'alkyles sulfones

Ainsi, les sulfones peuvent être directement utilisées pour la réaction de Julia avec le géraniol **109** obtenu par simple oxydation de Swern du géraniol **83** dans un rendement de 75% après purification par chromatographie sur gel de silice. Regardons les résultats de ce nouvel agencement des partenaires aldéhyde et sulfone pour l'oléfination de S. Julia (Tableau 6).

Tableau 6 Oléfination de S. Julia du géraniol **109** et des sulfones **105** et **106**



Entrée	R	Base	Solvant	Conv	Ratio (EZ, EE)
1	Pyr	NaHMDS	CH ₂ Cl ₂	20%	3.6 / 1
2	Pyr	NaHMDS	Toluène	95%	8.3 / 1
3	Pyr	LiHMDS	CH ₂ Cl ₂	20%	1.9 / 1
4	Pyr	LiHMDS	Toluène	45%	10 / 1
5	PT	NaHMDS	CH ₂ Cl ₂	20%	3.8 / 1
6	PT	NaHMDS	Toluène	95%	2.6 / 1
7	PT	LiHMDS	CH ₂ Cl ₂	95%	2.6 / 1
8	PT	LiHMDS	Toluène	95%	2.9 / 1

On remarque une sélectivité très intéressante favorisant le diène *trans cis* (E, Z) **110** grâce à la sulfone dérivée de la pyridine **106** et du NaHMDS dans le toluène (entrée 2, 8.3:1). Ici, on note une différence notable du solvant autant au niveau de la conversion que de la sélectivité (entrées 1 vs 2 et 3 vs 4). De surcroît, on observe une sélectivité supérieure de 10 pour 1 (entrée 4) mais cette augmentation du ratio cache une baisse appréciable de la conversion de la réaction sans que nous puissions fournir d'explication valable pour ce résultat si ce n'est que le lithium se lie plus fortement à l'intermédiaire réactionnel et peut empêcher du même fait son élimination en produit final. Pour sa part, la sulfone

dérivée du phényltétrazole **105** procure une sélectivité moindre avec une excellente conversion (entrées 6,7,8, ~3:1). Le dérivé benzothiazole **104** n'a pas été utilisé dans cette étude puisque nous cherchions à augmenter la sélectivité pour la formation du diène *E,Z* et que nous avons obtenu des sélectivités élevées pour le diène *E,E* avec ce dérivé.

Par ailleurs, nous avons étudié cette réaction avec l'aide du React IR afin de pouvoir déterminer la vitesse relative de l'oléfination. Il semble que la réaction soit terminée une dizaine de minutes après l'ajout complet de la base au mélange de la sulfone **106** et de l'aldéhyde **109**. Il est clair que la bande carbonyle à 1700 cm^{-1} disparaît complètement de même que la bande de la fonction SO_2 de la sulfone à 1370 cm^{-1} . On observe également l'apparition d'une nouvelle bande à 1350 cm^{-1} que nous croyons associé au sous-produit formé dans cette réaction, à savoir l'hydroxyde de la pyridine. Ce résultat nous porte à croire que l'étape de condensation et d'élimination sont rapides et que les intermédiaires formés n'ont pas le temps de s'organiser dans une conformation favorable à la formation du produit thermodynamique (Figure 15).

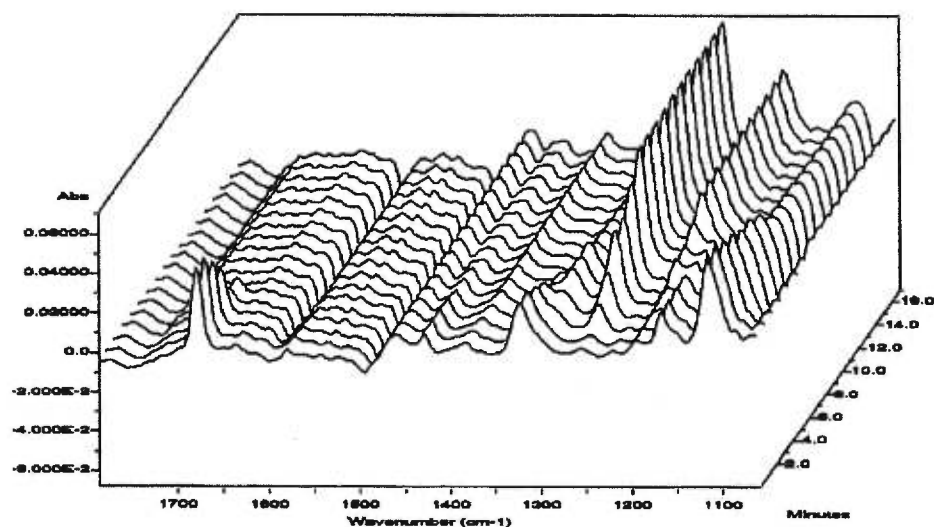
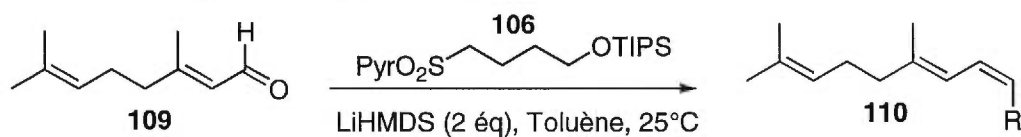
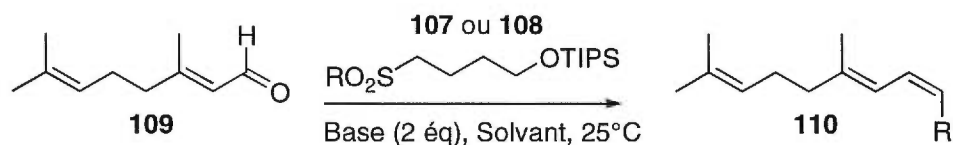


Figure 15 React IR de l'oléfination de S. Julia entre **106** et **109**

Pour continuer, nous avons également étudié les 2 autres sulfones dérivées de la pyrimidine **107** et du N-méthylbenzimidazole **108** en espérant des sélectivités plus élevées et les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Oléfination de S. Julia du géranial **109** et des sulfones **107** et **108**



Entrée	R	Base	Solvant	Conv	Ratio (EZ, EE)
9	Pym	NaHMDS	CH ₂ Cl ₂	75%	3.0 / 1
10	Pym	NaHMDS	Toluène	65%	1 / 2.5
11	Pym	LiHMDS	CH ₂ Cl ₂	95%	1.1 / 1
12	Pym	LiHMDS	Toluène	95%	1 / 1.5
13	Benz	NaHMDS	CH ₂ Cl ₂	25%	3.2 / 1
14	Benz	NaHMDS	Toluène	50%	2.2 / 1
15	Benz	LiHMDS	CH ₂ Cl ₂	50%	1.6 / 1
16	Benz	LiHMDS	Toluène	55%	1.5 / 1

Les résultats obtenus lors de l'utilisation de ces 2 hétérocycles ont été décevants, les sélectivités variant de 3.2 pour 1 à 1.1 pour 1. Les conversions en diènes **110** ont été également très variables. Par contre, nous avons observé une inversion de sélectivité dans le cas de la sulfone **107**. En effet, ce dérivé de la pyrimidine a conduit à la formation majoritaire du diène *trans trans* (*E, E*) dans un rapport de 2.5 pour 1 avec une conversion de 65% (entrée 10). Nous n'avons aucune explication à ce sujet pour le moment mais des études futures pourront sans doute expliquer ce phénomène par la connaissance du mécanisme d'élimination. Bref, l'utilisation de la sulfone **106** a permis d'augmenter la sélectivité pour la formation de diène *trans cis* (*E, Z*). Nous appliquerons cette découverte lors de la synthèse du diène de la curacine B dans le chapitre suivant.

2.8 Conclusion et travaux futurs

Ainsi, nous avons réalisé une synthèse efficace de sulfones allyliques et aliphatiques variées par l'oxydation des thioéthers correspondants. Le tungstate de sodium s'est révélé être l'oxydant de choix pour cette transformation et son utilisation en quantité catalytique avec le peroxyde d'hydrogène est également des plus compatibles avec l'environnement. La réaction de S. Julia est vraiment bien établie parmi les autres méthodes d'oléfination et elle va continuer de gagner en importance avec l'essor constant de synthèses totales. Ainsi, les conditions optimales pour la formation du diène *E,Z* consistent au couplage entre un aldéhyde α,β -insaturé et un alkyle sulfone dérivé de la 2-thiopyridine dans un solvant non-complexant comme le dichlorométhane ou le toluène à température ambiante. Dans notre cas, nous utiliserons les résultats obtenus dans ce chapitre en vue de la synthèse de la portion diénique de la curacine A et B.

CHAPITRE 3

Synthèse du diène de la chaîne latérale de la curacine A et B

3.1 Introduction

La curacine A fut isolée en 1994 par Gerwick¹ d'une cyanobactérie marine, la *Lyngbya majuscula*. Cette molécule possède une activité antimittotique remarquable et son mode d'action est similaire à celui du taxol.⁶³ En effet, elle empêche l'assemblage des microtubules ainsi que la fixation de la colchicine sur la tubuline. Ces deux effets combinés inhibent la polymérisation de la tubuline et ainsi la formation de la paroi cellulaire nécessaire à la division cellulaire. Par exemple, la curacine A se lie au site actif de la tubuline, avec une affinité de l'ordre de 6.8 ng/mL dans le hamster chinois et sa toxicité est de 25 ng/mL. Bref, la curacine A démontre une activité cytotoxique contre les cancers du sein, du côlon et du rein. Cette molécule est d'autant plus intéressante que sa structure ne s'apparente en rien aux molécules connues pour se lier au site actif de la tubuline.

Tout d'abord, Gerwick a élucidé la structure primaire de la curacine A par des études RMN (1 et 2 dimensions) ainsi que par spectrométrie de masse. Ce n'est qu'en 1995 que White, en collaboration avec Gerwick, en découvrit la structure exacte et la stéréochimie absolue.⁶⁴ Son activité biologique étant très intéressante, les efforts en vue de synthétiser la molécule connurent un essor important. De ce fait, au cours des années suivantes, 6 autres groupes de recherche réussirent la synthèse de la curacine A, à savoir Aubé⁶⁵, Kobayashi⁶⁶, Wipf⁶⁷, Iwasaki⁶⁸, Falck⁶⁹ et Pattenden⁷⁰. Par contre, tous les auteurs ont noté un problème réel avec cette molécule, son instabilité. En effet, elle doit être conservée dans le benzène gelé pour éviter sa décomposition. De plus, sa durée de vie à la température ambiante est d'environ 2 heures.

De sorte que, la méthode employée pour accomplir la formation de la thiazoline devra être rapide et efficace si on envisage d'obtenir le produit final dans un rendement élevé.

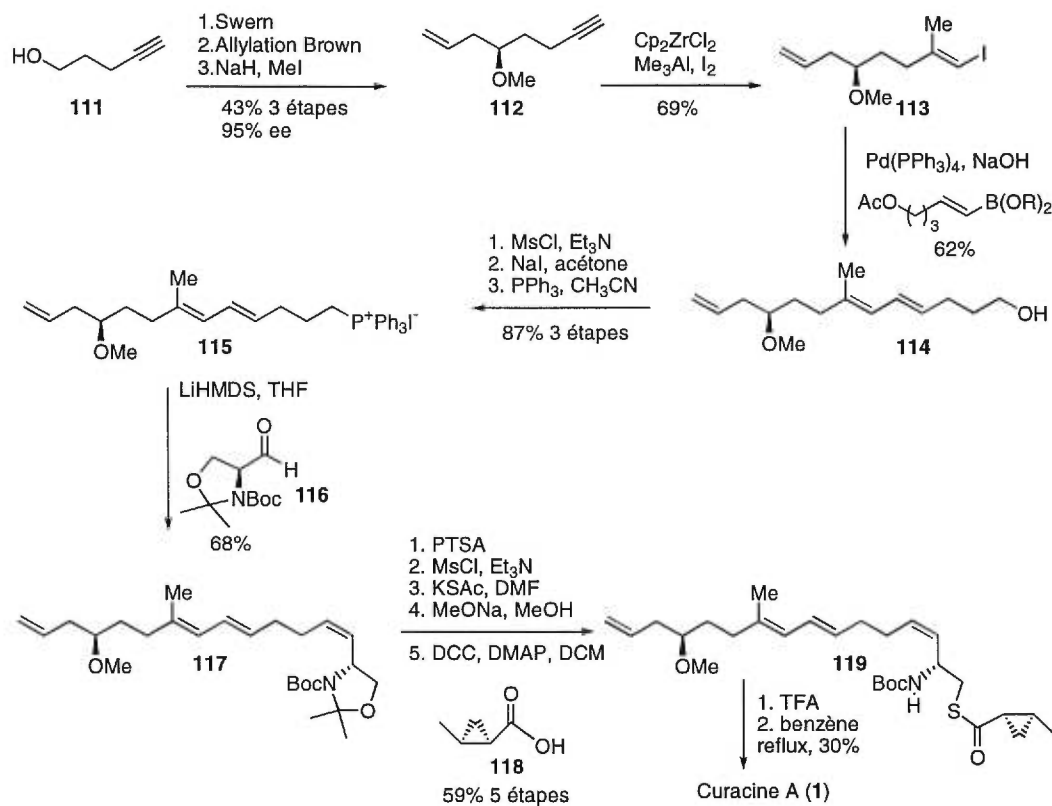
3.2 Etapes clés des précédentes synthèses

La prochaine section sera consacrée aux synthèses déjà publiées de la curacine A, plus précisément des étapes clés de chacune d'entre elles. Nous tenterons d'analyser les forces et les faiblesses de chaque synthèse pour nous permettre de mieux établir notre propre approche synthétique. Il est à remarquer que pratiquement tous les groupes ont retardé la construction de la thiazoline à la dernière étape de leurs synthèses compte tenu de sa grande facilité à se décomposer. Seul Falck déroge à cette affirmation par la formation de la thiazoline à un stade intermédiaire de sa synthèse. Un autre fait à noter est le faible rendement obtenu dans la majorité des synthèses pour la formation de la thiazoline.

3.2.1 Synthèse de White

Débutons par l'analyse de la synthèse de White⁷¹ qui utilisa le 4-pentyn-1-ol **111** comme partie centrale de la molécule auquel il effectua une allylation de Brown⁷² sur l'aldéhyde terminal formé suite à une oxydation de Swern⁷³. Ensuite, l'alcyne **112** fut transformé en alcène *E* iodé **113** suite à une réaction de carbozirconation-iodination⁷⁴. Un couplage de type Suzuki⁷⁵ procura le diène *E,E* **114** avec une bonne sélectivité. Quelques transformations ont conduit au sel de phosphonium **115** qui a été utilisé avec l'aldéhyde de Garner⁷⁶ **116** dans un couplage de type Wittig. Finalement, la molécule **117** est déprotégée et l'oxygène est remplacé par un soufre permettant ainsi le couplage avec l'acide du cyclopropane chiral **118**, synthétisé en 3 étapes par la méthode de Charette⁷⁷, pour donner l'adduit **119**. Enfin la cyclisation en présence de TFA suivi d'un chauffage dans le benzène est effectuée pour obtenir le produit final **1** dans un rendement de 30% (Schéma 21).

Schéma 21 Étapes clés de la synthèse de la curacine A par White



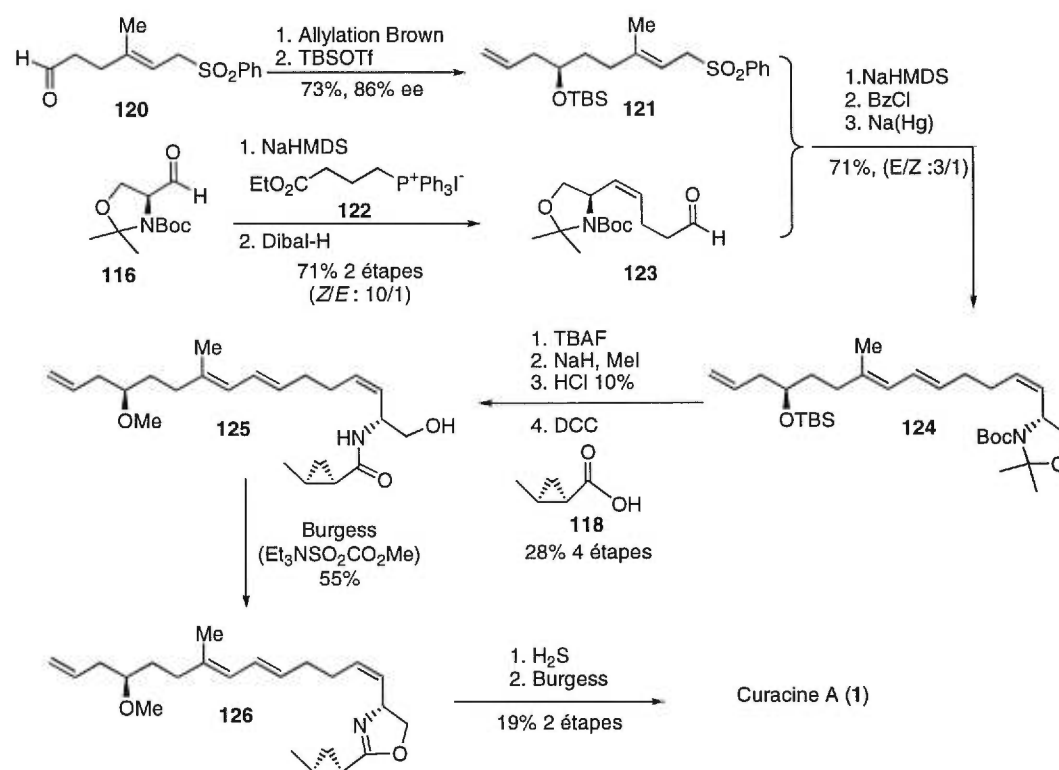
Bref, les avantages de cette synthèse sont l'utilisation du pentynol à deux reprises, l'allylation de Brown, un couplage de type Suzuki et l'emploi d'un dérivé de la sérine pour la formation de l'alcène Z. Ainsi, plusieurs étapes sont nécessaires pour transformer la sérine en cystéine et la cyclisation finale s'effectue dans un rendement relativement faible.

3.2.2 Synthèse de Aubé

Pour sa part, Aubé a également utilisé l'aldéhyde de Garner et une réaction de Wittig pour la création de l'alcène Z, l'allylation de Brown pour l'alcool chiral ainsi que la cyclopropanation énantiosélective de Charette⁷⁸ pour l'unité cyclopropyle. En effet, le géranol a été transformé en sulfone **120**, suivi de l'allylation de Brown et de la protection de l'alcool. Le fragment **121** est alors employé avec l'aldéhyde **123**, obtenu par réaction du sel de phosphonium **122** et

de l'aldéhyde de Garner, dans une réaction de Julia pour conduire au produit **124** dans un ratio peu élevé. Après quelques manipulations, l'acide **118** est couplé pour former le produit **125** qui est ensuite mis en présence du réactif de Burgess pour former l'oxazolidine **126** dans un rendement de 55%. La thiazoline est obtenue dans un rendement de 19% suite à l'ajout de H₂S, permettant de remplacer l'oxygène par un soufre, et à une seconde cyclisation avec le réactif de Burgess dans les conditions développées par Wipf (Schéma 22).

Schéma 22 Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Aubé

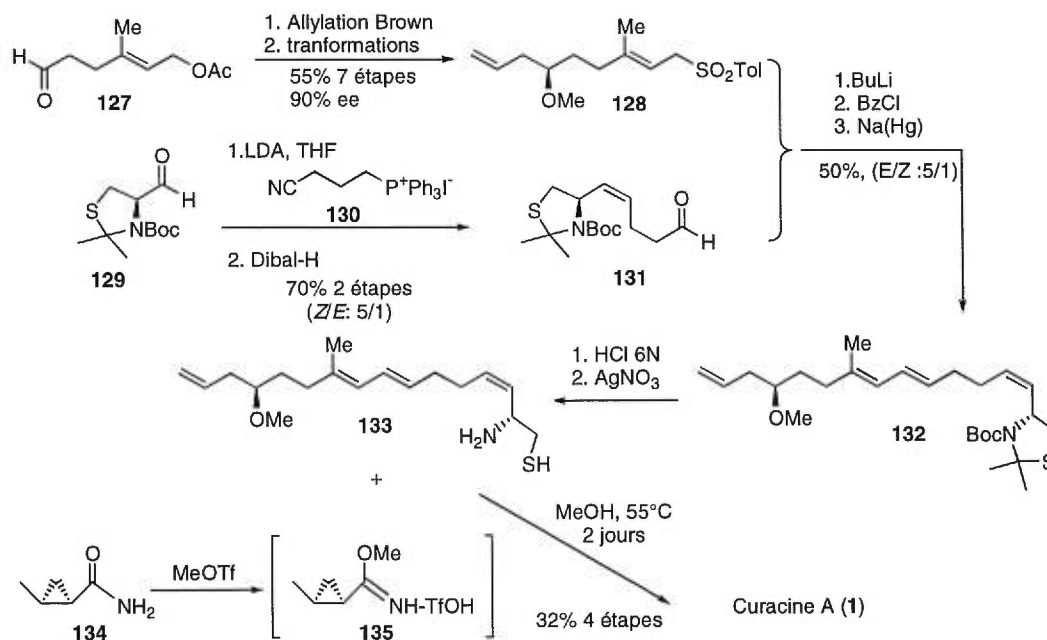


Cette synthèse est plus convergente que celle réalisée par White si on considère le couplage des fragments **121** et **123**. Toutefois, l'introduction du diène par la réaction de Julia n'a pas donné la sélectivité escomptée. On remarque également que la sérine est présente et que dans ce cas, le réactif de Burgess et le H₂S sont utilisés conjointement pour transformer l'oxygène en atome de soufre. En plus des manipulations supplémentaires requises, le rendement global de ces transformations chute autour de 10%.

3.2.3 Synthèse de Kobayashi

La synthèse de Kobayashi ressemble étrangement à celle de Aubé à l'exception que la cystéine est employée à la place de la sérine⁷⁹. Donc, le géraniol conduit à l'aldéhyde **127** en 3 étapes réactionnelles qui est ensuite utilisé dans une allylation de Brown donnant un excès énantiomérique de 90% pour l'alcool chiral formé. Plusieurs transformations sont ensuite nécessaires pour obtenir la sulfone **128** qui présente une structure quasi identique à celle de Aubé. L'aldéhyde de la cystéine protégée **129** est couplé au sel de phosphonium **130** et la réduction du groupe nitrile est réalisée par l'emploi du DIBAL pour donner l'aldéhyde **131** dans un rendement de 70% pour les 2 étapes. La réaction de Julia est employée et conduit au diène **132** avec une sélectivité de 5 pour 1. Le produit est alors traité en milieu acide et purifié pour conduire à l'aminothiols **133**. L'amide **134** est préparé par résolution enzymatique du diester cyclopropané et 6 étapes sont nécessaires pour l'obtenir dans un rendement de 25%. Cet amide forme l'intermédiaire **135** en présence de méthyltriflate qui réagit immédiatement avec l'aminothiols **133** pour donner la curacine A dans un rendement de 32% après un chauffage de 2 jours dans le méthanol (Schéma 23).

Schéma 23 Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Kobayashi

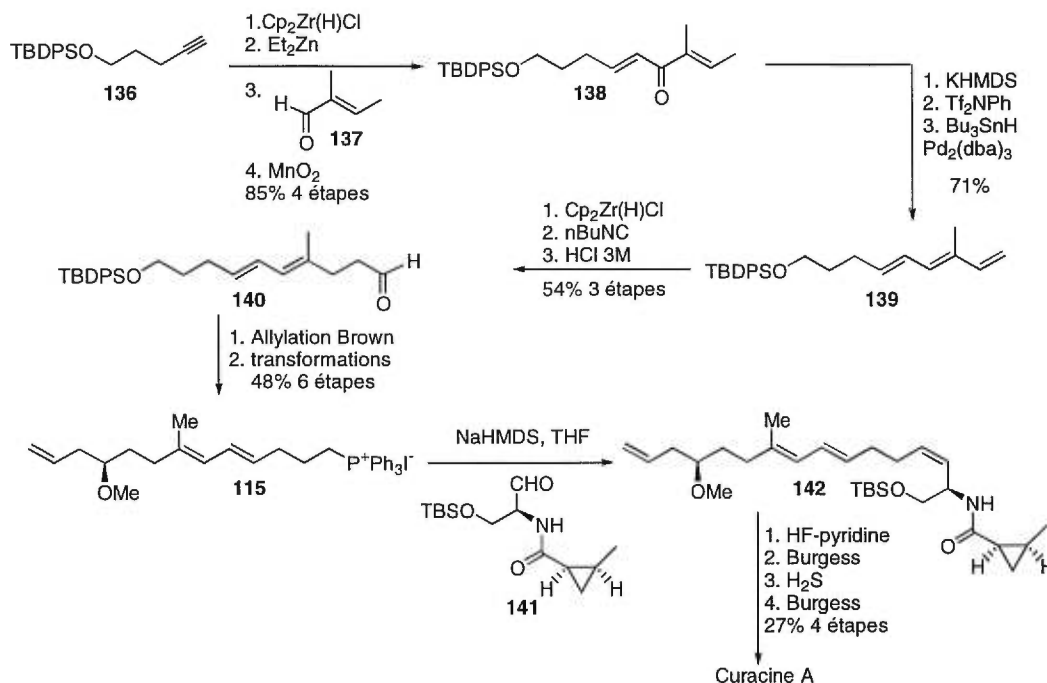


L'amélioration la plus importante de cette synthèse est sans aucun doute l'utilisation de la cystéine directement au début de la construction du squelette de la molécule. Toutefois, la formation de l'alcène n'est cependant pas très stéréosélective si on la compare aux résultats obtenus par Aubé pour le couplage de la partie aminée. La réaction de Julia permet l'obtention du diène dans un rapport acceptable de 5 pour 1. La synthèse de l'amide **134** est réalisée par résolution enzymatique plutôt que par synthèse asymétrique et il en résulte une perte de 50% du produit désiré. Malgré tout, le couplage final entre l'aminothiols **133** et l'espèce activée **135** conduit à la curacine A dans un rendement semblable à celui obtenu par White.

3.2.4 Synthèse de Wipf

La synthèse de Wipf diffère grandement des trois précédentes puisqu'il utilise principalement l'hydrozirconation pour construire le diène de la molécule désirée. La chaîne elle-même est utilisée comme réactif organométallique pour l'introduction d'un carbone. Premièrement, le 5 pentyn-1-ol sous forme protégé **136** est traité par le réactif de Schwartz⁸⁰ pour permettre l'hydrozirconation de l'alcyne suivi d'une transmétallation avec le diéthylzinc. Le réactif zincique ainsi formé réagit alors avec l'aldéhyde **137** pour conduire à l'alcool. L'oxydation de l'alcool bisallylique s'effectue aisément en cétone **138** puis une base forte est employée pour former l'énolate thermodynamique qui est aussitôt trappé sous forme de triflate. Ce dernier est remplacé par un hydrogène suite à un échange avec l'hydrure de tributylétain en présence de palladium.⁸¹ La double liaison terminale du triène **139** est de nouveau traitée par le réactif de Schwartz et l'ajout d'un isocyanate permet l'homologation de la chaîne de 1 carbone. L'aldéhyde **140** est utilisé dans une réaction d'allylation de Brown. Après quelques transformations, le sel de phosphonium **115** a été condensé avec l'aldéhyde **141**. L'alcène **142** est déprotégé puis traité successivement avec le réactif de Burgess, le H₂S et le réactif de Burgess qui vient cycliser le produit pour conduire à la curacine A (Schéma 24).

Schéma 24 Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Wipf



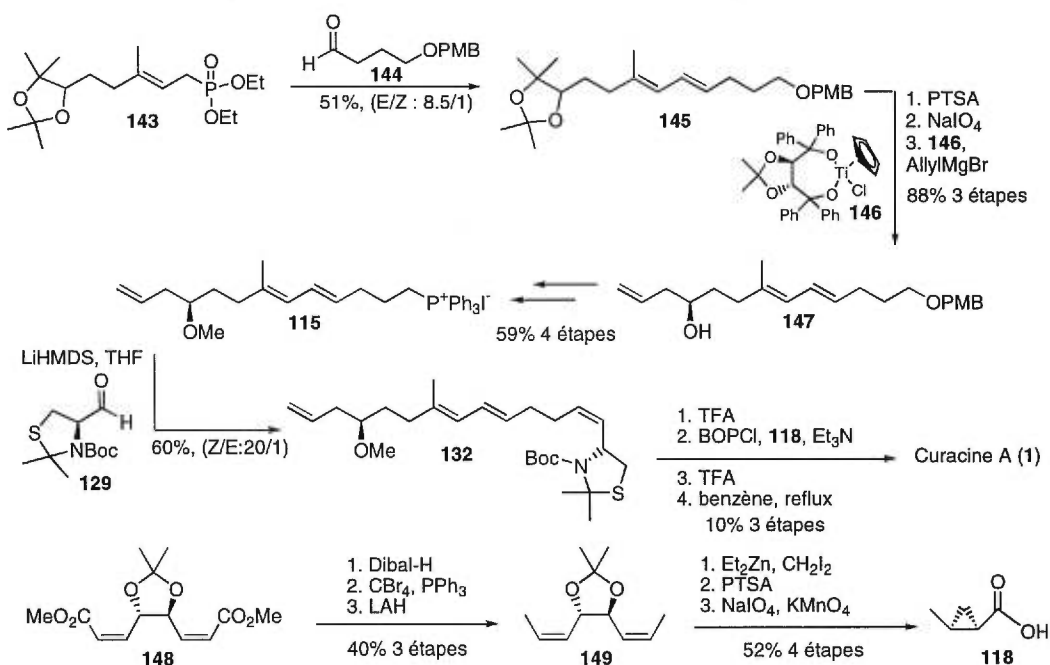
Cette synthèse applique bien la réaction d'hydrozirconation et de transméallation pour la formation du diène avec une excellente sélectivité. La convergence est bonne et encore une fois, la sérine a été utilisée avec le protocole de transformation à l'aide du réactif de Burgess et du H_2S . Par contre, le rendement global est de 2.7% en partant de l'alkyne **136**. Le cyclopropane chiral fut obtenu par application de la méthode développée dans le groupe Charette⁸². Finalement, on note un rendement de 27% pour la formation de la thiazoline.

3.2.5 Synthèse de Iwasaki

Pour sa part, Iwasaki a contribué à l'élucidation des parties importantes de la curacine A quant à son activité biologique.⁸³ En effet, il a synthétisé quelques analogues et s'est aperçu que la chaîne lipidique et l'hétérocycle étaient primordiales pour inhiber l'assemblage des microtubules. Dans cette synthèse, Iwasaki a utilisé le géraniol comme précurseur à la chaîne latérale, la cystéine pour la construction de la thiazoline et l'acide tartrique fut choisi pour créer l'unité

cyclopropyle chirale de façon C_2 -symétrique.⁸⁴ Ainsi, l'aldéhyde **144** a été couplé avec le phosphonate **143** dérivé du géraniol. Le diène **145** obtenu avec une bonne sélectivité est ensuite déprotégé et clivé pour conduire à l'aldéhyde terminal qui réagit aussitôt dans une réaction d'allylation énantiosélective grâce au composé chiral de titane **146**.⁸⁵ Quelques étapes sont nécessaires pour l'obtention du sel de phosphonium **115** qui procure exclusivement l'alcène Z par réaction avec l'aldéhyde **129** en présence d'une base silylée. Finalement, la thiazolidine **132** est déprotégée au niveau de l'acétonide libérant ainsi le thioéther, couplée à l'acide **118** à l'aide du BOPCl et déprotégée totalement au niveau du Boc de l'azote avant la cyclisation par chauffage à reflux dans le benzène (Schéma 25).

Schéma 25 Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Iwasaki



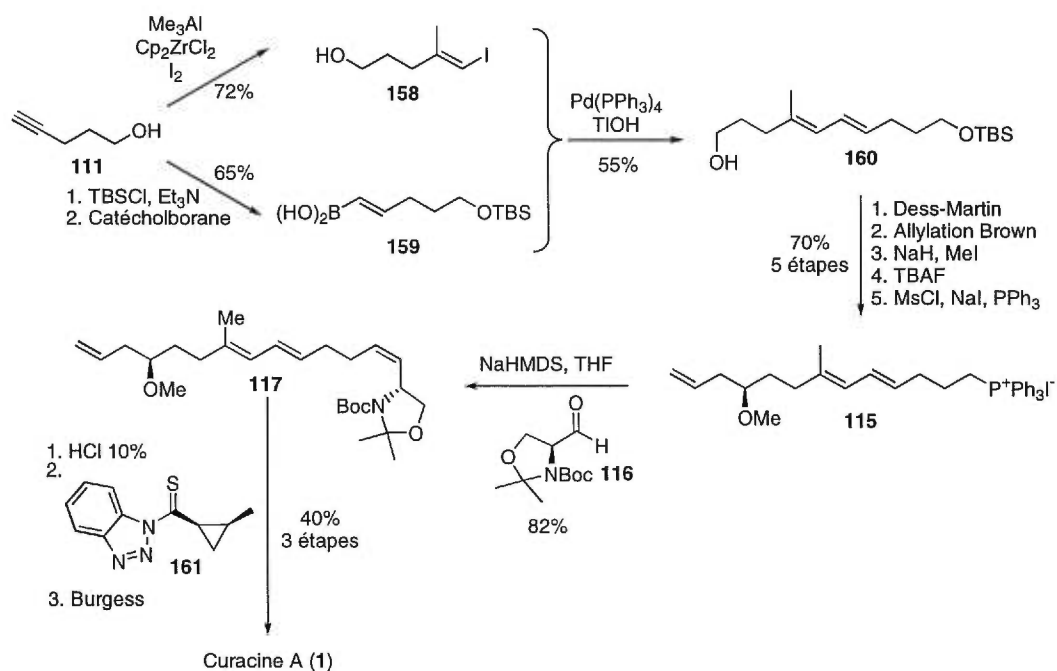
On s'aperçoit rapidement que cette synthèse semble plus convergente que les autres mais il faut faire attention puisque les substrats employés sont obtenus après de nombreuses étapes réactionnelles. Ici, la dernière étape semble difficile car la déprotection de l'acétonide doit s'effectuer en présence du Boc pour permettre un couplage sélectif de l'acide **118** sur l'atome de soufre. Malgré les précautions, le rendement chute à 10%. L'idée d'une symétrie pour la formation de l'unité cyclopropyle est très originale mais le rendement global obtenu (20%) est nettement inférieur à ceux des précédentes synthèses.

Il est évident que cette synthèse est beaucoup plus convergente car la thiazoline n'est pas attachée lors de la dernière étape. De cette façon, on contribue grandement à augmenter le rendement global de la synthèse tout en étant capable de diversifier les produits pour la production d'analogues. Ainsi, l'utilisation de l'allylation catalytique de Keck⁸⁹ et des réactions de Wittig ont permis l'introduction de l'alcool chiral et des doubles liaisons. La sérine a servi de charnière à l'élaboration du squelette et la cyclopropanation énantiosélective de Charette⁹⁰ a conduit à l'unité cyclopropyle. Une élongation de chaîne par déshydratation a été effectuée par l'entremise d'une réaction de Mitsunobu modifiée, développée par le groupe de Falck⁹¹.

3.2.7 Synthèse de Pattenden

Finalement, Pattenden publia la dernière synthèse de la curacine A en y apportant plusieurs améliorations tant au niveau de la convergence que du nombre d'étapes totales. Ainsi, sa synthèse est très similaire à celle de White mais l'ordre des réactions est changé. Pour débiter, le 4-pentyn-1-ol **111** est doublement utilisé car d'une part, la carbozirconation⁹² suivie de l'ajout de l'iode procure le vinyle iode **158** et d'autre part, l'addition du catécholborane conduit à l'acide boronique **159**. Un couplage de Suzuki est alors évident entre ces 2 fragments pour donner la chaîne latérale **160** de la curacine A. Une série de modifications transforme l'alcool terminal en sel de phosphonium **115**. L'aldéhyde de Garner est alors utilisé avec le NaHMDS comme base tel que discuté précédemment. Finalement, la thiazolidine **117** est déprotégée puis couplée avec la partie cyclopropanée grâce au dérivé benzotriazole **161**.⁹³ Ce composé est obtenu en 3 étapes à partir de l'acide carboxylique généré en 2 étapes via l'alcool *cis* crotylique par la méthode de cyclopropanation de Charette⁹⁴. Finalement, le réactif de Burgess vient cycliser le tout dans un rendement de 40% pour compléter la synthèse de la molécule désirée (Schéma 27).

Schéma 27 Étapes clés de la synthèse de la curacine A par Pattenden



Cette fois, on remarque que Pattenden a tiré avantage des études antérieures sur la curacine A pour choisir ses réactions clés. Pour ce faire, le pentynol a été utilisé à bon escient dans un couplage de Suzuki, d'où une excellente sélectivité pour le diène. L'aldéhyde de Garner a permis l'introduction d'un élément essentiel sous sa forme la plus stable dans la chaîne lipophile de la curacine A. L'unité cyclopropyle couplé au benzotriazole a conduit directement à un précurseur relativement stable qui n'a eu qu'à cycliser lors de l'emploi du réactif de Burgess.

3.3 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche

La synthèse de la curacine A a débuté avec les recherches de Patrick Lacombe dans notre groupe de recherche. Au début du projet, aucune synthèse n'avait été rapportée dans la littérature et Patrick a développé une voie efficace pour la synthèse de la chaîne latérale.⁹⁵ La partie contenant l'unité cyclopropyle a été préparée via le protocole établi dans le groupe pour la cyclopropanation

énantiosélective d'alcools allyliques.⁹⁶ La partie qui demeura problématique fut la construction de la thiazoline. Malgré de nombreux essais, aucune méthodologie n'a permis d'obtenir le produit cyclisé désiré.

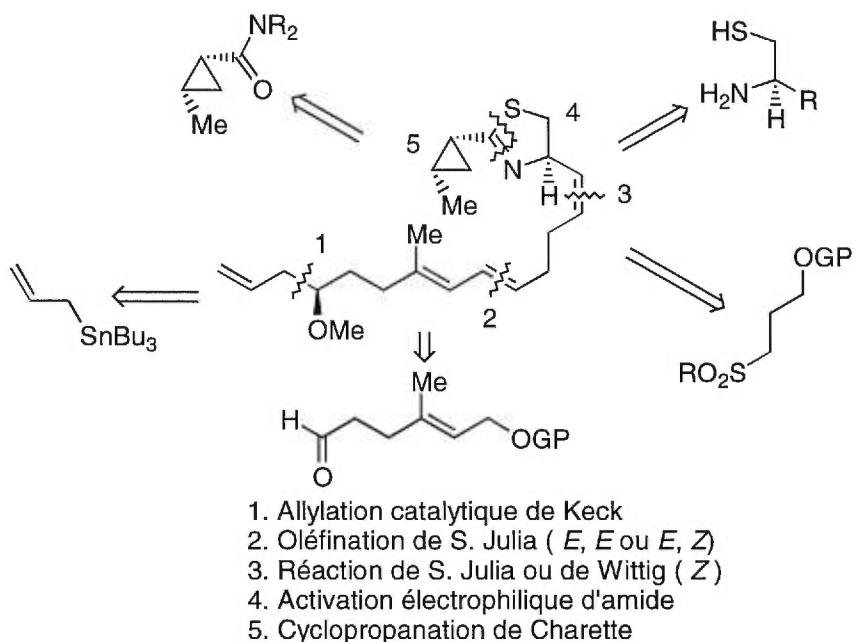
Pour ma part, étant donné que 7 synthèses de la curacine A sont publiées, mon but était de trouver une nouvelle voie, plus élégante si possible, me permettant de synthétiser la molécule avec peu d'étapes, des sélectivités élevées pour le diène et l'alcène ainsi qu'une énantiosélectivité accrue pour l'alcool chiral. De plus, la formation de la thiazoline étant maintenant rendue possible suite aux travaux de Peter Chua⁹⁷ de notre groupe de recherche, il semblait évident que tous les éléments étaient en place pour la complétion de la synthèse. Nous avons alors décidé de développer une route nous conduisant non seulement à la curacine A mais également à la curacine B. En examinant attentivement les chemins empruntés par les autres groupes de recherche, nous avons su en tirer les forces et les faiblesses et nous présentons maintenant notre approche rétrosynthétique.

3.4 Approche rétrosynthétique de la curacine A et B

Premièrement, nous avons choisi les disconnections en fonction des méthodologies développées au sein de notre groupe de recherche. Ainsi, tout comme 5 des 7 auteurs, nous avons opté pour la cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques⁹⁸ et nous construirons l'amide correspondant. Cet amide sera ensuite utilisé pour la formation de la thiazoline tel que décrit dans le premier chapitre. La chaîne latérale sera divisée en trois parties et le géraniol en sera le précurseur. Or, l'allylation catalytique de Keck⁹⁹ sera étudiée pour la construction de l'alcool chiral. Le diène pourrait aisément s'associer à une oléfination de S. Julia telle qu'étudiée au second chapitre. De cette façon, nous aurons accès aux deux géométries du diène nous laissant la liberté de synthétiser la curacine A ou B. Quant à lui, l'alcène Z pourrait être obtenu via une réaction de Wittig ou de S. Julia avec l'aldéhyde dérivé de la cystéine. Ainsi, nous économisons le nombre d'étapes en prenant directement les bons atomes. Finalement, la thiazoline serait

formée entre l'amide du dérivé cyclopropyle et l'aminothiols de la chaîne latérale (Schéma 28).

Schéma 28 Analyse rétrosynthétique de la curacine A et B



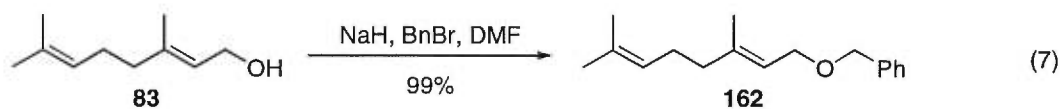
Cette approche nous permet alors d'être en mesure de travailler les fragments indépendamment et assure du même coup une certaine convergence. Chaque unité peut être élaborée et greffée au moment opportun.

3.5 Synthèse du fragment de l'alcool chiral en C₁₃

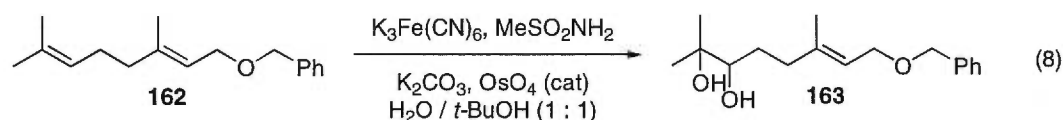


Dans un premier temps, le géraniol **83** sera utilisé comme produit de départ. La formation d'un aldéhyde terminal à partir du géraniol semblerait provenir a priori de l'ozonolyse de l'alcène. Cependant, tous les efforts dans ce domaine n'ont pas porté fruit, et ce même en variant la nature du groupe

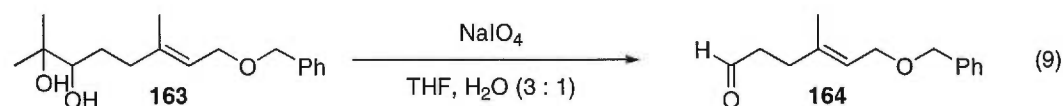
protecteur sur l'alcool.¹⁰⁰ Ainsi, nous avons opté pour la réaction de dihydroxylation de Sharpless.¹⁰¹ Tout d'abord, le géraniol **83** est protégé sous forme d'éther benzylique **162** par réaction entre l'alcoolate de sodium et le bromure de benzyle (Équation 7)



Ce groupe a démontré une compatibilité parfaite lors des étapes subséquentes et il a donc été privilégié. L'éther **162** est alors ajouté à une quantité catalytique d'osmium ainsi qu'à un mélange de 3 produits ($[K_3Fe(CN)_6]$, $MeSO_2NH_2$, K_2CO_3) servant principalement à réoxyder le tétr oxyde d'osmium. Le diol **163** est obtenu dans un rendement optimum de 61% compte tenu de la formation d'une quantité appréciable de diol à proximité de l'éther de benzyle (Équation 8).

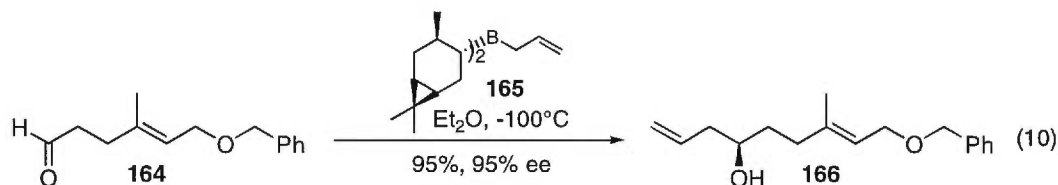


La réaction de Malaprade¹⁰² permet ensuite le clivage du diol **163** en aldéhyde **164** par le biais du periodate de sodium dans un mélange d'eau et de THF pour donner le produit dans un rendement quantitatif (Équation 9).

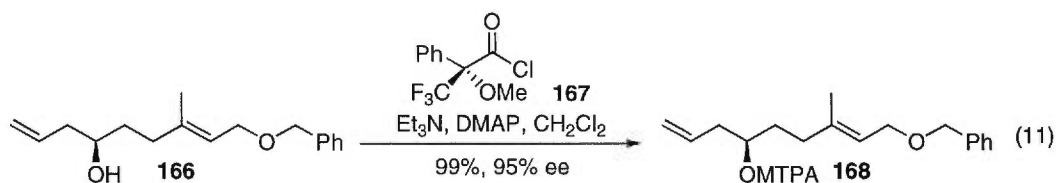


L'aldéhyde est maintenant en place pour participer à une allylation énantiosélective.¹⁰³ À ce stade, Patrick Lacombe a exploré quelques catalyseurs chiraux, tels que celui de Corey¹⁰⁴ et celui de Brown, ainsi que l'allylation catalytique de Keck et de Tagliavini¹⁰⁵. Ces deux dernières méthodes ne donnant pas les énantiosélectivités et les rendements escomptés, la méthode de Brown a été

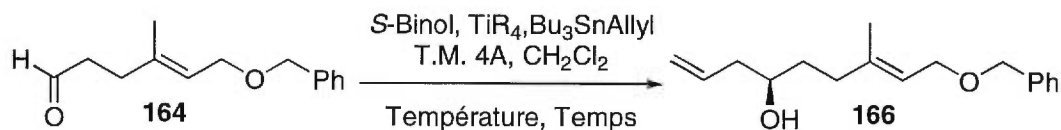
choisie puisqu'elle donnait des résultats supérieurs à celle de Corey. Ainsi, l'aldéhyde prochiral **164** a été traité par l'allylborane de Brown **165** en quantité stoechiométrique dans l'éther à -100°C pour donner l'alcool **166** dans un rendement de 95% (Équation 10).



Pour ce qui est de la pureté énantiomérique, le chlorure de Mosher **167** a été utilisé en présence de triéthylamine et de diméthylaminopyridine pour conduire à l'ester de Mosher **168** possédant un excès énantiomérique de 95% (Équation 11)¹⁰⁶.



Malgré les excellents résultats obtenus pour cette réaction, nous étions tout de même intéressés à créer le centre chiral de façon catalytique. De surcroît, la synthèse proprement dite de l'allylborane est légèrement fastidieuse et des précautions sont nécessaires pour la préparation du réactif, telle que la manipulation constante du composé **165** sous atmosphère inerte. C'est pour palier à cet inconvénient que nous avons poussé l'exploration de la réaction d'allylation catalytique de Keck. Dans un premier temps, nous avons varié la nature des ligands sur le titane, les températures d'addition, le temps global du processus ainsi que quelques modifications de niveau technique et ces résultats sont illustrés au tableau 8.

Tableau 8 Études sur l'allylation catalytique de Keck

Entrée	Métal + Ligands	Température	Temps	Conv
1 ^a	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	-20°C	20 h	5%
2 ^b	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	25°C	42 h	36%
3 ^b	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	-78 à -20°C	108 h	85%
4 ^b	Ti(O <i>i</i> Pr) ₃ Cl	-20°C	42 h	-----
5 ^a	Ti(O <i>i</i> Pr) ₂ Cl ₂	-20°C	87 h	40%
6 ^a	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	-78 à -20°C	38 h	50% ^c
7 ^{b,d}	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	-78 à -20°C	87 h	50%
8 ^{a,e}	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	-78 à -20°C	87 h	>65% ^f
9 ^{a,e,g}	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	-78 à -23°C	120 h	>95% ^f

a. Formation du complexe (Binol:Ti, 0.2:0.1) pour 1h à reflux

b. Formation du complexe (Binol:Ti, 0.2:0.1) pour 1h à 25°C

c. L'excès énantiomérique de l'alcool via l'ester de Mosher donne 19% ee

d. Réaction effectuée en l'absence de tamis moléculaire

e. Réaction effectuée en présence de tamis moléculaire séché sous vide

f. L'excès énantiomérique de l'alcool via l'ester de Mosher donne 98% ee

g. Réaction effectuée en concentration élevée (1g / 8mL, 0.6M)

Or, nous avons réussi à optimiser cette réaction par l'utilisation d'une quantité catalytique de *S*-binaphtol (20 mol %) et de Ti(O*i*Pr)₄ (10 mol %). Un léger excès de l'allyltributylétain (1.5 éq) est nécessaire pour permettre à la réaction de s'effectuer dans un temps raisonnable. Toutefois, la clé de cette réaction est l'utilisation de tamis moléculaire non déshydraté permettant de piéger l'isopropanol dégagé lors de la formation du complexe binaphtol-titane. En effet, lorsque le tamis est chauffé sous vide pendant plusieurs heures, la réaction est très lente tandis qu'un tamis séché seulement 2 heures sous vide procure l'alcool désiré dans un excellent rendement. Nous croyons que la présence d'une trace

d'isopropanol serait responsable de l'accélération de la réaction lors de l'utilisation d'un tamis moléculaire non anhydre.

Le complexe formé par mélange du titane et du binaphtol en proportion bien défini semble avoir une influence sur l'augmentation des vitesses puisque le complexe existe sous deux formes, soit le monomère et le dimère. Il est connu que le dimère homochiral (*R*)(*R*)-**170** réagit 100 fois plus rapidement que le complexe hétérochiral (*R*)(*S*)-**170**, d'où la possibilité d'utiliser un binaphtol non énantiomériquement pur. En effet, nous avons observé un effet non-linéaire positif¹⁰⁷ lorsque le (*S*)-binaphtol possédant un ee de 75% a été utilisé dans l'allylation de Keck pour donner l'alcool **166** avec un ee de 93%. Si cet effet était inexistant, nous aurions obtenu une pureté énantiomérique de 75% correspondant à la pureté du binaphtol de départ.

Ce phénomène peut être expliqué par l'orientation spatiale anti-périplanaire des ligands du dimère hétérochiral (*R*)(*S*)-**170**, qui lui procure une stabilité accrue et l'empêche de compétitionner pour la complexation avec l'aldéhyde **165**. Pour sa part, les ligands du dimère homochiral (*R*)(*R*)-**170** sont syn-périplanaires favorisant ainsi l'équilibre vers la forme monomérique (*R*)-**169** qui est l'espèce active du système catalytique. Bref, le mélange du binaphtol et du titane entraîne immédiatement la formation des deux types de dimères, un qui est instable (homochiral) et redonne le monomère qui se complexa avec l'aldéhyde et subit l'attaque de l'allylétain tandis que l'autre (hétérochiral) ne vient aucunement influencer le déroulement de la réaction. De cette façon, il est possible d'observer des effets non-linéaires dans ce type de réaction (Figure 16).

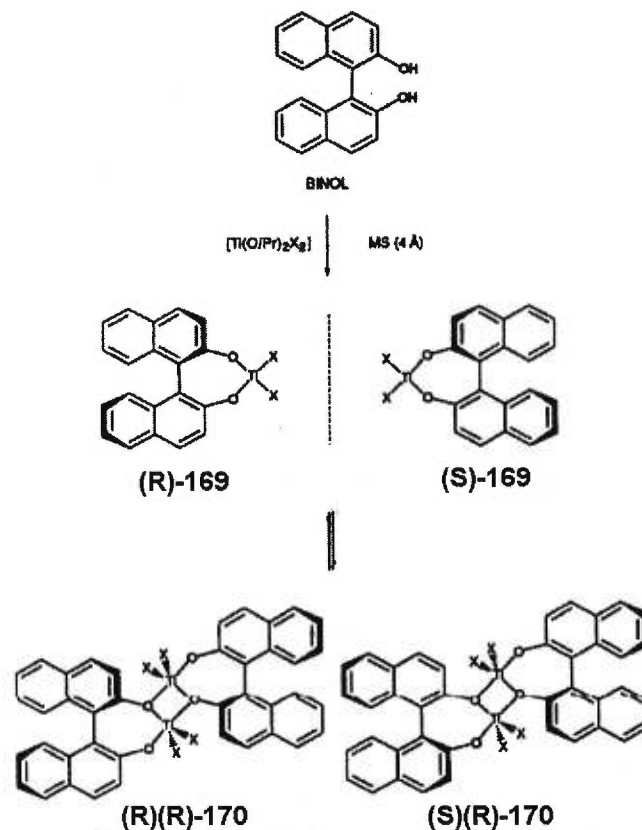
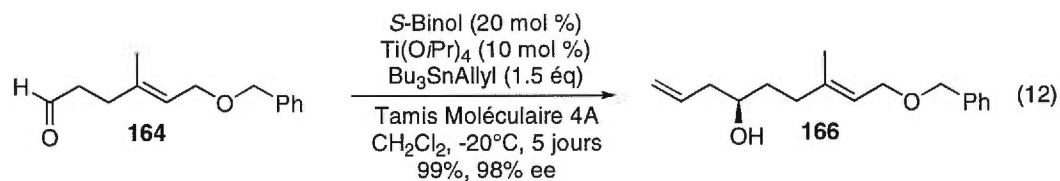
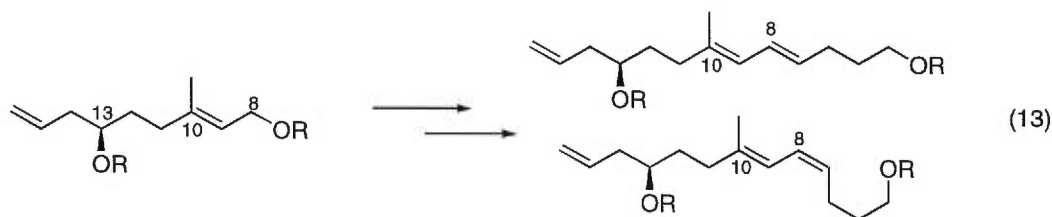


Figure 16 Explication des effets non-linéaires dans l'allylation de Keck

Un autre point primordial est la concentration de cette réaction qui doit être assez élevée pour permettre aux différents produits de réagir. À ce sujet, les premières réactions d'allylation effectuées étaient trop diluées pour permettre à la réaction de s'effectuer dans un temps raisonnable. Cependant, l'utilisation d'une concentration supérieure à 0.5M nous a permis d'obtenir le produit désiré en quelques jours seulement. En voici d'ailleurs les détails illustrés dans l'équation 12.



3.6 Synthèse du diène de la curacine A (*E,E*) et B (*E,Z*)

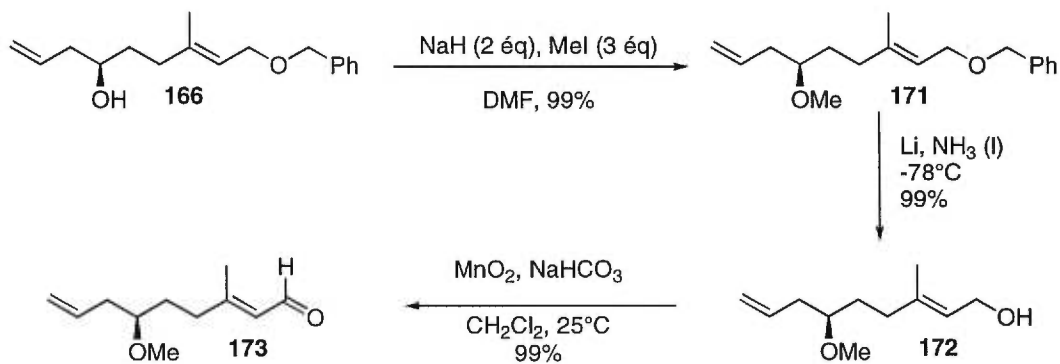


Nous allons maintenant construire la portion diénique en commençant par le diène *E,E* de la curacine A suivi du diène *E,Z* de la curacine B.

3.6.1 Synthèse du diène de la curacine A (*E,E*)

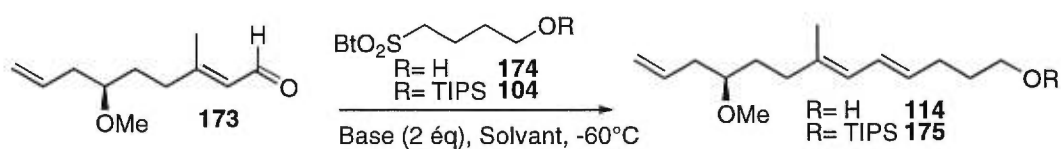
Tout d'abord, l'aldéhyde **173** a été préparé à partir de l'alcool allylique **166** selon la voie développée par Patrick Lacombe.¹⁰⁸ Ainsi, l'alcool allylique **166** a été transformé en méthyléther **171** par traitement avec l'hydruire de sodium et l'iodure de méthyle dans le DMF. La déprotection de l'éther de benzyle s'est alors faite dans les conditions de Birch¹⁰⁹ grâce au lithium métallique dans l'ammoniac liquide pour nous donner l'alcool allylique **172**. Finalement, l'oxydation en aldéhyde **173** fut réalisée par l'oxyde de manganèse fraîchement préparé par la méthode d'Attenburrow¹¹⁰ et du bicarbonate de sodium selon la modification de Xiao et Prestwich (Schéma 29).¹¹¹

Schéma 29 Formation de l'aldéhyde allylique **173**



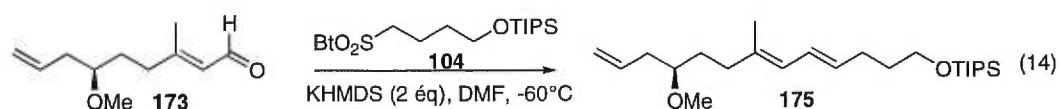
On est prêt pour effectuer le couplage de cet aldéhyde avec une sulfone dans la réaction de S. Julia étudiée au chapitre précédent. Ainsi, le couplage d'un aldéhyde allylique avec une sulfone aliphatique dans un solvant complexant comme le DMF devrait nous procurer le diène *trans* majoritairement, selon les études réalisées par Lebel¹¹². Patrick Lacombe avait étudié ce couplage au cours de sa maîtrise dans notre groupe de recherche et voici un résumé des résultats obtenus suite à l'utilisation de différentes bases et solvants (Tableau 9).

Tableau 9 Formation du diène *E,E* de la curacine A par oléfination de S. Julia



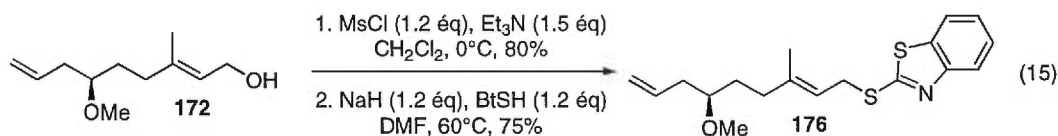
Entrée	R	Base	Solvant	Ratio (<i>EE</i> , <i>EZ</i>)
1	H	LiHMDS	DMF	2 / 1
2	H	NaHMDS	DMF	3 / 1
3	H	KHMDS	DMF	7.7 / 1
4	TIPS	LiHMDS	THF	1.4 / 1
5	TIPS	KHMDS	THF	3.8 / 1
6	TIPS	LiHMDS	DMF	2 / 1
7	TIPS	KHMDS	DMF	12.5 / 1

On constate qu'un ratio de 12.5 pour 1 est réalisé en utilisant le KHMDS comme base avec la chaîne portant un groupement protecteur silylé dans un solvant polaire complexant comme le DMF à basse température. En reproduisant ces résultats préliminaires, nous avons réussi à former le diène *E,E* dans un rendement de 67% avec une sélectivité de 12.5 pour 1 (Équation 14).

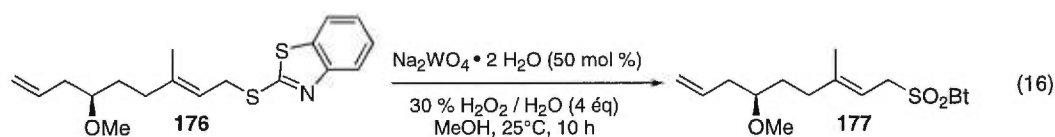


3.6.2 Synthèse du diène de la curacine B (*E,Z*) avec une sulfone allylique

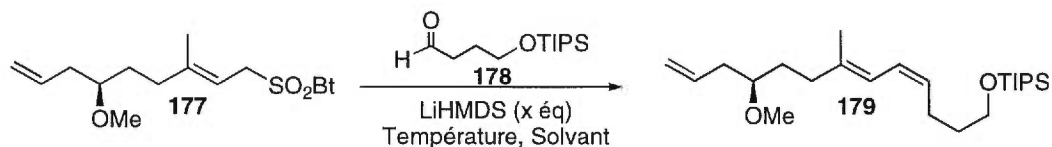
La synthèse du diène *E,Z* discutée au chapitre 2 implique la condensation d'un aldéhyde aliphatique et d'une sulfone allylique. Malgré le faible ratio obtenu sur le modèle avec le géraniol (6.5 pour 1, tableau 4), nous avons tout de même tenté cette réaction sur la chaîne réelle conduisant à la curacine B. Ainsi, l'alcool **172** a été transformé en thioéther allylique **176** par formation du mésylate par traitement avec le chlorure de méthanesulfonyle et la triéthylamine puis par déplacement nucléophile du mésylate par le thiolate du benzothiazole dans un rendement de 80% et 75% respectivement (Équation 15).



L'oxydation du thioéther **176** en sulfone allylique **177** s'est effectuée très proprement dans un rendement de 99% par l'emploi du tungstate de sodium. Toutefois, une quantité supérieure d'oxydant a été utilisée pour permettre à la réaction de s'effectuer dans un temps raisonnable (Équation 16)



Ayant les fragments nécessaires en notre possession, nous nous sommes empressés de tester ces nouveaux partenaires dans l'oléfination de S. Julia. Les résultats sont présentés au tableau 10.

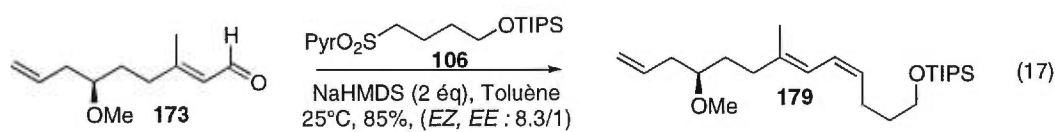
Tableau 10 Formation du diène *E,Z* de la curacine B par oléfination de S. Julia

Entrée	# éq	Température	Solvant	Rdt	Ratio (<i>EZ</i> , <i>EE</i>)
1	3.0	-85°C	CH ₂ Cl ₂	98%	2.0 / 1
2	3.0	-85°C	Toluène	80%	1.2 / 1
3	2.5	25°C	CH ₂ Cl ₂	60%	3.6 / 1
4	2.5	25°C	Toluène	50%	4.4 / 1

Tout compte fait, nous n'avons pas obtenu une meilleure sélectivité que dans le cas du modèle avec le géraniol. Encore une fois, la température ambiante favorise cette réaction au niveau du ratio mais diminue de moitié le rendement. Cette fois-ci, c'est le toluène qui a donné le ratio le plus élevé comparativement au dichlorométhane. En se basant sur les résultats du chapitre 2, nous avons alors décidé de tenter le couplage entre un aldéhyde allylique et une sulfone aliphatique dans les conditions optimales développées auparavant.

3.6.3 Synthèse du diène de la curacine B (*E,Z*) avec un alkyle sulfone

Sachant que nous avons obtenu une excellente conversion et une bonne sélectivité avec les substrats modèles **106** et **109** (8.3 pour 1) pour le couplage de S. Julia, nous avons entrepris d'expérimenter la réaction d'oléfination en utilisant ces conditions optimisées. Ainsi, la sulfone aliphatique **106** dérivée de la thiopyridine fut couplée avec l'aldéhyde α,β -insaturé **173** en présence de NaHMDS dans le toluène à température ambiante (Équation 17).



Nous avons ainsi été en mesure de doubler la sélectivité obtenue précédemment avec l'autre combinaison de réactifs, en préparant le diène *E,Z* de la curacine B avec une sélectivité de 8.3 pour 1 dans un rendement de 85%. Cette réaction est fascinante si on tient compte de l'inversion totale de sélectivité observée par l'utilisation d'un hétérocycle différent, d'un solvant non-complexant et d'une température plus élevée.

3.7 Conclusion et travaux futurs

Finalement, la synthèse de la chaîne latérale de la curacine A et B a été réalisée en 8 étapes à partir du géraniol disponible commercialement. La dihydroxylation de Sharpless et la réaction de Malaprade ont permis d'obtenir l'aldéhyde prochiral **164** efficacement. Par la suite, l'allylation catalytique de Keck a prouvé être une méthode de choix pour la création de l'alcool chiral en C₁₃ dans un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 98%. La déprotection du benzyle éther par la méthode de Birch a donné l'alcool allylique qui a été oxydé en aldéhyde α,β -insaturé. Enfin, l'oléfination de S. Julia a permis d'obtenir le diène *E,E* **175** avec la sulfone dérivée du mercaptobenzothiazole ainsi que le diène *E,Z* **179** par l'emploi de la sulfone dérivée de la thiopyridine. Seules les conditions expérimentales diffèrent, à savoir la base, le solvant et la température. Des travaux futurs devraient être réalisés sur la nature exacte du mécanisme de cette réaction d'oléfination, ce qui nous permettrait d'expliquer les sélectivités obtenues selon les différentes conditions employées. L'utilisation de nouveaux additifs pourrait également entraîner une hausse des sélectivités, tel que l'ajout d'éthers couronnes.

CHAPITRE 4

Élaboration vers la synthèse de la curacine A

4.1 Introduction

La synthèse de la partie diénique étant maintenant terminée avec succès autant au niveau de la curacine A que de la curacine B, nous sommes prêts pour le couplage final de la molécule avec les parties cyclopropanées et le dérivé de la cystéine. Pour ce faire, nous verrons, dans un premier temps, la synthèse des précurseurs réactionnels de la chaîne latérale puisque nous envisageons de construire l'alcène Z par une réaction d'oléfination de S. Julia ou bien de Wittig. Ainsi, nous construirons les deux unités nécessaires pour ce couplage en parallèle. D'un autre côté, nous avons besoin d'un aldéhyde dérivé d'un acide aminé. Nous avons choisi d'utiliser la cystéine directement pour économiser le nombre d'étapes et également pour être en mesure d'utiliser notre méthodologie de synthèse de thiazolines par activation électrophilique d'amides. Or, cet amide sera obtenu par dérivatisation de l'acide correspondant, généré par la cyclopropanation énantiosélective de l'alcool *cis* crotylique. On s'aperçoit que notre synthèse s'apparente nécessairement aux autres mais nous voulons appliquer les méthodologies développées dans notre groupe de recherche, à savoir l'oléfination de S. Julia pour le diène et pour l'alcène, la cyclopropanation d'alcools allyliques ainsi que la méthode de formation des thiazolines.

4.2 Synthèse des précurseurs de la chaîne latérale pour l'oléfination de S. Julia ou de Wittig

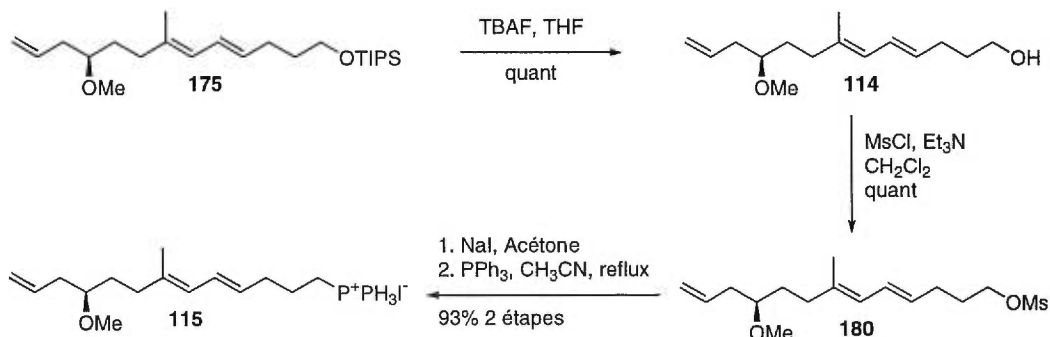


Nous allons présenter dans les deux sections suivantes la synthèse des espèces nécessaires à la mise en place de l'alcène *Z* pour l'oléfination de S. Julia ou de Wittig à partir de la chaîne latérale de la curacine A construite au chapitre 3.

4.2.1 Synthèse du sel de phosphonium pour la réaction de Wittig

La chaîne latérale obtenue au chapitre précédent doit être transformée en sel de phosphonium pour permettre un couplage de Wittig selon la voie de synthèse développée précédemment par Patrick Lacombe.¹¹³ Premièrement, nous avons accompli la déprotection de l'éther silylé **175** à l'aide du TBAF dans le THF qui nous a conduit directement à l'alcool terminal **114**, obtenu par White précédemment, dans un rendement quantitatif. Ensuite, ce groupement fonctionnel est transformé en mésylate **180** par l'ajout du chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine. L'iodure de sodium dans l'acétone vient alors déplacer le mésylate pour former le composé **181** qui réagit immédiatement avec la triphénylphosphine dans l'acétonitrile à reflux pour conduire au sel de phosphonium **115** dans un excellent rendement de 93% (Schéma 30).

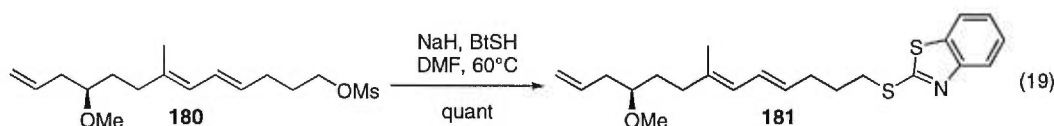
Schéma 30 Préparation du sel de phosphonium **115** pour le couplage de Wittig



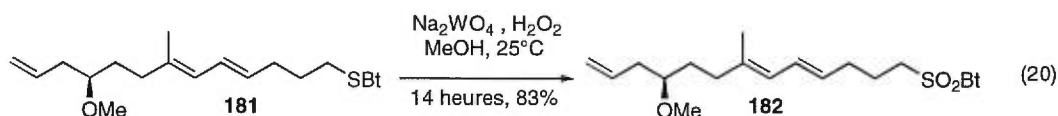
Comme le mésylate **180** peut être facilement obtenu, nous avons décidé de construire également le précurseur pour l'oléfination de S. Julia.

4.2.2 Synthèse de la sulfone terminale pour l'oléfination de S. Julia

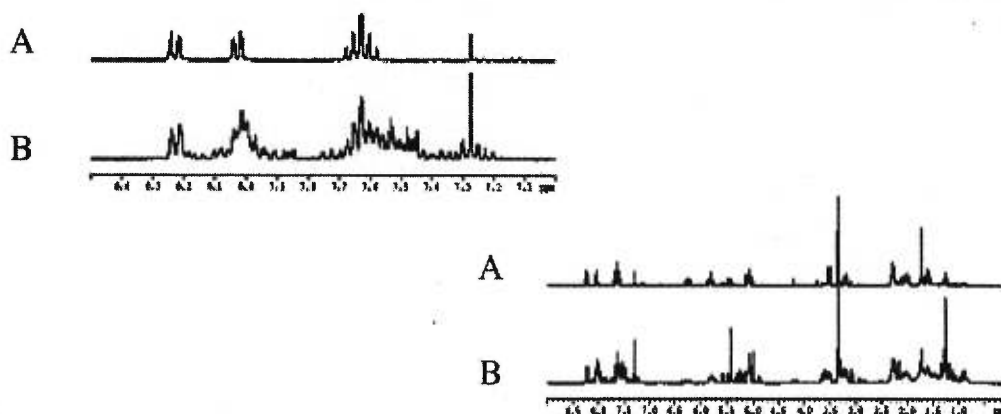
Ainsi, la synthèse de ce fragment est très simple car le déplacement du mésylate **180** par le thiolate du mercaptobenzothiazole donne le thioéther **181** dans un rendement quantitatif. L'hydrure de sodium a été utilisé comme base forte pour la déprotonation du 2-mercaptobenzothiazole. Il est à noter qu'un léger chauffage accélère grandement cette réaction de déplacement nucléophile (Équation 19).



La dernière étape pour l'obtention de la sulfone terminale est l'oxydation du thioéther **181**. Cette oxydation s'est révélée très problématique car le diène sur la molécule est très sensible aux conditions réactionnelles employées. A cet effet, tous les agents oxydants discutés au chapitre 2 ont été tentés mais sans grand succès. Quant à l'emploi du molybdate d'ammonium de Kocienski, nous avons observé une oxydation non complète après 3 jours procurant du même coup une multitude de produits secondaires, notamment le sulfoxyde. Seul le tungstate de sodium en présence de peroxyde d'hydrogène nous a permis d'obtenir la sulfone **182** dans un rendement de 83% (Équation 20).



En effet, l'emploi de 50 mol % de tungstate de sodium et de 4 équivalents de H₂O₂ dans le méthanol à température ambiante pendant 14 heures permet d'obtenir la sulfone désirée sans sous-produits indésirables comme le démontre bien les spectres RMN du produit brut de la réaction d'oxydation avec le molybdate d'ammonium et le tungstate de sodium (Figure 17)



A. Oxydation avec le tungstate de sodium

B. Oxydation avec le molybdate d'ammonium

Figure 17 RMN ^1H bruts de l'oxydation du thioéther **181** en sulfone **182**

Il est clair que l'oxydation du thioéther **181** avec le tungstate de sodium **A** est nettement plus propre qu'avec le molybdate d'ammonium **B** que ce soit dans la région aromatique (partie supérieure) ou celle des alcènes. Le motif des protons aromatiques du benzothiazole lorsqu'il est oxydé correspond parfaitement avec le spectre **A** tandis que le spectre **B** montre des impuretés causées par la présence du sulfoxyde et de produits de décomposition. La région alcénique est également mieux définie en **A** qu'en **B**. Par ailleurs, si on regarde plus spécifiquement le motif le plus déblindé à 6.1 ppm, on remarque que le produit **B** semble plus complexe ce qui pourrait indiquer une isomérisation potentielle ou la présence importante de sous-produits. Bref, l'utilisation du tungstate de sodium permet la synthèse du précurseur pour l'oléfination de S. Julia dans de bons rendements. Pour terminer, les deux fragments sont maintenant disponibles pour l'oléfination avec un aldéhyde dérivé de la cystéine que nous développerons dans la prochaine section.

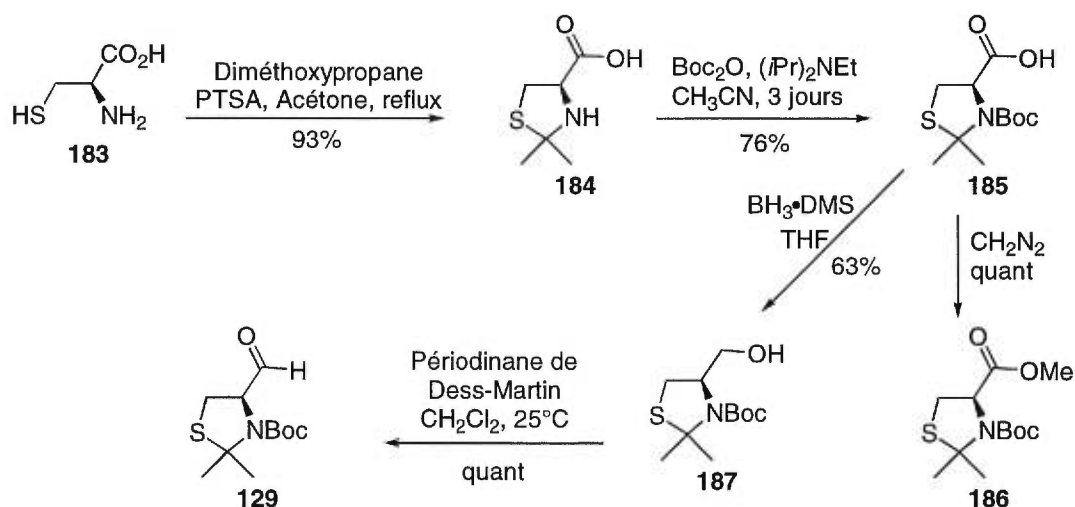
4.3 Synthèse des aldéhydes dérivés de la cystéine

La formation d'un alcène découle du couplage d'un aldéhyde et d'un partenaire nucléophile possédant un pouvoir d'élimination, tel l'oxyde de triphénylphosphine dans le cas du Wittig ou un dégagement de SO₂ dans la réaction de S. Julia. La synthèse des partenaires étant accomplie avec succès, il ne reste qu'à élaborer l'aldéhyde. Pour ce faire, nous avons décidé de construire deux aldéhydes dérivés de la cystéine possédant des groupements protecteurs différents nous permettant d'accomplir la condensation et la déprotection successive le plus efficacement possible.

4.3.1 Synthèse de l'aldéhyde employé par Kobayashi et Iwasaki

Deux auteurs ont utilisé la cystéine protégée sous forme d'un acétonide et d'un Boc pour la réaction de Wittig.¹¹⁴ Nous avons alors choisi de synthétiser cette molécule en effectuant cependant quelques modifications (Schéma 31).

Schéma 31 Synthèse de l'aldéhyde **129** et de ses précurseurs



Ainsi, la L-cystéine **183** vendue commercialement est protégée sous forme d'acétonide par réaction avec le diméthoxypropane dans l'acétone à reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique. Le produit **184** est obtenu dans un rendement de 93% sous forme de cristaux blancs. Ensuite,

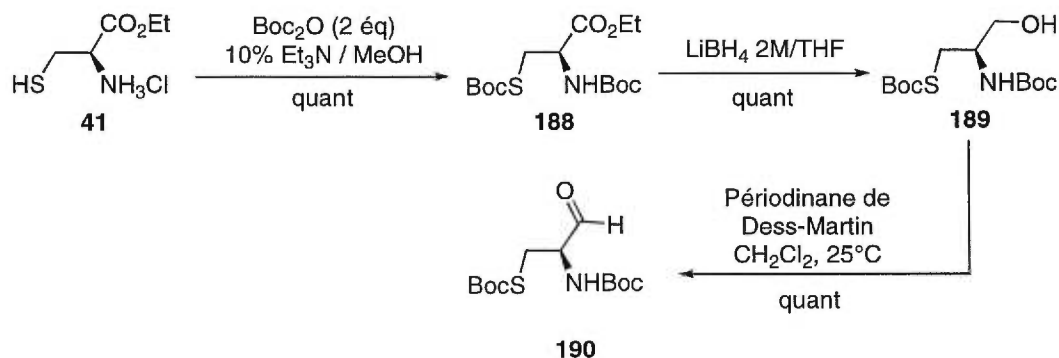
l'ajout de 1.2 équivalent de Boc₂O en présence de la diisopropyléthylamine dans l'acétonitrile à température ambiante pendant trois jours procure l'acide **185** dans un rendement de 76%.¹¹⁵ Le spectre RMN du produit obtenu présentait une rotation restreinte au niveau du Boc et de l'acétonide empêchant ainsi une attribution exacte des signaux. Pour remédier à ce problème, nous avons alors effectué la transformation de l'acide au méthylester correspondant par traitement avec le diazométhane dans le dichlorométhane.¹¹⁶ Nous avons alors été en mesure d'assigner avec précision les signaux de RMN et de confirmer que nous avons bien obtenu le produit désiré **186**. La réduction de l'ester directement à l'aide du DIBAL n'a pas permis d'obtenir l'aldéhyde désiré.¹¹⁷ Or, la réduction complète de l'acide à l'alcool **187** a été effectuée par l'ajout de borane complexé au diméthylsulfure dans le THF dans un rendement de 63%.¹¹⁸

Finalement, la conversion de l'alcool en aldéhyde **129** s'est avéré difficile puisque l'utilisation des réactifs habituels pour l'oxydation de substrats dérivés d'acides aminés, tels que Swern¹¹⁹, TPAP/NMO¹²⁰ ou TEMPO¹²¹ a échoué dans chacun des cas. De plus, il est absolument nécessaire de générer l'aldéhyde très proprement puisqu'aucune purification ne peut être effectuée à cause de la possibilité évidente d'épimérisation en α . Finalement, nous avons observé que le périodine de Dess-Martin¹²² oxydait l'alcool **187** en aldéhyde **129** dans un excellent rendement.¹²³ Il va s'en dire que l'aldéhyde n'étant pas très stable, il fut utilisé tel quel dans la réaction d'oléfination.

4.3.2 Synthèse de l'aldéhyde 190 dérivé de la cystéine

D'un autre côté, puisque la déprotection de l'acétonide et d'un groupement Boc semblait être problématique dans la synthèse de Iwasaki, nous avons décidé de construire un analogue dépourvu de l'acétonide (Schéma 32).

Schéma 32 Synthèse de l'aldéhyde **190** et de ses précurseurs



Ainsi, le cystéinate d'éthyle **41** a été utilisé comme produit de départ en vue de la synthèse d'un dérivé possédant 2 groupements Boc facilement clivables par l'emploi de TFA. L'utilisation de 2 équivalents de Boc_2O en présence de triéthylamine dans le méthanol a conduit au produit **188** dans un rendement quantitatif. La réduction de l'ester s'est ensuite réalisée par l'emploi du borohydrure de lithium dans le THF. L'alcool **189** obtenu dans un rendement quantitatif a finalement été transformé par le périodiane de Dess-Martin en aldéhyde **190**. Un rendement quantitatif a été observé pour cette réaction. De surcroît, cet aldéhyde a été immédiatement condensé avec les précurseurs d'oléfination pour générer les alcènes correspondants.

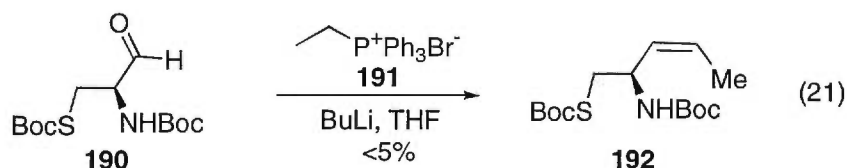
4.4 Oléfination de S. Julia et de Wittig

Dans cette section, nous allons tout d'abord effectuer quelques essais préliminaires pour mieux jauger l'efficacité de ce couplage puis nous appliquerons les résultats obtenus sur la chaîne latérale de la curacine A.

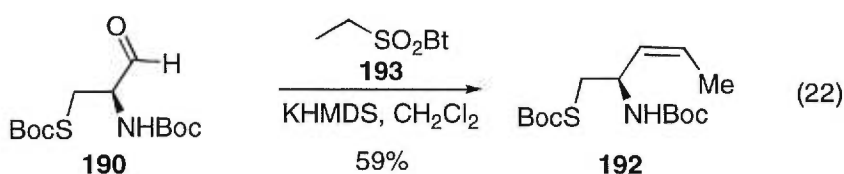
4.4.1 Étude de l'oléfination de S. Julia et de Wittig sur l'aldéhyde **190**

Ainsi, l'aldéhyde **129** et **190** ont été utilisés dans une réaction de Wittig avec un sel de phosphonium plus simple que la chaîne latérale. On a également fait de même pour le couplage de S. Julia. Ainsi, le couplage de l'aldéhyde **190** et

du sel de phosphonium **191** n'a donné qu'une faible trace d'alcène **192** lorsque le butyllithium a été employé (Équation 21).



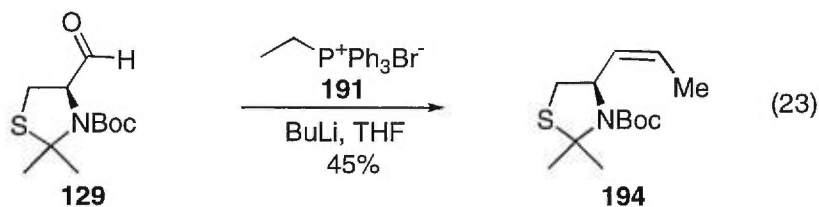
Par contre, l'utilisation de la sulfone **193**, obtenue rapidement en 2 étapes à partir du bromure d'éthyle et du mercaptobenzothiazole suivi par l'oxydation avec le mCPBA, en présence du KHMDS dans le dichlorométhane a donné l'alcène **192** dans un rendement de 59%. De plus, nous n'avons détecté aucune trace de l'isomère *trans* de la double liaison (Équation 22).



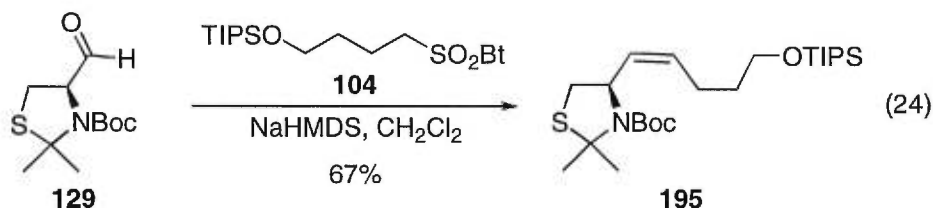
Bref, la réaction de S. Julia semble donner l'alcène désiré dans un rendement acceptable avec cet aldéhyde, ce qui n'est pas le cas de la réaction de Wittig. Il est de mise de tenter la même expérience avec le second aldéhyde.

4.4.2 Étude de l'oléfination de S. Julia et de Wittig sur l'aldéhyde **129**

Voyons maintenant les résultats obtenus avec l'aldéhyde **129** dans les mêmes conditions réactionnelles. Dans un premier temps, la réaction de Wittig a donné l'alcène convoité **194** dans un rendement de 45% lorsque le sel de phosphonium **191** a été déprotoné avec le butyllithium dans le THF (Équation 23).



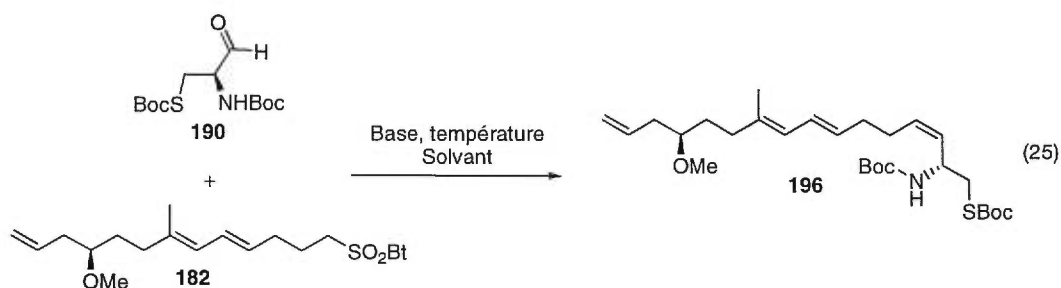
Pour ce qui est de la réaction de S. Julia avec la sulfone **104**, se rapprochant au niveau structural de la chaîne latérale de la curacine A, nous avons obtenu l'alcène **195** à 67% de rendement à partir de l'aldéhyde **129** dans une géométrie *cis* exclusivement (Équation 24).



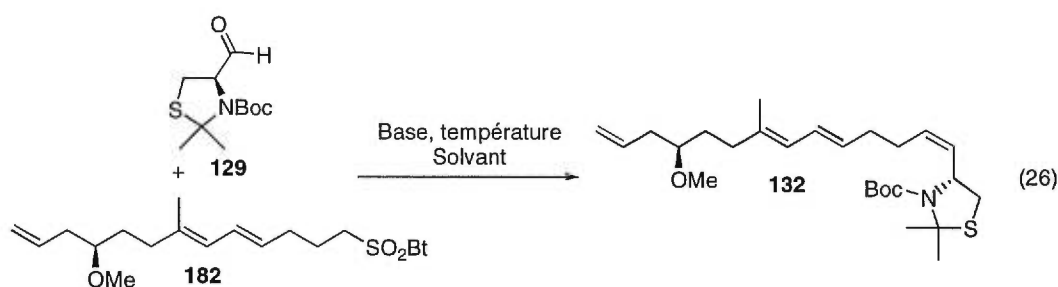
Ces derniers résultats sont très prometteurs puisque seul l'isomère *cis* est formé et ce dans un rendement acceptable. Il ne reste maintenant qu'à tenter ces réactions d'oléfination sur la chaîne réelle de la curacine A.

4.4.3 Oléfination de S. Julia sur la chaîne latérale de la curacine A

Tel que démontré dans la section précédente, la formation de l'alcène *Z* par l'oléfination de S. Julia serait pour nous une étape clé dans la synthèse totale de la curacine A puisque cette réaction a déjà été utilisée pour la confection du diène *E,E*. Ainsi, une même réaction procurerait les deux géométries de l'alcène en changeant simplement les conditions réactionnelles, d'où une possibilité accrue pour la synthèse d'analogues. En premier lieu, les études préliminaires sur la déprotection des dérivés **192**, **193** et **194** de la cystéine ont démontré que le produit **192** était rapidement converti en aminothiols par simple ajout de TFA. Par contre, le clivage de l'acétonide et du groupement Boc s'est avéré plus difficile. Ainsi, nous avons choisi l'aldéhyde **190** comme précurseur idéal pour l'oléfination de S. Julia avec la sulfone **182** de la chaîne latérale (Équation 25).



Le couplage devrait en principe s'effectuer pour donner l'alcène **196**. Cependant, malgré tous les efforts déployés dans l'optimisation de cette réaction, nous n'avons jamais pu obtenir de rendement supérieur à 30% pour l'alcène **196**, et ce dans un ratio *E/Z* peu élevé.¹²⁴ Nous avons alors décidé d'employer l'aldéhyde **129** comme précurseur sachant bien que la déprotection subséquente serait beaucoup plus ardue. Pour ce faire, la sulfone **182** et l'aldéhyde **129** en solution ont été traités par une base forte dans le but d'obtenir l'alcène **132** réalisé par Iwasaki (Équation 26).



Dans ce cas, nous n'avons pas réussi à obtenir de rendements décents pour ce couplage malgré le nombre important d'essais effectués en changeant la base (Li :Na :K :HMDS), la température de la réaction (-100, -78, 0, 25°C) ainsi que le solvant (THF, DMF, Toluène, CH₂Cl₂). Nous avons également tenté différentes méthodes pour l'addition de la base en présence ou non de l'aldéhyde mais en vain. Toutefois, nous avons cherché à identifier la cause de cette faible conversion en alcène et nous avons découvert que l'espèce **197**, possédant 2 noyaux benzothiazoles, était toujours présente dans les spectres RMN et les

spectres de masse et qu'elle constituait en moyenne 60% du produit récupéré (Figure 18).

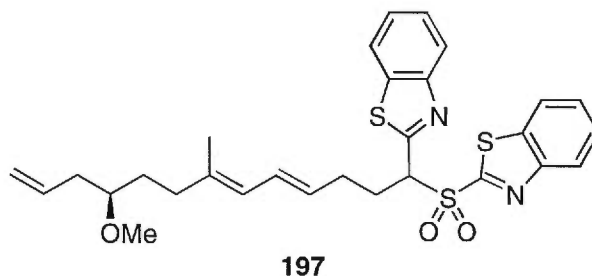
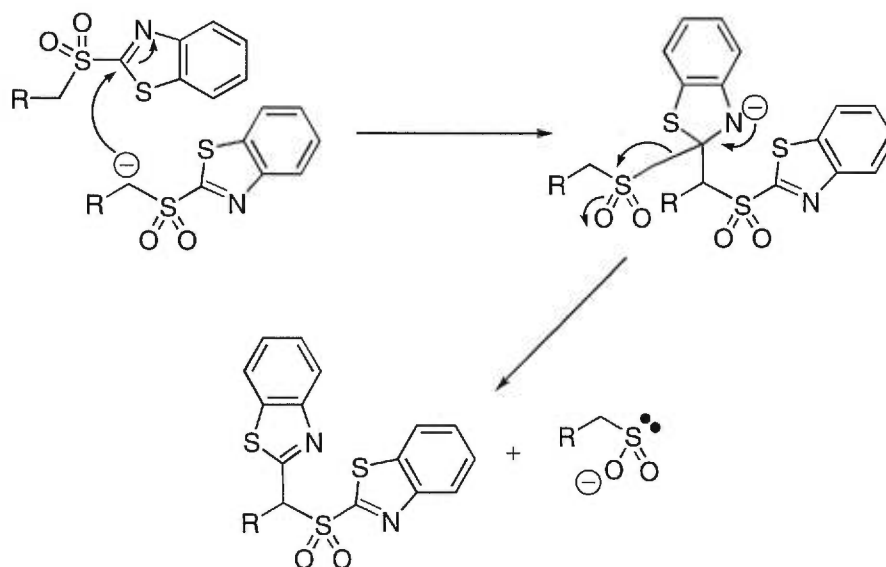


Figure 18 Produit d'auto-condensation **197** formé dans la réaction de S. Julia

Ce produit d'auto-condensation peut être obtenu par suite de l'attaque de l'anion généré en α de la sulfone sur une autre molécule de sulfone au niveau de la double liaison C=N du benzothiazole, ce qui entraîne après migration des électrons, la libération du sulfinate qui ne peut plus réagir pour former le produit désiré (Schéma 33)

Schéma 33 Mécanisme proposé pour la formation du produit d'auto-condensation **197**



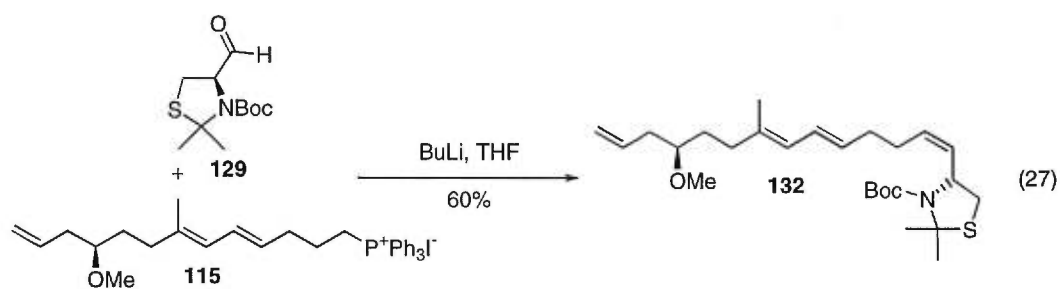
S. Julia avait d'ailleurs noté qu'un produit d'auto-condensation était rapidement formé lorsque la sulfone était traitée en milieu basique en absence

d'aldéhyde.¹²⁵ C'est pour cette raison que le succès de cette réaction repose sur le fait que l'aldéhyde est présent dans le milieu pour réagir avec l'anion de la sulfone aussitôt qu'il est formé.

Par ailleurs, Kocienski a démontré que les sulfones aliphatiques ne possédant pas de groupements en β de la sulfone étaient majoritairement formées dans de faibles rendements notamment à cause du phénomène de l'auto-condensation. Bref, il ne semble pas possible d'utiliser la réaction de S. Julia pour construire l'alcène Z. Nous utiliserons donc la méthode de Wittig.

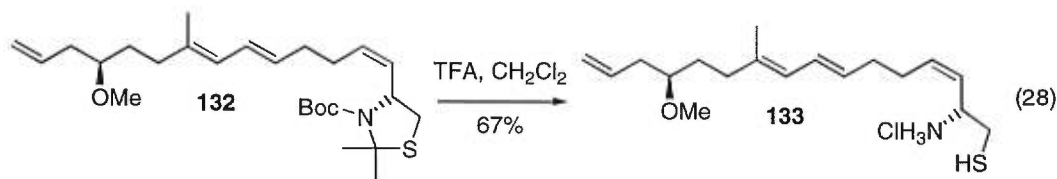
4.4.4 Oléfination de Wittig sur la chaîne latérale de la curacine A

Nous avons par la suite étudié l'oléfination de Wittig avec le sel de phosphonium **115** synthétisé précédemment. Sachant que l'aldéhyde **190** n'avait donné aucun résultat satisfaisant sur le substrat modèle, l'étude fut entreprise directement avec l'aldéhyde **129**. Iwasaki avait effectué ce couplage et avait obtenu un rendement de 60% avec une sélectivité excellente de 20 pour 1. Or, nous avons répété cette expérience et nous avons réussi à former l'alcène **132** dans un rendement identique et nous n'avons pu détecter la présence de l'isomère *trans* par RMN (Équation 27).



L'étape suivante consistant à la déprotection de l'acétonide et du Boc a été réalisée en une seule étape par traitement avec l'acide trifluoroacétique dilué dans le CH_2Cl_2 à $0^\circ C$. Un lavage basique du mélange suivi d'une extraction procure l'aminothiols libre. Ce dernier est alors dissout dans le CH_2Cl_2 et un bullage de

HCl gazeux entraîne la précipitation du sel de l'aminothiols **133** dans un rendement de 67%. Toutefois, il faut prendre des précautions à ce niveau pour éviter toute exposition du produit à l'air par risque d'oxydation ou de dimérisation (Équation 28).

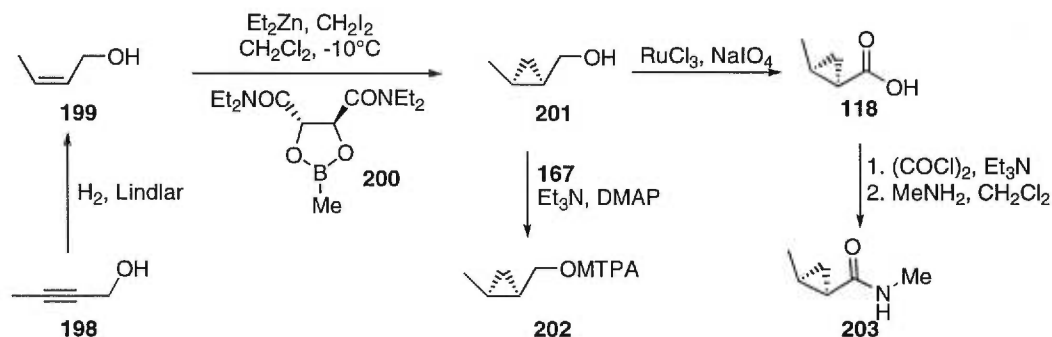


4.5 Synthèse du cyclopropanamide par la méthode de Charette

Finalement, nous sommes arrivés au couplage de l'amide portant l'unité cyclopropyle avec cet aminothiols dans la réaction de formation de thiazoline tel que discuté au premier chapitre de ce mémoire.

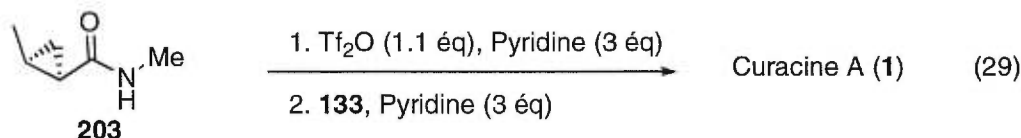
La synthèse de l'amide en question s'effectue en quelques étapes à partir de l'alcyne **198** qui est réduit à l'alcool *cis* crotylique **199** par hydrogénation en présence du catalyseur au palladium de Lindlar.¹²⁶ Cet alcool allylique est ensuite impliqué dans la cyclopropanation énantiosélective de Charette¹²⁷ en présence de diéthylzinc, de diiodométhane et du dioxaborolane **200** pour conduire au dérivé **201** dans un excellent rendement. L'ester de Mosher **202** a été synthétisé pour vérifier la pureté énantiomérique du composé qui fut de 94%. Par la suite, l'alcool a été oxydé directement en acide **118** par l'emploi du chlorure de ruthénium et du periodate de sodium dans un rendement quantitatif.¹²⁸ Finalement, l'acide a été transformé en amide **203** par formation du chlorure d'acide, par l'entremise du chlorure d'oxalyle et de la triéthylamine, suivi du déplacement nucléophile par la méthylamine fraîchement préparée. Nous avons ainsi notre amide chiral qui servira dans le couplage final de la curacine A (Schéma 34).

Schéma 34 Synthèse du cyclopropanamide chiral **203**



4.6 Couplage final et étude d'épimérisation

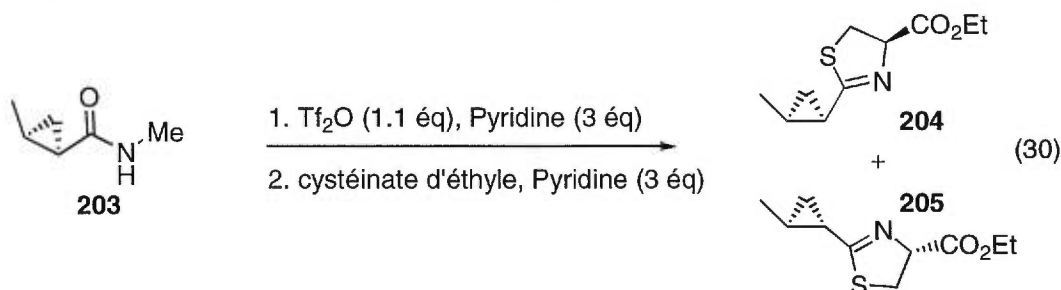
Nous avons donc activé l'amide **203** à l'aide de l'anhydride triflique et de la pyridine dans les conditions optimales développées au chapitre 1. Suite à l'ajout de l'aminothiols **133**, la curacine A a été obtenue, mais dans une conversion peu élevée de 25% seulement (Équation 29).



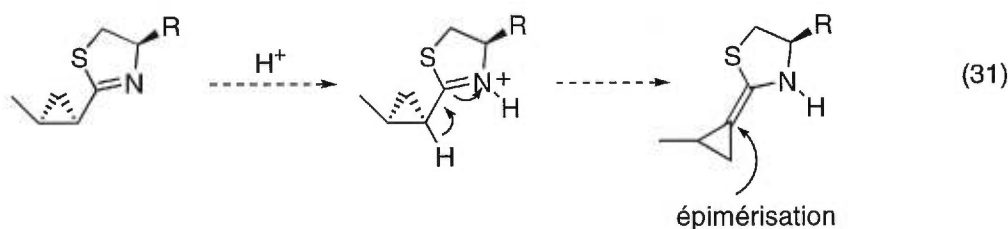
Plusieurs tentatives dans le but d'augmenter le rendement n'ont pas porté fruit à cause de l'instabilité de cette molécule. En effet, une décomposition du produit a été observé lors de la purification que ce soit sur gel de silice normal ou désactivé avec de la triéthylamine ou sur florisil. Bref, le produit brut correspondant à la curacine A a été caractérisé au maximum en utilisant les méthodes usuelles telles que le spectre RMN ^{13}C et le spectre de masse donnant l'ion moléculaire.

Pour conclure, nous avons de nouveau testé la possibilité de l'épimérisation en α de la thiazoline dans le cas de l'amide chiral **203**. Ainsi, l'activation dans les conditions standards suivie de la destruction de

l'intermédiaire pyridinium par l'ajout d'eau redonne l'amide de départ sans aucune trace d'épimérisation par RMN proton ou par rotation optique. Malheureusement, l'ajout du cystéinate d'éthyle à l'intermédiaire réactionnel a conduit à la thiazoline désiré **204** ainsi qu'à son épimère **205** dans un rapport de 1 pour 1 après seulement 10 minutes de réaction. Cela implique que l'arrêt rapide de la réaction pour éviter l'épimérisation tel que discuté au chapitre 1 ne s'applique pas dans ce cas-ci (Équation 30).



En effet, il semble que la tension de cycle associée au cyclopropane *cis* augmente considérablement la vitesse d'épimérisation car le dérivé *trans* cyclopropané n'a pas épimérisé du tout selon des études réalisées par Peter Chua dans notre groupe de recherche.¹²⁹ Bref, l'instabilité du *cis* cyclopropylamide **203** dans notre méthode d'activation électrophile ne nous permet pas d'obtenir le produit désiré uniquement. Nous croyons que l'azote de la thiazoline est plus basique que la pyridine et piège du même coup un proton résiduel dans le milieu à la faveur de la pyridine. L'azote chargé positivement augmenterait alors les chances d'une migration de la double liaison et la formation d'une double exo au cyclopropane ce qui implique inévitablement l'épimérisation complète du centre chiral en α de la thiazoline suite à la tautomérisation pour régénérer le produit désiré (Équation 31).



4.7 Conclusion et travaux futurs

Des travaux futurs devraient être entrepris pour mieux comprendre le phénomène de l'épimérisation en α de la thiazoline du composé **203**. La géométrie *cis* semble être la cause de ce phénomène. Ainsi, l'ajout de base plus forte que la pyridine, telle que la triéthylamine, lors de l'ajout du nucléophile pourrait possiblement résoudre le problème en question en évitant que la thiazoline ne soit protonée. Le mécanisme exact de l'épimérisation n'étant pas connu, il serait intéressant de tenter de le découvrir. En ce qui concerne la synthèse du fragment de la chaîne latérale, la sulfone terminale n'a pas permis d'obtenir l'alcène désiré mais plutôt le produit d'auto-condensation **197**. Les essais effectués dans le but de coupler l'aldéhyde **190** avec la sulfone ou le sel de phosphonium ont tous échoué. Heureusement, la réaction avec le sel de phosphonium **115** et l'aldéhyde **129** a conduit directement au produit voulu dans un bon rendement. Bref, le couplage final reste à être optimisé et nous sommes confiants que le rendement pourra être augmenté.

Partie expérimentale

Notes générales

Les réactions chimiques nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'azote ou d'argon avec de la verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme et refroidie sous argon. Certains produits ont été purifiés avant utilisation selon la méthode décrite ci-dessous:

anhydride triflique:	distillé sur P ₂ O ₅
benzène:	distillé sur sodium
BF ₃ •OEt ₂ :	distillé sous atmosphère inerte
cystéinate d'éthyle:	séché sous vide + P ₂ O ₅
dichlorométhane:	distillé sur CaH ₂
DME:	distillé sur sodium / benzophénone
DMF:	séché sur TM 4Å
éter:	distillé sur sodium / benzophénone
Et ₃ N:	distillée sur CaH ₂
pyridine	distillée sur CaH ₂
THF:	distillé sur sodium / benzophénone
toluène:	distillé sur sodium

Les autres produits ou solvants, lesquels sont de qualité réactif sont utilisés directement. Les rendements rapportés réfèrent aux produits isolés après distillation ou chromatographie.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées avec des plaques de gel de silice commerciales (MERCK GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: iode/SiO₂, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium (KMnO₄) et solution d'acide phosphomolybdique dans EtOH_(aq) 95%. La chromatographie sur colonne est de

type “flash” et est réalisée avec le gel de silice MERCK 9385 ou Silicycle (40-63 μm ; 230-240 mesh).

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été réalisées à l'aide d'un chromatographe Hewlett Packard 5890 série II, équipé d'un injecteur capillaire et d'un détecteur à ionisation de flamme. Les produits ont été injectés sur la colonne capillaire DB-1701, et sur des colonnes capillaires chirales Cyclodex B et G-TA, en mode “split”. La température des injecteurs et des détecteurs était de 250°C; la pression en tête de colonne est de 25 psi et le débit total d'hélium est ajusté à 2 mL/ min. Les conditions d'injection sont décrites de façon spécifique pour chacun des produits injectés dans la partie expérimentale. Les analyses par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un système Waters 600E muni d'un mélangeur automatique à basse pression pour quatre solvants. Les signaux sont enregistrés à l'aide d'un détecteur UV Waters 486 à la longueur d'onde spécifiée pour chacun des produits injectés. Les solvants d'élution sont de qualité HPLC et sont préalablement filtrés sur une membrane Supelco d'une porosité de 0.45 μm .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), ARX-400 (400 MHz et 100 MHz) et DMX-600 (600 MHz et 150 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de RMN est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage, de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés en première approximation comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par des expériences de type COSY et HMQC. Tous les rapports de diastéréoisomères évalués par RMN ^1H ou ^{13}C l'ont été sous des conditions d'accumulation quantitative.

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (Na). Toutes 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 est exprimée en g / 100 mL. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 783 entre deux plaques de NaCl pour les huiles et sous forme d'une pastille de KBr pour les échantillons solides; les bandes d'absorption majeures sont exprimées en cm^{-1} . Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés repurifiés soit par distillation fractionnée, par chromatographie avec des solvants de qualité HPLC; les échantillons sont séchés 24 heures sous vide avant d'être analysés. Les spectres de masse de basse résolution ont été enregistrés au Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil de type Autospec Vg de géométrie EBEQQ et les masses exactes ont été déterminées sur le spectromètre de masse SM-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI), d'ionisation chimique (CI) ou par "Fast Atom Bombardment" (FAB). L'analyse des spectres de masse de basse résolution est présentée en spécifiant la masse des fragments suivie de l'intensité des raies. La nomenclature des produits a été réalisée à l'aide du logiciel AUTONOM incluse dans la version 3.5 de ACD Labs, 1998.

1-[(Cyclopropylcarboxamido)méthyl]benzène (29).

À une solution du chlorure de 1-cyclopropanecarboxyle (1.0 mL, 11.0 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon est ajoutée lentement la benzylamine (1.26 mL, 11.6 mmol). La réaction est agitée 10 minutes puis la triéthylamine (3 mL, 22.0 mmol) est introduite. La réaction est arrêtée après 90 minutes par addition de HCl_(aq) 10%, et extraite avec du dichlorométhane (3x 20 mL). Les phases organiques sont combinées puis lavées avec du NaHCO_{3(aq)} sat., du NaCl_(aq) sat., séchées sur MgSO₄ anh., filtrées puis évaporées. L'amide est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle / hexanes) pour conduire à 1.83 g (95%) d'un solide blanc: p. f. 140-141°C; R_f 0.33 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (m, 5H, C₆H₅), 6.20 (m, 1H, NH), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂Ph), 1.37 (m, 1H, CHCO), 0.98 (t, J = 3.1 Hz, 2H, CH₂cyclo), 0.72 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 2H, CH₂cyclo); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.41 (C=O), 138.41 (C_q), 128.52 (2 CH), 127.67 (2 CH), 127.28 (CH), 43.64 (CH₂Ph), 14.56 (CH), 7.06 (2 CH₂); IR (KBr) 3425, 3295, 1635 cm⁻¹; SM m/z 176 ((M+H)⁺, 100), 154 (70), 136 (58), 107 (23); SMHR calculé pour C₁₁H₁₄NO (M+H)⁺ 176.1075, trouvé 176.1081. Anal. Calculée pour C₁₁H₁₃NO: C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99. Trouvée: C, 75.40; H, 7.77; N, 7.98.

1-[2-(Cyclopropylcarboxamido)éthyl]benzène (30).

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide. Solide blanc: p. f. 102-103°C; R_f 0.43 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 5H, C₆H₅); 6.02 (m, 1H, NH), 3.51 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 2H, CH₂N), 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂Ph), 1.31 (m, 1H, CHcyclo), 0.95 (t, J = 2.8 Hz, 2H, CH₂cyclo), 0.70 (dd, J = 7.3, 2.6 Hz, 2H, CH₂cyclo); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.50 (C=O), 138.90 (C_q), 128.64 (2 CH), 128.48 (2 CH), 126.33 (CH), 40.74 (NCH₂), 35.70 (PhCH₂), 14.54 (CH), 6.90 (2 CH₂); IR (KBr) 3300, 3010, 2930, 1620, 1555, 1240 cm⁻¹; SM m/z 190 ((M+H)⁺,

70), 154 (100), 136 (67), 107 (25); SMHR calculé pour $C_{12}H_{16}NO$ (M+H)⁺ 190.1232, trouvé 190.1226. Anal. Calculée pour $C_{12}H_{15}NO$: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40. Trouvée: C, 75.88; H, 8.32; N, 7.37.

1-[1-(Cyclopropylcarboxamido)éthyl]benzène (31).

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide. Solide blanc: p. f. 94-95°C; R_f 0.51 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 5H, C₆H₅), 6.33 (m, 1H, NH), 5.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CHN), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.36 (m, 1H, CH_{cyclo}), 0.94 (m, 2H, CH₂cyclo), 0.70 (m, 2H, CH₂cyclo); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.60 (C=O), 143.47 (C_q), 128.47 (2 CH), 127.07 (CH), 126.05 (2 CH), 48.69 (CH), 21.85 (CH₃), 14.59 (CH), 6.97 (2 CH₂); IR (KBr) 3290, 3065, 2920, 1630, 1545 cm⁻¹; SM m/z 190 ((M+H)⁺, 100), 154 (43), 136 (35), 120 (17); SMHR calculé pour $C_{12}H_{16}NO$ (M+H)⁺ 190.1232, trouvé 190.1228. Anal. Calculée pour $C_{12}H_{15}NO$: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40. Trouvée: C, 76.16; H, 8.32; N, 7.39.

N1-Butyl-1-cyclopropanecarboxamide (32).

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide. Huile incolore: R_f 0.40 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.53 (m, 1H, NH), 3.16 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 2H, CH₂N), 1.41 (m, 4H, CH₂), 1.27 (m, 1H, CH_{cyclo}), 0.84 (m, 5H, CH₂cyclo, CH₃), 0.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H, CH₂cyclo); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.61 (C=O), 39.27 (CH₂N), 31.61 (CH₂), 19.92 (CH₂), 14.26 (CH₃), 13.56 (CH), 6.59 (2 CH₂); IR (film) 3290, 2960, 1650, 1550, 1245 cm⁻¹; SM m/z 142 ((M+H)⁺, 100), 89 (6), 69 (13); SMHR calculé pour $C_8H_{16}NO$ (M+H)⁺ 142.1232, trouvé 142.1228. Anal. Calculée pour $C_8H_{15}NO$: C, 68.05; H, 10.71; N, 9.92. Trouvée: C, 67.71; H, 11.32; N, 9.84.

N1-Méthyl-1-cyclopropanecarboxamide (33)

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide. Solide blanc: p. f. 57-58°C; R_f 0.38 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.52 (m, 1H, NH), 2.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, CH_3N), 1.37 (m, 1H, CH_{cyclo}), 0.86 (dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz, 2H, CH_2cyclo), 0.65 (dd, $J = 7.9, 2.9$ Hz, 2H, CH_2cyclo); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174.44 ($\text{C}=\text{O}$), 26.27 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 14.26 (CH), 6.67 (2 CH_2); IR (KBr) 3300, 2945, 1650, 1560 cm^{-1} ; SM m/z 100 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 83), 69 (100), 55 (42); SMHR calculé pour $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H})^+$ 100.0762, trouvé 100.0758. Anal. Calculée pour $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$: C, 60.58; H, 9.15; N, 14.13. Trouvée: C, 60.72; H, 9.65; N, 14.02.

N1-Allyl-1-cyclopropanecarboxamide (34).

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide. Huile incolore: R_f 0.26 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (bs, 1H, NH), 5.69 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05 (dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{trans}}=\text{CHR}$), 4.97 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{cis}}=\text{CHR}$), 3.72 (tt, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 2H, CH_2N), 1.44 (dd, $J = 4.6, 4.5$ Hz, 1H, CH_{cyclo}), 0.78 (dd, $J = 4.6, 2.9$ Hz, 2H, CH_2cyclo), 0.59 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 2H, CH_2cyclo); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173.88 ($\text{C}=\text{O}$), 134.14 (CH), 115.44 (CH_2), 41.72 (CH_2), 13.92 (CH), 6.58 (2 CH_2); IR (film) 3290, 3085, 3010, 1640, 1550, 1400, 1245, 1100, 990, 920, 825 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H})^+$ 126.0919, trouvé 126.0921.

Cyclopropyl(tétrahydro-1H-1-pyrrolyl)méthanone (35).

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide. Huile incolore: R_f 0.25 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2N), 3.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2N), 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.26 (m, 1H, CH_{cyclo}), 0.53 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H,

CH_2 cyclo), 0.33 (dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 2H, CH_2 cyclo); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.71 ($C=O$), 45.43 (CH_2), 44.84 (CH_2), 25.07 (CH_2), 23.42 (CH_2), 11.36 (CH), 6.16 (2 CH_2); IR (film) 2970, 2880, 1635, 1455 cm^{-1} ; SM m/z 140 ((M+H) $^+$, 100), 98 (6), 69 (17); SMHR calculé pour $C_8H_{14}NO$ (M+H) $^+$ 140.1075, trouvé 140.1070. Anal. Calculée pour $C_8H_{13}NO$: C, 69.03; H, 9.41; N, 10.06. Trouvée: C, 69.09; H, 9.75; N, 9.89.

Cyclopropyl(pipéridino)méthanone (36).

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide. Huile incolore: R_f 0.26 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2N), 3.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2N), 1.60 (m, 2H, CH_2), 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.26 (m, 1H, CH cyclo), 0.53 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H, CH_2 cyclo), 0.33 (dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 2H, CH_2 cyclo); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.90 ($C=O$), 45.94 (CH_2N), 42.58 (CH_2N), 26.01 (CH_2), 24.95 (CH_2), 24.10 (CH_2), 10.26 (CH), 6.41 (2 CH_2); IR (film) 2935, 2830, 1635, 1435 cm^{-1} ; SM m/z 154 ((M+H) $^+$, 100), 84 (15), 69 (12); SMHR calculé pour $C_9H_{16}NO$ (M+H) $^+$ 154.1232, trouvé 154.1227. Anal. Calculée pour $C_9H_{15}NO$: C, 70.55; H, 9.87; N, 9.14. Trouvée: C, 70.34; H, 10.33; N, 9.07.

N1,N1-Diméthyl-1-cyclopropanecarboxamide (37).

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide. Huile incolore: R_f 0.56 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN 1H (400 MHz, 253K, $CDCl_3$) δ 3.17 (s, 3H, CH_3), 2.96 (s, 3H, CH_3), 1.74 (m, 1H, CH cyclo), 0.94 (m, 2H, CH_2 cyclo), 0.75 (m, 2H, CH_2 cyclo); RMN ^{13}C (100 MHz, 253K, $CDCl_3$) δ 173.66 ($C=O$), 37.34 (CH_3), 35.90 (CH_3), 10.93 (CH), 7.68 (2 CH_2); IR (film) 3495, 3010, 1645, 1505, 1140 cm^{-1} ; SM m/z 114 ((M+H) $^+$, 100), 69 (35), 55 (22); SMHR calculé pour $C_6H_{12}NO$ (M+H) $^+$ 114.0919, trouvé 114.0922.

N1,N1-Diisopropyl-1-cyclopropanecarboxamide (38).

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide.

R_f 0.63 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.59 (m, 1H, CHCO), 1.26 (s, 6H, 2 CH_3), 1.24 (s, 6H, 2 CH_3), 0.92 (m, 2H, CH_2), 0.65 (m, 2H, CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171.96 (C=O), 46.90 (CH), 45.26 (CH), 21.32 (CH_3), 20.45 (CH_3), 13.23 (CH), 6.65 (2 CH_2); SM m/z 170 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 42), 154 (100), 136 (72), 120 (13); SMHR calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H})^+$ 170.1545, trouvé 170.1550.

N1,N1-Diallyl-1-cyclopropanecarboxamide (40).

La même procédure que l'amide **29** a été employée pour l'obtention de cet amide.

Huile incolore: R_f 0.64 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (m, 2H, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20-5.00 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2=\text{CH}$), 3.96 (m, 4H, CH_2N), 1.62 (dd, $J = 4.7, 4.6$ Hz, 1H, CH_{cyclo}), 0.92 (dd, $J = 4.5, 2.9$ Hz, 2H, CH_2cyclo), 0.68 (dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 2H, CH_2cyclo); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173.43 (C=O), 133.30 (CH), 133.01 (CH), 116.87 (CH_2), 116.18 (CH_2), 48.90 (CH_2), 48.35 (CH_2), 11.03 (CH), 7.50 (2 CH_2); IR (film) 3085, 3010, 2985, 2920, 1645, 1465, 1415, 1360, 1280, 1220, 1200, 1135, 1035, 990 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H})^+$ 166.1232, trouvé 166.1236.

(4R)-2-Cyclopropyl-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle (42).

À une solution de *N1*-méthyl-1-cyclopropanecarboxamide (100 mg, 1.0 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (242 μL , 3.0 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (220 μL , 1.3 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis l'hydrochlorure du

cystéinate d'éthyle (280 mg, 1.5 mmol), préalablement séchée avec P_2O_5 sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, suivi de pyridine (242 μ L, 3.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. La thiazoline **42** 190 mg (95%) obtenue sous forme d'huile incolore suite à l'évaporation de l'éther est très propre et ne requiert aucune purification. R_f 0.50 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.98 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, CHN), 4.23 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.47 (m, 2H, CH_2S), 1.97 (m, 1H, CH_{cyclo}), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H CH_3CH_2O), 0.97 (m, 4H, CH_2_{cyclo}); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.22 ($C=O$), 170.88 (Cq), 77.60 (CH), 61.61 (CH_2-O), 35.01 (CH_2-S), 15.20 (CH), 14.10 (CH_3), 9.36 (CH_2), 9.26 (CH_2); IR (film) 2985, 2875, 1740, 1615, 1445 cm^{-1} ; SM m/z 200 ($(M+H)^+$, 100), 126 (40), 87 (12), 59 (19); SMHR calculée pour $C_9H_{14}NO_2S$ ($M+H)^+$ 200.0745, trouvé 200.0737. Anal. Calculée pour $C_9H_{13}NO_2S$: C, 54.25; H, 6.58; N, 7.03; S, 16.09. Trouvée: C, 53.99; H, 6.56; N, 7.16; S, 16.03.

N1,N1,N6-Triéthylhexanediamide (49)

R_f 0.33 (80%acétate d'éthyle / hexanes); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.35 (m, 1H, NH), 3.74 (m, 2H, CH_2N), 3.36-3.22 (m, 4H, CH_2N), 2.29 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2CO), 2.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $CH_2 CO$), 1.63 (t, $J = 3.3$ Hz, 4H, CH_2CH_2), 1.10 (m, 9H, 3 CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.73 ($C=O$), 171.85 ($C=O$), 41.86 (CH_2), 40.06 (CH_2), 36.25 (CH_2), 34.25 (CH_2), 32.49 (CH_2), 25.27 (CH_2), 24.60 (CH_2), 14.69 (CH_3), 14.22 (CH_3), 13.01 (CH_3); IR (film) 3305, 2970, 2935, 1620, 1620, 1455 cm^{-1} ; SM m/z 229 ($(M+H)^+$, 100), 184 (17), 156 (27);

(4*R*)-2-[4-(Diéthylcarbamoyl)butyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle (50).

À une solution de *N1,N1,N6*-triéthylhexanediamide **49** (114 mg, 0.5 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (125 µL, 1.5 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (92 µL, 0.55 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis l'hydrochlorure du cystéinate d'éthyle (140 mg, 0.75 mmol), préalablement séchée avec P₂O₅ sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, suivi de pyridine (120 µL, 1.5 mmol). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes puis filtré sur une petite colonne de silice, lavé avec de l'éther et évaporé. Une purification par chromatographie (60%-90% acétate d'éthyle / hexanes) est nécessaire pour obtenir la thiazoline **50** 85 mg (54%) sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.60 (80% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, CHN), 4.23 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.51 (m, 2H, CH₂S), 3.32 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, NCH₂CH₃), 3.26 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, NCH₂CH₃), 2.57 (m, 2H, CH₂), 2.32 (m, 2H, CH₂), 1.68 (m, 4H, 2 CH₂), 1.29 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H CH₃CH₂O), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H CH₃CH₂N), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H CH₃CH₂N); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.00 (C=O), 172.00 (C=O), 77.50 (CH), 61.50 (CH₂), 41.80 (CH₂), 40.05 (CH₂), 35.00 (CH₂), 34.25 (CH₂), 32.50 (CH₂), 27.50 (CH₂), 24.80 (CH₂), 14.75 (CH₃), 14.60 (CH₃), 13.00 (CH₃); IR (film) 2985, 2875, 1740, 1640, 1615, 1290, 1250, 1030 cm⁻¹; SM *m/z* 315 ((M+H)⁺, 65), 265 (48), 184 (56), 100 (40), 74 (100); SMHR calculé pour C₁₅H₂₇N₂O₃S (M+H)⁺ 315.1742, trouvé 315.1753.

***N1,N1*-Diéthyl-5-(1,3-benzothiazol-2-yl)pentanamide (51)**

À une solution de *N1,N1,N6*-triéthylhexanediamide **49** (114 mg, 0.5 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (100 µL, 1.2 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (100 µL, 0.6 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis le 2-aminothiophénol (80 µL, 0.75 mmol) est ajouté directement dans la réaction suivi de pyridine (50 µL, 0.60 mmol). Le mélange réactionnel est agité 3 heures puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. Une purification par chromatographie sur gel de silice (50%-90% acétate d'éthyle / hexanes) est nécessaire pour obtenir le benzothiazole **51** 105 mg (73%) sous forme d'huile jaune pâle. *R_f* 0.13 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H, CH), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H, CH), 7.41 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.31 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, CH), 3.33 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂N), 3.24 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂N), 3.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.92 (m, 2H, CH₂), 1.78 (m, 2H, CH₂), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 171.83, 171.40, 152.87 (*C_q*), 134.89 (*C_q*), 125.77 (*CH*), 124.56 (*CH*), 122.26 (*CH*), 121.37 (*CH*), 41.77 (CH₂N), 39.94 (CH₂N), 33.93 (CH₂), 32.48 (CH₂), 29.21 (CH₂), 24.69 (CH₂), 14.20 (CH₃), 12.97 (CH₃); IR (film) 2960, 2930, 1635, 1630, 1435, 1265 cm⁻¹; SM *m/z* 291 ((M+H)⁺, 100); SMHR calculé pour C₁₆H₂₃N₂OS (M+H)⁺ 291.1531, trouvé 291.1541. Anal. Calculée pour C₁₆H₂₂N₂OS: C, 66.17; H, 7.63; N, 9.64; S, 11.04. Trouvée: C, 66.47; H, 7.99; N, 9.67; S, 11.13.

2-(1-Méthoxyéthyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle (53).

À une solution de *N*1-méthyl-(2*S*)-2-méthoxypropanamide **52** (50 mg, 0.43 mmol) dans le CH₂Cl₂ (5 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (85 µL, 1.03 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (85 µL, 0.51 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis l'hydrochlorure du cystéinate d'éthyle (120 mg, 0.65 mmol), préalablement séchée avec P₂O₅ sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, suivi de pyridine (85 µL, 0.51 mmol). Le mélange réactionnel est agité 3 heures puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. Une purification par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle / hexanes) est nécessaire pour obtenir la thiazoline **53** 51 mg (55%) sous forme d'huile jaune. *R_f* 0.61 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.08 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH), 4.26 (m, 3H, OCH₂CH₃ et CHO), 3.51 (m, 2H, CH₂-S), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 1.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂O); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 179.41, 170.56, 78.02 (CH), 77.30 (CH₃), 61.73 (CH₂), 57.35 (CH), 34.03 (CH₂), 20.12 (CH₃), 14.10 (CH₃); IR (film) 2985, 2935, 1740, 1675, 1520, 1210, 1115 cm⁻¹; SM *m/z* 218 ((M+H)⁺, 100), 175 (8); SMHR calculé pour C₉H₁₆NO₃S (M+H)⁺ 218.0851, trouvé 218.0859 Anal. Calculée pour C₉H₁₅NO₃S: C, 49.75; H, 6.96; N, 6.45; S, 14.75. Trouvée: C, 49.69; H, 7.12; N, 6.54; S, 14.74.

3-Triisopropylsiloxy-2-méthylpropanoate de méthyle (54').

À une solution de (2*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle **54** (2.0 mL, 18.1 mmol) dans le DMF (50 mL) à -10°C sous argon est ajouté goutte à goutte le chlorure de triisopropylsilyle (4.66 mL, 21.8 mmol) suivi de l'imidazole (3.70 g, 54.3 mmol). La réaction est agitée à température ambiante pendant 12 heures puis arrêtée par l'ajout de NH₄Cl_(aq) sat. et d'eau. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (5x 20 mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau, du NaCl_(aq) sat., séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% acétate d'éthyle / hexanes) pour obtenir 4.93 g (99%) d'une huile incolore. R_f 0.65 (5% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D^{20} +19.5^\circ$ (c 1.0, MeOH); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz, 1H, CHO), 3.78 (dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz, 1H, CHO), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 2.67 (m, 1H, CH), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.05 (m, 21H, 6 CH₃ et 3 CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 175.06 (C=O), 65.49 (CH₂-O), 51.07 (CH₃-O), 42.45 (CH), 17.61 (6 CH₃), 13.12 (3 CH), 11.73 (CH₃); IR (film) 2975, 2850, 1750, 1465, 1190, 1110 cm⁻¹; SM m/z 275 ((M+H)⁺, 19), 231 (100), 154 (67), 136 (67), 89 (58), 59 (58); SMHR calculé pour C₁₄H₃₁O₃Si (M+H)⁺ 275.2042, trouvé 275.2035. Anal. Calculée pour C₁₄H₃₀O₃Si: C, 61.26; H, 11.02. Trouvée: C, 60.94; H, 11.42.

N1,2-Diméthyl-(2*S*)-3-triisopropylsiloxypropanamide (56).

À une solution de méthylamine fraîchement extraite (~3 mL, 100 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à -10°C sous argon est ajoutée avec précaution le triméthylaluminium (1 mL, 10.9 mmol). Le mélange est agité 15 minutes à cette température puis une solution de 3-triisopropylsilyloxy-2-méthylpropanoate de méthyle **54'** (1.0 g, 3.64 mmol) dissout dans le CH₂Cl₂ (3 mL) est ajoutée lentement. On laisse ensuite réchauffer la réaction pendant 12 heures. La réaction est ensuite diluée avec du CH₂Cl₂ et du NaHCO_{3(aq)} sat. est ajoutée. On extrait avec du CH₂Cl₂ (3x 20 mL) puis les phases organiques réunies sont lavées avec du

NaCl_(aq) sat., séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et évaporées. L'amide **56** 945 mg (95%) est obtenu sous forme d'huile incolore et ne nécessite aucune purification. *R_f* 0.29 (20%acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D^{20} +25.6^\circ$ (c 1.00, MeOH); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (m, 1H, NH), 3.70 (m, 2H, CH₂O), 2.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, CH₃), 2.40 (m, 1H, CH), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.01 (m, 21H, 6 CH₃, 3 CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 175.50 (C=O), 65.70 (CH₂-O), 42.90 (CH₃-N), 25.78 (CH), 17.72 (6 CH₃), 13.43 (3 CH), 11.61 (CH₃); IR (film) 3295, 2940, 2865, 1650, 1555 cm⁻¹; SM m/z 274 ((M+H)⁺, 65), 230 (100), 145 (17), 115 (16), 59 (35); SMHR calculé pour C₁₄H₃₂NO₂Si (M+H)⁺ 274.2202, trouvé 274.2196. Anal. Calculée pour C₁₄H₃₁NO₂Si: C, 61.49; H, 11.43; N, 5.12. Trouvée: C, 61.56; H, 11.73; N, 5.48.

N1,2-Diméthyl-(2R)-3-triisopropylsiloxypropanamide (57)

Huile incolore: *R_f* 0.29 (20%acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D^{20} -28.3^\circ$ (c 1.00, MeOH); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (m, 1H, NH), 3.74 (m, 2H, CH₂O), 2.77 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H, CH₃N), 2.42 (m, 1H, CH), 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.05 (m, 21H, 6 CH₃ et 3 CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 175.50 (C=O), 65.80 (CH₂O), 42.97 (CH₃N), 25.93 (CH), 17.86 (6 CH₃), 13.55 (3 CH), 11.72 (CH₃); IR (film) 3295, 2940, 2865, 1650, 1555 cm⁻¹; SM m/z 274 ((M+H)⁺, 65), 230 (100), 145 (17), 115 (16), 59 (35); SMHR calculé pour C₁₄H₃₂NO₂Si (M+H)⁺ 274.2202, trouvé 274.2196. Anal. Calculée pour C₁₄H₃₁NO₂Si: C, 61.49; H, 11.43; N, 5.12. Trouvée: C, 61.56; H, 11.73; N, 5.48.

(4R)-2-[(1S)-2-Triisopropylsiloxy-1-méthyléthyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle (58).

À une solution de *N*1,2-diméthyl-(2*S*)-3-triisopropylsiloxypropanamide **56** (273 mg, 1.0 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (242 µL, 3.0 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (220 µL, 1.3 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis l'hydrochlorure du cystéinate d'éthyle (280 mg, 1.5 mmol), préalablement séchée avec P₂O₅ sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, suivi de pyridine (242 µL, 3.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. La thiazoline **58** 260 mg (75%) obtenue sous forme d'huile incolore suite à l'évaporation de l'éther est très propre et ne requiert aucune purification. *R_f* 0.49 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.97 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHN), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.83 et 3.71 (m, 2H, CH₂OTips), 3.41 (dd, *J* = 11.2, 9.5 Hz, 2H, CH₂-S), 2.92 (quint, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.22 (m, 3H, CH₃), 1.01 (m, 21H, 6 CH₃ et 3 CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 177.24 (C=O), 170.77 (C=O), 77.65 (CH), 66.56 (CH₂O), 61.44 (CH₂O), 42.21 (CH), 34.72 (CH₂S), 17.85 (6 CH₃), 15.61 (CH), 14.02 (3 CH), 11.82 (CH₃); IR (film) 2960, 1730, 1615, 1465 cm⁻¹; SM *m/z* 374 ((M+H)⁺, 77), 330 (65), 200 (100), 145 (23); SMHR calculé pour C₁₈H₃₆NO₃SSi (M+H)⁺ 374.2185, trouvé 374.2175.

2-[(1*S*)-2-Triisopropylsiloxy-1-méthyléthyl]-1,3-benzothiazole (**59**)

À une solution de *N*1,2-diméthyl-(2*S*)-3-triisopropylsiloxypropanamide **56** (136 mg, 0.5 mmol) dans le dichlorométhane (6 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (100 µL, 1.2 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (100 µL, 0.6 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis le 2-aminothiophénol (80 µL, 0.75 mmol) est ajouté directement dans la réaction suivi de pyridine (50 µL, 0.60 mmol). Le mélange réactionnel est agité 3 heures puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. Une purification par chromatographie (10% acétate d'éthyle / hexanes) est nécessaire pour obtenir le benzothiazole **59** 171 mg (99%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.69 (10% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D^{20} +13.5^\circ$ (c 1.00, MeOH); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H, CH), 7.84 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H, CH), 7.44 (td, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H, CH), 7.33 (td, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, CH), 4.09 et 3.99 (dd, $J = 9.5, 6.1$ Hz, 2H, CH_2O), 3.50 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.05 (m, 21H, 6 CH_3 et 3 CH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174.61 (C=N), 152.89 (Cq), 134.87 (Cq), 125.62 (CH), 124.44 (CH), 122.52 (CH), 121.34 (CH), 67.64 (CH_2O), 42.25 (CH), 17.89 (6 CH_3), 17.21 (3 CH), 11.90 (CH_3); IR (film) 2960, 2950, 2890, 2865, 1750, 1510, 1450, 1440, 1115, 1070, 1015, 880, 760 cm^{-1} ; SM m/z 350 ((M+H) $^+$, 84), 306 (100), 220 (8), 176 (22); SMHR calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NOSSi}$ (M+H) $^+$ 350.1974, trouvé 350.1980. Anal. Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NOSSi}$: C, 65.28; H, 8.94; N, 4.01; S, 9.17. Trouvée: C, 65.07; H, 9.11; N, 4.22; S, 9.03.

2-[(1R)-2-Triisopropylsiloxy-1-méthyléthyl]-1,3-benzothiazole (59')

Huile incolore: R_f 0.69 (10% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -14.0° (c 1.00, MeOH); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H, CH), 7.84 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H, CH), 7.44 (td, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H, CH), 7.33 (td, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, CH), 4.09 et 3.99 (dd, $J = 9.5, 6.1$ Hz, 2H, CH_2O), 3.50 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.05 (m, 21H, 6 CH_3 et 3 CH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174.61 (C=N), 152.89 (Cq), 134.87 (Cq), 125.62 (CH), 124.44 (CH), 122.52 (CH), 121.34 (CH), 67.64 (CH_2O), 42.25 (CH), 17.89 (6 CH_3), 17.21 (3 CH), 11.90 (CH_3); IR (film) 2960, 2950, 2890, 2865, 1750, 1510, 1450, 1440, 1115, 1070, 1015, 880, 760 cm^{-1} ; SM m/z 350 ((M+H) $^+$, 84), 306 (100), 220 (8), 176 (22); SMHR calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NOSSi}$ (M+H) $^+$ 350.1974, trouvé 350.1980. Anal. Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NOSSi}$: C, 65.28; H, 8.94; N, 4.01; S, 9.17. Trouvée: C, 65.07; H, 9.04; N, 4.20; S, 9.03.

(2R)-2-(Méthylcarboxamido)-3-sulfanylpropanoate d'éthyle (61).

À une solution de N1-méthylacétamide **60** (100 μL , 1.31 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (320 μL , 3.95 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (245 μL , 1.44 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis l'hydrochlorure du cystéinate d'éthyle (365 mg, 1.96 mmol), préalablement séchée avec P_2O_5 sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, sans ajout de pyridine supplémentaire. Le mélange réactionnel est agité 30 minutes puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. Une purification sur gel de silice (30%-50% acétate d'éthyle / hexanes) est nécessaire pour obtenir le produit non cyclisé **61** 168 mg (74%) sous forme d'huile jaune. R_f 0.26 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 et 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 4.66 (m, 1H, CHN), 4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H,

OCH₂CH₃), 3.00 et 2.80 (dd, $J = 6.1, 3.8$ Hz, 2H, CH₂S), 1.90 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.12 (td, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 3H, CH₃CH₂O); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.10, 169.90, 61.38 (CH₂O), 53.47 (CH), 51.46 (CH), 40.09 (CH₂S), 26.24 (CH₂), 22.39 (CH₃), 13.65 (CH₃); SMHR calculé pour C₇H₁₄NO₃S (M+H)⁺ 192.0694, trouvé 192.0691.

(4R)-2-Méthyl-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle (62).

À une solution de *N1,N1*-diméthylacétamide **63** (212 mg, 2.43 mmol) dans le CH₂Cl₂ (10 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (590 μ L, 7.29 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (450 μ L, 2.68 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis l'hydrochlorure du cystéinate d'éthyle (540 mg, 2.92 mmol), préalablement séchée avec P₂O₅ sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, suivi de pyridine (590 μ L, 7.29 mmol). Le mélange réactionnel est agité 1 heure puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. Aucune purification n'est nécessaire pour obtenir la thiazoline **62** 260 mg (62%) sous forme d'huile jaune. R_f 0.26 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.85 (td, $J = 9.1, 1.6$ Hz, 1H, CHN), 4.07 (q, $J = 3.4$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.39 (dd, $J = 9.1, 9.1$ Hz, 2H, CH₂S), 2.08 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, CH₃), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃CH₂O); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.52, 169.76, 77.94 (CHN), 61.41 (CH₂O), 35.97 (CH₂S), 20.01 (CH₃C=N), 13.88 (CH₃); IR (film) 2985, 1740, 1630, 1440, 1370, 1160, 1030 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₇H₁₂NO₂S (M+H)⁺ 174.0589, trouvé 174.0590.

***N*1-Méthyl-6-bromohexanamide (64).**

À une solution du chlorure de 6-bromohexanoyle (1.0 mL, 6.53 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) à 0°C sous atmosphère d'azote est ajoutée lentement la méthylamine, fraîchement extraite (~1 mL, excès). La réaction est agitée 10 minutes puis la triéthylamine (2.7 mL, 20.0 mmol) est introduite. La réaction est arrêtée après 4 heures par addition de HCl_(aq) 10%, et extraite avec du dichlorométhane (3x 20 mL). Les phases organiques sont combinées puis lavées avec du NaHCO_{3(aq)} sat., du NaCl_(aq) sat., séchées sur MgSO₄ anh., filtrées puis évaporées. On obtient l'amide **64** 1.25 g (92%) sous forme d'huile jaune-beige qui est utilisé tel quel pour la prochaine étape. *R_f* 0.33 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (bs, 1H, NH), 3.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂Br), 2.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, CH₃N), 2.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CO), 1.67 (m, 2H, CH₂), 1.46 (m, 2H, CH₂), 1.27 (m, 2H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.68 (C=O), 35.53 (CH₂), 33.32 (CH₂), 31.92 (CH₂), 27.23 (CH₂), 25.73 (CH₃), 24.43 (CH₂); IR (film) 3295, 3090, 2940, 2865, 1650, 1560, 1410, 1260, 1160, 910 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₇H₁₄NOBr (M)⁺ 208.0337, trouvé 208.0332.

(2*R*)-2-[(5-Bromopentyl)carboxamido]-3-sulfanylpropanoate d'éthyle (65).

À une solution de *N*1-méthyl-6-bromohexanamide **64** (240 mg, 1.15 mmol) dans le CH₂Cl₂ (5 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (280 µL, 3.45 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (215 µL, 1.27 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 36 heures (Cryostat). Le réaction est refroidie à -10°C puis l'hydrochlorure du cystéinate d'éthyle (320 mg, 1.72 mmol), préalablement séchée avec P₂O₅ sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, sans ajout de pyridine supplémentaire. Le mélange réactionnel est agité 30 minutes puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé

avec de l'éther. Une purification sur gel de silice (30%-50% acétate d'éthyle / hexanes) est nécessaire pour obtenir le produit non cyclisé **65** 165 mg (44%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.40 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 4.82 (td, $J = 7.4, 4.1$ Hz, 1H, CHN), 4.20 (dd, $J = 7.2, 5.4$ Hz, 2H, CH_2O), 3.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2Br), 2.97 (dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 2H, CH_2S), 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, SH), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172.42 (C=O), 170.03 (C=O), 61.87 (CH_2O), 53.30 (CHN), 35.95 (CH_2), 33.48 (CH_2), 32.25 (CH_2), 27.53 (CH_2), 26.74 (CH_2), 24.48 (CH_2), 14.07 (CH_3); IR (film) 3300, 2940, 1740, 1655, 1535, 1175, 1050 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Br}$ (M+H) $^+$ 326.0425, trouvé 326.0421.

(4R)-2-(5-Bromopentyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle (66).

À une solution de N1-méthyl-6-bromohexanamide **64** (187 mg, 0.90 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (220 μL , 2.70 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (180 μL , 1.08 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis l'hydrochlorure du cystéinate d'éthyle (250 mg, 1.35 mmol), préalablement séchée avec P_2O_5 sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, suivi de pyridine (220 μL , 2.70 mmol). Le mélange réactionnel est agité 45 minutes puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. Une purification sur gel de silice (25% acétate d'éthyle / hexanes) est nécessaire pour obtenir la thiazoline **66** 145 mg (52%, conv. 80%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.55 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, CHN), 4.21 (qd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 2H, CH_2Br), 3.49 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.53 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.83 (m, 2H, CH_2), 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.27 (t,

$J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.17 (Cq), 170.64 (Cq), 77.82 (CH), 61.50 (CH_2O), 35.38 (CH_2), 33.92 (CH_2), 33.29 (CH_2), 32.15 (CH_2), 27.31 (CH_2), 26.49 (CH_2), 14.01 (CH_3); IR (film) 3295, 2940, 2865, 1740, 1650, 1535, 1445, 1370, 1205, 1025 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $C_{11}H_{18}NO_2SBr$ (M)⁺ 308.0320, trouvé 308.0330.

(4S)-4-[(4R)-4-(Éthyloxycarbonyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl]-2,2-diméthyl-1,3-oxazolane-3-carboxylate de *tert*-butyle (68).

À une solution de l'amide **67** (90 mg, 0.35 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) à $-40^\circ C$ sous argon est ajoutée de la pyridine (80 μL , 0.99 mmol). La réaction est agitée à $-40^\circ C$ pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (60 μL , 0.36 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à $0^\circ C$ (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 13 heures supplémentaires (cryostat). La réaction est refroidie à $-30^\circ C$ puis l'hydrochlorure du cystéinate d'éthyle (95 mg, 0.50 mmol), préalablement séchée avec P_2O_5 sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, suivi de pyridine (220 μL , 2.70 mmol). Le mélange réactionnel est agité 45 minutes puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. Une purification sur gel de silice (25% acétate d'éthyle / hexanes) est nécessaire pour obtenir la thiazoline **68** 59 mg (48%, conv. 75%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.35 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09 (td, $J = 9.4, 0.8$ Hz, 1H, CHN thiazoline), 4.89 et 4.78 (bs, 1H, CHN sérine), 4.29-4.02 (m, 4H, 2 CH_2O), 3.55 (dd, $J = 11.1, 9.1$ Hz, 2H, CH_2S), 1.72 (s, 3H, CH_3), 1.50 (bs, 6H, 2 CH_3), 1.41 (s, 9H, $(CH_3)_3C$), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3CH_2O); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.28 (Cq), 170.28 (Cq), 151.41 ($C=O$), 95.17 (Cq), 80.69 (Cq), 67.89 (CH_2O), 61.76 (CH_2O), 59.36 (CH), 34.42 (CH_2), 28.18 (3 CH_3), 25.85 (CH_3 acétonide), 23.24 (CH_3 acétonide), 14.11 (CH_3); IR (film) 3395, 2985, 2970, 1750, 1710, 1625, 1365, 1180, 1100, 1060 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $C_{16}H_{27}N_2O_5S$ (M+H)⁺ 359.1641, trouvé 359.1631.

2-[(2E)-3,7-Diméthyl-2,6-octadienyl]sulfanyl-1,3-benzothiazole (84).

Une solution du géranol **83** (6 mL, 34.6 mmol) dans 40 mL de CH₂Cl₂ refroidie à 0°C, est traitée avec la triéthylamine (7.30 mL, 51.9 mmol) suivie du chlorure de méthanesulfonyle (3.20 mL, 41.5 mmol). On agite 4 heures à température ambiante, puis on ajoute 20 mL d'eau. On extrait avec de l'éther (3x 40 mL) et on lave la phase organique avec successivement NaHCO₃(aq) sat. (50 mL) et NaCl(aq) sat. (50 mL). On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le mésylate est utilisé directement dans l'étape suivante.

Une solution du thiolate de sodium est préparée en ajoutant une solution de 2-mercapto-1,3-benzothiazole (3.55 g, 21.2 mmol) dans 10 mL de DMF, à une solution de NaH 60% dans l'huile (850 mg, 21.2 mmol), dans 20 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution du mésylate (2.60 g, 11.2 mmol) dissout dans 5 mL de DMF à 0°C. On réchauffe à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 8 heures. On ajoute lentement NH₄Cl(aq) sat. (20 mL), suivi de HCl(aq) 1.0 M (20 mL), puis on extrait avec de l'éther (3x 50 mL). On sépare les phases et on lave la phase organique avec successivement NaOH(aq) 2.0 M (50 mL), NH₄Cl(aq) sat. (50 mL) et NaCl(aq) sat. (50 mL). On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le produit est filtré sur gel de silice (15% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner le thioéther **84** 3.40 g (77%) sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.55 (15% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.41 (td, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.29 (td, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H, CH), 5.43 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, CH-CH₂SR), 5.06 (m, 1H, CH-CH₂R), 4.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂SR), 2.07 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.77 (s, 3H, CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.08 (C=N), 155.24 (C_q), 142.00 (C_q), 135.22 (C_q), 131.77 (C_q), 125.92 (CH), 124.05 (CH), 123.63 (CH), 121.38 (CH), 120.86 (CH), 117.50 (CH), 39.48 (CH₂-S), 31.76 (CH₂), 26.23 (CH₂), 25.61 (CH₃), 17.66 (CH₃), 16.30 (CH₃); SMHR calculé pour C₁₇H₂₂NS₂ (M+H)⁺: 304.1193. Trouvé: 304.1192;

2-[(2E)-3,7-Diméthyl-2,6-octadienyl]sulfanyl-1-phényl-1H-tétrazole (85).

Une solution du thiolate de sodium est préparée en ajoutant une solution de 1-phényltétrazole (920 mg, 5.16 mmol) dans 2 mL de DMF, à une solution de NaH 60% dans l'huile (210 mg, 5.16 mmol), dans 10 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution du mésylate (1.00 g, 4.30 mmol) dissout dans 5 mL de DMF à 0°C. On réchauffe à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 8 heures. On ajoute lentement NH₄Cl(aq) sat., suivi de HCl(aq) 1.0 M, puis on extrait avec de l'éther (3x 50 mL). On sépare les phases et on lave la phase organique avec successivement NaOH(aq) 2.0 M, NH₄Cl(aq) sat. et NaCl(aq) sat. On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le produit est filtré sur gel de silice (15% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner le thioéther **85** 1.22 g (90%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.44 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.50 (m, 5H, C₆H₅), 5.40 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH-CH₂SR), 5.03 (tt, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 1H, CH-CH₂R), 4.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂SR), 2.04 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.74 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.58 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154.35 (C=N), 143.37 (C_q), 133.75 (C_q), 131.90 (C_q), 129.98 (CH), 129.70 (2 CH), 123.72 (2 CH), 116.59 (CH), 39.45 (CH₂), 31.60 (CH₂), 26.21 (CH₂), 25.62 (CH₃), 17.66 (CH₃), 16.29 (CH₃); IR (film) 2960, 2920, 1740, 1660, 1600, 1500, 1385, 1280, 1240, 1090, 1015 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₂₃N₄S (M+H)⁺: 315.1643. Trouvé: 315.1649;

2-[(2E)-3,7-Diméthyl-2,6-octadienyl]sulfanylpyridine (86).

Une solution du thiolate de sodium est préparée en ajoutant une solution de 2-mercaptopyridine (575 mg, 5.16 mmol) dans 2 mL de DMF, à une solution de NaH 60% dans l'huile (210 mg, 5.16 mmol), dans 20 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution du mésylate (1.00 g, 4.30 mmol) dissout dans 5 mL de DMF à 0°C. On réchauffe à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 8 heures. On ajoute lentement NH₄Cl(aq) sat., suivi de HCl(aq) 1.0 M, puis on extrait avec de l'éther (3x 50 mL). On sépare les phases et on lave la phase organique avec successivement NaOH(aq) 2.0 M, NH₄Cl(aq) sat. et NaCl(aq) sat. On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le produit est filtré sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner le thioéther **86** 755 mg (71%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.71 (15% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (dq, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.46 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H, CH), 7.16 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, CH), 6.96 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H, CH), 5.36 (tq, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, CH-CH₂SR), 5.06 (tt, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H, CH-CH₂R), 3.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂SR), 2.05 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.58 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.64 (C=N), 149.64 (CH), 139.90 (Cq), 135.72 (CH), 131.56 (Cq), 123.89 (CH), 122.06 (CH), 119.18 (CH), 118.99 (CH), 39.53 (CH₂), 28.42 (CH₂), 26.38 (CH₂), 25.62 (CH₃), 17.64 (CH₃), 16.19 (CH₃); IR (film) 3045, 2965, 2925, 1580, 1555, 1455, 1415, 1125, 760 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₅H₂₂NS (M+H)⁺: 248.1473. Trouvé: 248.1471; Anal. calculée pour C₁₅H₂₁NS : C, 72.82; H, 8.56; N, 5.66. Trouvée: C, 72.53; H, 8.75; N, 5.47.

2-[(2E)-3,7-Diméthyl-2,6-octadiényl]sulfanylpyrimidine (87).

Une solution du thiolate de sodium est préparée en ajoutant une solution de 2-mercaptopyrimidine (580 mg, 5.16 mmol) dans 2 mL de DMF, à une solution de NaH 60% dans l'huile (210 mg, 5.16 mmol), dans 20 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution du mésylate dissout dans 3 mL de DMF à 0°C. On réchauffe à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 8 heures. On ajoute lentement NH₄Cl(aq) sat. (20 mL), suivi de HCl(aq) 1.0 M (20 mL), puis on extrait avec de l'éther (3x 50 mL). On sépare les phases et on lave la phase organique avec successivement NaOH(aq) 2.0 M, NH₄Cl(aq) sat. et NaCl(aq) sat. On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le produit est filtré sur gel de silice (15% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner le thioéther **87** 825 mg (77%) sous forme d'huile jaune pâle. R_f 0.36 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 2H, CH_{meta}), 6.90 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH_{para}), 5.34 (tq, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H, CH-CH₂SR), 5.02 (tt, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H, CH-CH₂R), 3.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂SR), 2.09-1.96 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.54 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.64 (C=N), 156.91 (2 CH), 140.06 (C_q), 131.40 (C_q), 123.70 (CH), 118.29 (CH), 116.08 (CH), 39.38 (CH₂), 28.96 (CH₂), 26.18 (CH₂), 25.49 (CH₃), 17.51 (CH₃), 16.08 (CH₃); IR (film) 3030, 2965, 2925, 2855, 1565, 1550, 1450, 1380, 1190, 775 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₄H₂₁N₂S (M+H)⁺: 249.1426. Trouvé: 249.1431;

2-[(2E)-3,7-Diméthyl-2,6-octadienyl]sulfonyl-1,3-benzothiazole (89).

À une solution de 2-[(2E)-3,7-diméthyl-2,6-octadienyl]sulfanyl-1,3-benzothiazole **84** (725 mg, 2.39 mmol) dans le méthanol (10 mL) à 0°C agitée vigoureusement, on ajoute le tungstate de sodium dihydrate (790 mg, 2.39 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène 30% (1.00 mL, 9.56 mmol). La réaction est ensuite agitée pendant 12 heures à la température ambiante. La réaction est alors diluée dans le dichlorométhane et une solution de bisulfite de sodium 10% (10 mL) est ajoutée. La solution biphasique résultante est agitée pendant 15 minutes, après quoi, les 2 phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 x 25 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl_(aq) puis séchées sur MgSO₄ anh. Après concentration sous pression réduite, la sulfone **89** 790 mg (99%) est obtenue sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.80 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dq, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, CH), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.61 (m, 2H, CH), 5.24 (td, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, CH-CH₂SR), 4.96 (m, 1H, CH-CH₂R), 4.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂SR), 1.98 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.75 (C=N), 152.64 (C_q), 148.32 (C_q), 136.94 (C_q), 132.02 (C_q), 127.87 (CH), 127.55 (CH), 125.32 (CH), 123.18 (CH), 122.23 (CH), 108.40 (CH), 54.65 (CH₂-S), 39.65 (CH₂), 26.11 (CH₂), 25.57 (CH₃), 17.57 (CH₃), 16.66 (CH₃); IR (film) 3470, 2970, 2925, 1660, 1330, 1150, 850, 765, 730 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₂₂NO₂S₂ (M+H)⁺: 336.1092. Trouvé: 336.1099; Anal. calculée pour C₁₇H₂₁NO₂S₂ : C, 60.86; H, 6.31; N, 4.17; S, 19.11. Trouvée: C, 61.11; H, 6.47; N, 4.12; S, 19.08.

2-[(2E)-3,7-Diméthyl-2,6-octadienyl]sulfonylpyridine (91).

À une solution de 2-[(2E)-3,7-diméthyl-2,6-octadienyl]sulfonylpyridine **86** (510 mg, 2.05 mmol) dans le méthanol (10 mL) à 0°C agitée vigoureusement, on ajoute le tungstate de sodium dihydrate (340 mg, 1.03 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène 30% (840 µL, 8.20 mmol). La réaction est ensuite agitée pendant 20 heures à la température ambiante. La réaction est alors diluée dans le dichlorométhane et une solution de bisulfite de sodium 10% (10 mL) est ajoutée. La solution biphasique résultante est agitée pendant 15 minutes, après quoi, les 2 phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 x 25 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl_(aq) puis séchées sur MgSO₄ anh. Après concentration de la solution sous pression réduite, la sulfone **91** 570 mg (99%) est obtenue sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.38 (15% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (dq, *J* = 4.8, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.91 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.86 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, CH), 7.47 (dd, *J* = 4.7, 1.2 Hz, 1H, CH), 5.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-CH₂SR), 4.85 (m, 1H, CH-CH₂R), 4.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂SR), 1.86 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156.46 (C=N), 149.93 (CH), 146.33 (Cq), 137.64 (CH), 131.48 (Cq), 127.07 (CH), 123.02 (CH), 122.57 (CH), 109.11 (CH), 51.78 (CH₂), 39.28 (CH₂), 25.82 (CH₂), 25.32 (CH₃), 17.31 (CH₃), 16.16 (CH₃); IR (film) 3000, 2920, 1665, 1580, 1450, 1315, 1165, 1110, 1080, 990, 755 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₅H₂₂NO₂S (M+H)⁺: 280.1371. Trouvé: 280.1364; Anal. calculée pour C₁₅H₂₁NO₂S : C, 64.48; H, 7.58; N, 5.01; S, 11.47. Trouvée: C, 64.15; H, 7.62; N, 4.78; S, 11.49.

2-[(2E)-3,7-Diméthyl-2,6-octadienyl]sulfonylpyrimidine (92).

À une solution de 2-[(2E)-3,7-diméthyl-2,6-octadienyl]sulfonylpyrimidine **87** (510 mg, 2.05 mmol) dans le méthanol (10 mL) à 0°C agitée vigoureusement, on ajoute le tungstate de sodium dihydrate (340 mg, 1.03 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène 30% (840 µL, 8.20 mmol). La réaction est ensuite agitée pendant 12 heures à la température ambiante. La réaction est alors diluée dans le dichlorométhane et une solution de bisulfite de sodium 10% (10 mL) est ajoutée. La solution biphasique résultante est agitée pendant 15 minutes, après quoi, les 2 phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 x 25 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl_(aq) puis séchées sur MgSO₄ anh. Après concentration de la solution sous pression réduite, la sulfone **92** 460 mg (79%) est obtenue sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.40 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, *CH*_{meta}), 7.56 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, *CH*_{para}), 5.20 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, *CH-CH*₂SR), 4.91 (m, 1H, *CH-CH*₂R), 4.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, *CH*₂SR), 1.95 (m, 4H, *CH*₂*CH*₂), 1.63 (s, 3H, *CH*₃), 1.58 (s, 3H, *CH*₃), 1.50 (s, 3H, *CH*₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.54 (*C=N*), 158.47 (2 *CH*), 147.23 (*Cq*), 131.82 (*Cq*), 123.65 (*CH*), 123.11 (*CH*), 108.56 (*CH*), 51.50 (*CH*₂-SR), 39.56 (*CH*₂), 26.07 (*CH*₂), 25.50 (*CH*₃), 17.50 (*CH*₃), 16.67 (*CH*₃); IR (film) 2970, 2925, 1565, 1435, 1390, 1320, 1265, 1211, 1125, 990 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₄H₁₉N₂O₂S (M-H)⁺: 279.1167. Trouvé: 279.1177; Anal. calculée pour C₁₄H₂₀N₂O₂S : C, 59.97; H, 7.19; N, 9.99; S, 11.43. Trouvée: C, 59.96; H, 7.32; N, 9.75; S, 11.14.

2-[(2E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl]sulfonyl-1H-benzimidazole (93).

À une solution de 2-[(2E)-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl]sulfanyl-1H-benzimidazole **88** (35 mg, 0.122 mmol) dans le méthanol (10 mL) à 0°C agitée vigoureusement, on ajoute le tungstate de sodium dihydrate (9.0 mg, 0.22 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène 30% (110 µL, 1.08 mmol). La réaction est ensuite agitée pendant 24 heures à la température ambiante. La réaction est alors diluée dans le dichlorométhane et une solution de bisulfite de sodium 10% (10 mL) est ajoutée. La solution biphasique résultante est agitée pendant 15 minutes, après quoi, les 2 phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 x 25 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl_(aq) puis séchées sur MgSO₄ anh. Après concentration de la solution sous pression réduite, la sulfone **93** 38 mg (99%) est obtenue sous forme d'huile incolore.

R_f 0.43 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (bs, 2H, 2 CH), 7.42 (m, 2H, 2 CH), 5.21 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, CH), 4.96 (tt, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 1H, CH), 4.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂SR), 1.96 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 6H, 2 CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 148.78, 147.17, 132.16, 123.20, 112.19, 109.93, 54.93 (CH₂), 39.67 (CH₂), 26.15 (CH₂), 25.61 (CH₃), 17.62 (CH₃), 16.61 (CH₃); IR (film) 3415, 2970, 2920, 1660, 1440, 1410, 1320, 1130 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₂₃N₂O₂S (M+H)⁺: 319.1480. Trouvé: 319.1488; Anal. calculée pour C₁₇H₂₂N₂O₂S : C, 64.12; H, 6.96; N, 8.80; S, 10.07. Trouvée: C, 64.40; H, 7.12; N, 8.32; S, 9.85.

2-[(4-Triisopropylsilyloxybutyl)sulfanyl]-1,3-benzothiazole (99).

Une solution de 4-triisopropylsilyloxybutanol (5.00 g, 20.3 mmol) dans 40 mL de CH₂Cl₂ refroidie à 0°C, est traitée avec la triéthylamine (4.25 mL, 30.5 mmol) suivie du chlorure de méthanesulfonyle (1.89 mL, 24.4 mmol). On agite 4 heures à température ambiante, puis on ajoute 20 mL d'eau. On extrait avec de l'éther (3x 40 mL) et on lave la phase organique avec successivement NaHCO₃(aq) sat. et NaCl(aq) sat. On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le mésylate **98** 7.23 g (90%) est utilisé directement dans l'étape suivante. Puis, une solution du thiolate de sodium est préparée en ajoutant une solution de 2-mercapto-1,3-benzothiazole (620 mg, 3.70 mmol) dans 2 mL de DMF, à une solution de NaH 60% dans l'huile (150 mg, 3.70 mmol), dans 15 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution du mésylate **98** (1.00 g, 3.08 mmol) dissout dans 5 mL de DMF à 0°C. On chauffe alors à 60°C pendant 8 heures. On ajoute lentement NH₄Cl(aq) sat., suivi de HCl(aq) 1.0 M, puis on extrait avec de l'éther (3x 50 mL). On sépare les phases et on lave la phase organique avec NaOH(aq) 2.0 M (50 mL), NH₄Cl(aq) sat. (50 mL) et NaCl(aq) sat. (50 mL). On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le produit est filtré sur gel de silice (15% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner le thioéther **99** 1.09 g (90%) sous forme d'huile jaune claire. R_f 0.72 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dq, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H, *CH*_{orthoS}), 7.74 (dq, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H, *CH*_{orthoN}), 7.40 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, *CH*), 7.27 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, *CH*), 3.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, *CH*₂OR), 3.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, *CH*₂SR), 1.94 (m, 2H, *CH*₂CH₂OR), 1.73 (m, 2H, *CH*₂CH₂SR), 1.05 (m, 21H, *CH*_{Tips} et *CH*₃*Tips); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 153.27 (*C=N*), 138.50 (*Cq*), 135.08 (*Cq*), 125.92 (*CH*), 124.04 (*CH*), 121.40 (*CH*), 120.82 (*CH*), 62.65 (*CH*₂-O), 33.53 (*CH*₂-S), 31.90 (*CH*₂), 25.82 (*CH*₂), 17.81 (6 *CH*₃), 12.25 (3 *CH*); IR (film) 2940, 2865, 1740, 1460, 1430, 1380, 1240, 1110, 995, cm⁻¹; SMHR calculé pour C₂₀H₃₄NOS₂Si (M+H)⁺: 396.1851. Trouvé: 396.1867;*

2-[(4-Triisopropylsilyloxybutyl)sulfanyl]-1-phényl-1H-tétrazole (100).

Une solution du thiolate de sodium est préparée en ajoutant une solution de 1-phényltétrazole (660 mg, 3.70 mmol) dans 2 mL de DMF, à une solution de NaH 60% dans l'huile (150 mg, 3.70 mmol), dans 15 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution du mésylate **98** (1.00 g, 3.08 mmol) dissout dans 5 mL de DMF à 0°C. On réchauffe à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 8 heures. On ajoute lentement NH₄Cl(aq) sat. (20 mL), suivi de HCl(aq) 1.0 M (20 mL), puis on extrait avec de l'éther (3x 50 mL). On sépare les phases et on lave la phase organique avec successivement NaOH(aq) 2.0 M (50 mL), NH₄Cl(aq) sat. (50 mL) et NaCl(aq) sat. (50 mL). On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le thioéther **100** 1.25 g (99%) sous forme d'huile incolore est utilisé tel quel sans purification. R_f 0.69 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.53 (m, 5H, C₆H₅), 3.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂OR), 3.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂SR), 1.93 (m, 2H, CH₂CH₂OR), 1.69 (m, 2H, CH₂CH₂SR), 1.04 (m, 21H, CH*Tips* et CH₃*Tips*); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154.38 (C=N), 133.68 (C_q), 129.99 (CH), 129.69 (2 CH), 123.77 (2 CH), 62.52 (CH₂-O), 33.27 (CH₂-S), 31.70 (CH₂), 25.68 (CH₂), 17.95 (6 CH₃), 11.86 (3 CH); IR (film) 3470, 2940, 2865, 1600, 1465, 1390, 1250, 1105, 1015, 880, 760, 685 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₂₀H₃₅N₄OSSi (M+H)⁺: 407.2300. Trouvé: 407.2294;

[(4-Triisopropylsilyloxybutyl)sulfanyl]pyridine (101).

Une solution du thiolate de sodium est préparée en ajoutant une solution de 2-mercaptopyridine (350 mg, 3.14 mmol) dans 2 mL de DMF, à une solution de NaH 60% dans l'huile (130 mg, 3.14 mmol), dans 15 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution du mésylate **98** (850 mg, 2.62 mmol) dissout dans 5 mL de DMF à 0°C. On réchauffe à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 8 heures. On ajoute lentement NH₄Cl(aq) sat. (20 mL), suivi de HCl(aq) 1.0 M (20 mL), puis on extrait avec de l'éther (3x 50 mL). On sépare les phases et on lave la phase organique avec successivement NaOH(aq) 2.0 M (50 mL), NH₄Cl(aq) sat. (50 mL) et NaCl(aq) sat. (50 mL). On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le produit est filtré sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner le thioéther **101** 745 mg (83%) sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.50 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (dq, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H, *CHorthoN*), 7.44 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H, *CHparaN*), 7.16 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, *CHortho*), 6.94 (dd, *J* = 6.5, 1.1 Hz, 1H, *CHmetaN*), 3.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, *CH₂OR*), 3.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, *CH₂SR*), 1.81 (m, 2H, *CH₂CH₂OR*), 1.70 (m, 2H, *CH₂CH₂SR*), 1.05 (m, 21H, *CH₃Tips* et *CH₃Tips*); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.45 (*Cq*), 149.29 (*CHorthoN*), 135.75 (*CHparaN*), 122.08 (*CHmetaN*), 119.08 (*CHortho*), 62.83 (*CH₂-O*), 32.14 (*CH₂-S*), 29.97 (*CH₂*), 25.81 (*CH₂*), 17.97 (6 *CH₃*), 11.92 (3 *CH*); IR (film) 2940, 2865, 1580, 1555, 1455, 1415, 1380, 1105, 985, 880 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₈H₃₄NOSSi (M+H)⁺: 340.2130. Trouvé: 340.2137; Anal. calculée pour C₁₈H₃₂NOSSi : C, 63.66; H, 9.79; N, 4.12; S, 9.44. Trouvée: C, 63.73; H, 10.19; N, 4.00; S, 9.08.

[(4-Triisopropylsilyloxybutyl)sulfanyl]pyrimidine (102).

Une solution du thiolate de sodium est préparée en ajoutant une solution de 2-mercaptopyrimidine (415 mg, 3.70 mmol) dans 2 mL de DMF, à une solution de NaH 60% dans l'huile (150 mg, 3.70 mmol), dans 15 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution du mésylate **98** (1.00 g, 3.08 mmol) dissout dans 3 mL de DMF à 0°C. On réchauffe à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 8 heures. On ajoute lentement NH₄Cl(aq) sat. (20 mL), suivi de HCl(aq) 1.0 M (20 mL), puis on extrait avec de l'éther (3x 50 mL). On sépare les phases et on lave la phase organique avec successivement NaOH(aq) 2.0 M (50 mL), NH₄Cl(aq) sat. (50 mL) et NaCl(aq) sat. (50 mL). On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le produit est filtré sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour donner le thioéther **102** 815 mg (78%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.48 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, 2 *CH*_{meta}), 6.95 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, *CH*_{para}), 3.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, *CH*₂OR), 3.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, *CH*₂SR), 1.84 (m, 2H, *CH*₂CH₂OR), 1.71 (m, 2H, *CH*₂CH₂SR), 1.05 (m, 21H, *CH*_{Tips} et *CH*₃*Tips*); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.70 (*C*_q), 157.10 (2 *CH*_{meta}), 116.21 (*CH*_{para}), 62.84 (*CH*₂-O), 32.19 (*CH*₂-S), 30.79 (*CH*₂), 25.64 (*CH*₂), 18.00 (6 *CH*₃), 11.94 (3 *CH*); IR (film) 3030, 2865, 1740, 1565, 1550, 1465, 1380, 1205, 1105, 995, 880 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₃₃N₂OSSi (M+H)⁺: 341.2083. Trouvé: 341.2072; Anal. calculée pour C₁₇H₃₂N₂OSSi : C, 59.95; N, 8.22; S, 9.40. Trouvée: C, 59.66; N, 8.46; S, 9.24.

2-[(4-Triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl]-1,3-benzothiazole (104).

À une solution de 2-[(4-triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl]-1,3-benzothiazole **99** (100 mg, 0.25 mmol) dans le méthanol (10 mL) à 0°C agitée vigoureusement, on ajoute le tungstate de sodium dihydrate (42 mg, 0.125 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène 30% (100 mL, 1.00 mmol). La réaction est ensuite agitée pendant 12 heures à la température ambiante. La réaction est alors diluée dans le dichlorométhane et une solution de bisulfite de sodium 10% (10 mL) est ajoutée. La solution biphasique résultante est agitée pendant 15 minutes, après quoi, les 2 phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 x 25 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl_(aq) puis séchées sur MgSO₄ anh. Après concentration sous pression réduite, la sulfone **104** 105 mg (99%) est obtenue sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.69 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (dq, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, CH), 8.01 (dq, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.61 (m, 2H, CH), 3.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂OR), 3.58 (m, 2H, CH₂SR), 1.99 (m, 2H, CH₂CH₂OR), 1.67 (m, 2H, CH₂CH₂SR), 0.98 (m, 21H, CH₃Tips et CH₃Tips); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.68 (C=N), 152.73 (C_q), 136.76 (C_q), 127.93 (CH), 127.55 (CH), 125.43 (CH), 122.25 (CH), 62.24 (CH₂-O), 54.68 (CH₂-S), 31.13 (CH₂), 19.51 (CH₂), 17.89 (6 CH₃), 11.78 (3 CH); IR (film) 2945, 2865, 1470, 1330, 1145, 1110, 995, 880, 760, 730 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₂₀H₃₄NO₃S₂Si (M+H)⁺: 428.1749. Trouvé: 428.1757; Anal. calculée pour C₂₀H₃₃NO₃S₂Si : C, 56.16; H, 7.78; N, 3.27; S, 14.99. Trouvée: C, 56.27; H, 8.17; N, 3.30; S, 14.74.

2-[(4-Triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl]-1-phényl-1H-tétrazole (**105**).

Au molybdate d'ammonium solide (200 mg, 0.162 mmol) à 0°C est ajouté du peroxyde d'hydrogène 30% (265 mL, 2.60 mmol). On ajoute ensuite à la solution jaune formée, le 2-[(4-triisopropylsilyloxybutyl)sulfanyl]-1-phényl-1H-tétrazole **100** (260 mg, 0.65 mmol) dans l'éthanol (10 mL) à 0°C. La réaction est arrêtée en suivant la même procédure que pour le produit **104**. Après concentration de la solution sous pression réduite, la sulfone **105** 180 mg (64%) est obtenue sous forme d'huile incolore. R_f 0.67 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.61 (m, 5H, C_6H_5), 3.72 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH_2OR), 3.70-3.52 (m, 2H, CH_2SR), 1.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$), 1.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SR}$), 1.01 (m, 21H, CH_{Tips} et CH_3Tips); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156.06 ($\text{C}=\text{N}$), 132.95 (C_q), 131.12 (CH), 129.87 (2 CH), 124.89 (2 CH), 62.33 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 52.77 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 31.46 (CH_2), 19.24 (CH_2), 17.90 (6 CH_3), 11.78 (3 CH); IR (film) 2940, 2865, 1595, 1500, 1465, 1390, 1105, 1015, 885, 760, 690 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 439.2199. Trouvé: 439.2186; Anal. calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}$: C, 54.76; H, 7.81; N, 12.77; S, 7.31. Trouvée: C, 54.63; H, 8.02; N, 13.11; S, 7.41.

2-[(4-Triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl]pyridine (**106**).

À une solution de 2-[(4-triisopropylsilyloxybutyl)sulfanyl]pyridine **101** (345 mg, 1.01 mmol) dans le méthanol (10 mL) à 0°C agitée vigoureusement, on ajoute le tungstate de sodium dihydrate (165 mg, 0.50 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène 30% (410 μL , 4.00 mmol). La réaction est ensuite agitée pendant 12 heures à la température ambiante. La réaction est arrêtée en suivant la même procédure que pour le produit **104**. Après concentration de la solution sous pression réduite, la sulfone **106** 365 mg (99%) est obtenue sous forme d'huile incolore. R_f 0.33 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 8.70 (dq, $J = 4.8, 0.7$ Hz, 1H, CH), 8.05 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H, CH), 7.93 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, CH), 7.52 (dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz, 1H, CH), 3.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂OR), 3.41 (m, 2H, CH₂SR), 1.80 (m, 2H, CH₂CH₂OR), 1.59 (m, 2H, CH₂CH₂SR), 0.96 (m, 21H, CH*Tips* et CH₃*Tips*); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156.96 (C_q), 150.10 (CH), 137.98 (CH), 127.17 (CH), 122.09 (CH), 62.22 (CH₂-O), 51.76 (CH₂-S), 31.21 (CH₂), 19.09 (CH₂), 17.80 (6 CH₃), 11.69 (3 CH); IR (film) 3550, 3055, 2940, 2865, 1580, 1462, 1425, 1315, 1165, 1110, 990, 880 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₈H₃₄NO₃SSi (M+H)⁺: 372.2029. Trouvé: 372.2026; Anal. calculée pour C₁₈H₃₃NO₃SSi : C, 58.18; H, 8.95; N, 3.77; S, 8.63. Trouvée: C, 58.15; H, 9.35; N, 3.54; S, 8.67.

2-[(4-Triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl]pyrimidine (**107**).

À une solution de 2-[(4-triisopropylsilyloxybutyl)sulfanyl]pyrimidine **102** (345 mg, 1.01 mmol) dans le méthanol (10 mL) à 0°C agitée vigoureusement, on ajoute le tungstate de sodium dihydrate (165 mg, 0.50 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène 30% (410 μ L, 4.00 mmol). La réaction est ensuite agitée pendant 12 heures à la température ambiante. La réaction est arrêtée en suivant la même procédure que pour le produit **104**. Après concentration de la solution sous pression réduite, la sulfone **107** 295 mg (79%) est obtenue sous forme d'huile incolore. R_f 0.49 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, 2 CH_{meta}), 7.55 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH_{para}), 3.66 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH₂OR), 3.54 (m, 2H, CH₂SR), 1.91 (m, 2H, CH₂CH₂OR), 1.64 (m, 2H, CH₂CH₂SR), 0.97 (m, 21H, CH*Tips* et CH₃*Tips*); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 192.18 (C_q), 165.52 (2 CH_{meta}), 123.70 (CH_{para}), 62.25 (CH₂-O), 51.17 (CH₂-S), 31.30 (CH₂), 19.04 (CH₂), 17.82 (6 CH₃), 11.69 (3 CH); IR (film) 3545, 2940, 2865, 1565, 1465, 1385, 1325, 1125, 990, 880 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₃₃N₂O₃Si (M+H)⁺: 373.1981. Trouvé: 373.1972;

2-[(4-Triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl]-1-méthyl-1H-benzimidazole (108).

À une solution de 2-[(4-triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl]-1-méthyl-1H-benzimidazole (470 mg, 1.19 mmol) dans le méthanol (10 mL) à 0°C agitée vigoureusement, on ajoute le tungstate de sodium dihydrate (200 mg, 0.60 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène 30% (490 µL, 4.76 mmol). La réaction est ensuite agitée pendant 12 heures à la température ambiante. La réaction est arrêtée en suivant la même procédure que pour le produit **104**. Après concentration de la solution sous pression réduite, la sulfone **108** 470 mg (93%) est obtenue sous forme d'huile incolore. R_f 0.33 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H, CH), 7.46-7.32 (m, 3H, CH), 4.10 (s, 3H, CH_3), 3.70 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-X}$), 2.03 (m, 2H, CH_2), 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.00 (m, 21H, CH_{Tips} et CH_3Tips); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147.34 (Cq), 140.73 (Cq), 135.90 (Cq), 125.61 (CH), 123.78 (CH), 121.50 (CH), 110.30 (CH), 62.28 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 54.56 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 31.46 (CH_3), 31.15 (CH_2), 19.02 (CH_2), 17.85 (6 CH_3), 11.74 (3 CH); IR (film) 3550, 3055, 2940, 2865, 1580, 1460, 1430, 1315, 1165, 1110, 990, 880 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 425.2294. Trouvé: 425.2287;

(6E,8E)-2,6-Diméthyl-12-triisopropylsilyloxydodéca-2,6,8-triène (110).

À une solution du géranial **109** (7.5 mg, 0.048 mmol) dans le toluène (2 mL) est ajoutée le 2-[(4-triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl]pyridine **105** (18.0 mg, 0.048 mmol). Le mélange est placé à température ambiante puis le NaHMDS 1.0 M dans le THF est ajouté lentement (100 µL, 0.096 mmol). La réaction de coloration rouge-orangée est agitée 8 heures à 25°C puis diluée avec de l'éther. La phase organique est alors lavée avec du $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 10% , suivi par $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ sat., $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ sat., séchée avec du MgSO_4 anh., filtrée et évaporée. Le produit désiré **110** est obtenu sous forme d'huile incolore dans un rapport de sélectivité de 8.3:1 (E,Z : E,E) déterminé par intégration du signal à 6.19 ppm vs 6.26 ppm. R_f 0.50

(5% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.26 (dd, $J = 11.3, 1.5$ Hz, 1H, CH_b), 5.37 (dd, $J = 10.7, 7.7$ Hz, 1H, CH_a), 5.11 (m, 2H, CH_{cd}), 3.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2O), 2.26-2.10 (m, 8H, 4 CH_2), 1.75 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.05 (bs, 21H, 6 CH_3 et 3 CH);

Assignation des protons alcéniques de gauche à droite (d-c-b-a- CH_2R)

(4R, 7E, 9E)-(-)-4-Méthoxy-7-méthyltridéca-1,7,9-triénol (114).

À une solution du diène protégé **175** (308 mg, 0.78 mmol) dans le THF (2 mL) à température ambiante est ajouté du TBAF 1.0M dans le THF (1.56 mL, 1.56 mmol). La réaction est suivie par CCM (~30 minutes) et évaporée à sec. Le résidu est alors dissout dans l'éther (10 mL) puis lavé avec du $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ sat., du $\text{NaCl}(\text{aq})$ sat., séché avec MgSO_4 anh., filtré et évaporé sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (25% acétate d'éthyle / hexanes) procure 185 mg (99%) d'alcool sous forme d'huile incolore. R_f 0.35 (25% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D -3.1^\circ$ (c, 2.98, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.27 (dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz, 1H, CH_b), 5.80 (m, 2H, 2 CH_{dc}), 5.57 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H, CH_d), 5.06 (m, 2H, CH_{2e}), 3.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2O), 3.33 (s, 3H, CH_3), 3.19 (quint, $J = 5.9$ Hz, 1H, OCH), 2.30-2.00 (m, 6H, 3 CH_2), 1.72 (s, 3H, CH_3), 1.70-1.56 (m, 4H, 2 CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 136.51 (C_q), 134.67 (CH), 131.35 (CH), 127.16 (CH), 124.58 (CH), 116.92 (CH_2), 79.87 (OCH), 62.36 (CH_2), 56.47 (CH_3O), 37.59 (CH_2), 35.30 (CH_2), 32.40 (CH_2), 31.52 (CH_2), 29.16 (CH_2), 16.49 (CH_3); IR (film) 3380, 2920, 1640, 1435, 1350, 1085, 950, 900 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 238.1933, trouvé 238.1940. Anal. Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 75.58; H, 10.99. Trouvée: C, 75.59; H, 10.93.

Assignation des protons alcéniques (e-d-c-b-a- CH_2R)

(4R, 7E, 9Z)-(-)-4-Méthoxy-7-méthyltridéca-1,7,9-triénol (114').

La même procédure a été employée pour la déprotection de la fonction silylée en utilisant le diène *E,Z*.

R_f 0.36 (25% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.11 (m, 1H, CH_b), 5.78 (m, 2H, 2 CH_{dc}), 5.32 (dt, $J = 10.5, 7.6$ Hz, 1H, CH_a), 5.04 (m, 2H, CH_{2e}), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2O), 3.31 (s, 3H, CH_3), 3.28 (quint, $J = 5.9$ Hz, 1H, OCH), 2.30-2.00 (m, 6H, 3 CH_2), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.60 (m, 4H, 2 CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138.56 (C_q), 134.52 (CH), 128.87 (CH), 125.08 (CH), 119.80 (CH), 116.90 (CH_2), 79.76 (OCH), 62.09 (CH_2), 56.36 (CH_3O), 37.48 (CH_2), 35.71 (CH_2), 32.41 (CH_2), 31.51 (CH_2), 23.73 (CH_2), 16.23 (CH_3); IR (film) 3380, 2920, 1640, 1435, 1350, 1085, 950, 900 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (M^+) 238.1933, trouvé 238.1940.

Assignation des protons alcéniques de gauche à droite (e-d-c-b-a- CH_2R)

Iodure de (4E, 6E, 10R)-10-méthoxy-7-méthyl-4,6,12-tridécatrienyl triphénylphosphine (115).

R_f 0.50 (5% MeOH / CH_2Cl_2) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.66 (m, 15H, 3 C_6H_5), 6.32 (dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz, 1H, CH_b), 5.79 (m, 2H, 2 CH_{dc}), 5.42 (dt, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 1H, CH_a), 5.08 (m, 2H, CH_{2e}), 3.78 (m, 2H, CH_2P), 3.33 (s, 3H, CH_3), 3.19 (quint, $J = 5.9$ Hz, 1H, OCH), 2.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.27 (tq, $J = 5.7, 1.3$ Hz, 2H, CH_2), 2.07 (m, 2H, CH_2), 1.72 (m, 5H, CH_3 et CH_2), 1.58 (m, 2H, CH_2); IR (film) 3425, 2930, 1640, 1440, 1270, 1115, 995 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{OP}$ (M^+) 483.2817, trouvé 483.2832.

Assignation des protons alcéniques de gauche à droite (e-d-c-b-a- CH_2R)

La caractérisation complète de ce produit est disponible dans le papier de Iwasaki, *S. Tetrahedron* **1996**, *46*, 14543-14562.

(4R)-N-(tert-Butyloxy)carbonyl-2,2-diméthyl-4-formylthiazolidine (129).

À une solution de l'alcool **187** (380 mg, 1.53 mmol) dans le CH₂Cl₂ (15 mL) est introduit le périodinane de Dess-Martin (685 mg, 1.61 mmol) à température ambiante et le mélange est agité jusqu'à l'apparition d'une solution trouble. Une confirmation par CCM indique que tout l'alcool a réagi et la réaction est alors arrêtée par l'ajout d'une solution de 10% Na₂S₂O_{3(aq)} et de NaHCO_{3(aq)} sat. (10 mL:10 mL), extraite avec de l'éther (3x 20 mL) et les phases organiques combinées sont ensuite lavées successivement avec de l'eau puis du NaCl_(aq) sat. La phase étherée est séchée sur MgSO₄ anh., filtrée et évaporée. L'aldéhyde 99% sous forme d'huile incolore est utilisé tel quel pour la prochaine réaction. R_f 0.69 (20% acétate d'éthyle / hexanes); SMHR calculé pour C₁₁H₂₀NO₃S (M+H)⁺ 246.1164, trouvé 246.1158. La caractérisation complète de ce produit est disponible dans le papier de Iwasaki.

(4R)-N-(tert-Butyloxy)carbonyl-2,2-diméthyl-4-[(1Z,5E,7E,11R)-11-méthoxy-8-méthyltétradéca-1,5,7,13-tétraen-1-yl]thiazolidine (132).

R_f 0.50 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (dd, J = 14.6, 10.8 Hz, 1H_b), 5.79 (m, 2H, 2 CH_{dc}), 5.68 (t, J = 10.3 Hz, 1H, CHCN), 5.56 (dd, J = 14.6, 7.0 Hz, 1H, CH_a), 5.42 (m, 1H, CH=CHCN), 5.06 (m, 3H, CH_{2e} et CHN), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (m, 2H, CHS et CHOCH₃), 2.56 (dd, J = 11.4, 1.4 Hz, 1H, CHS), 2.39-2.00 (m, 8H), 1.79 (s, 3H, CH_{3acét}), 1.76 (s, 3H, CH_{3acét}), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.58 (m, 2H, CH₂), 1.44 (bs, 9H, (CH₃)₃C); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 152.38 (C_q), 136.62 (C_q), 134.70 (CH), 131.26 (CH), 127.26 (CH), 124.61 (CH), 116.93 (CH₂), 79.82 (CH-OCH₃), 61.03 (OCH₃), 56.52 (CHN), 37.60 (CH₂), 35.33 (CH₂), 34.27 (CH₂), 32.82 (CH₂), 31.56 (CH₂), 30.15 (CH₃), 29.66 (CH₃), 28.49 (3 CH₃), 27.61 (CH₂), 16.52 (CH₃); IR (film) 3420, 2980, 2930, 1690, 1455, 1370, 1265, 1170, 1090 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₂₄H₄₃NO₃S (M)⁺ 449.2954, trouvé 449.2949.

Assignation des protons alcéniques de gauche à droite (e-d-c-b-a-CH₂R)

La caractérisation complète de ce produit est disponible dans le papier de Iwasaki.

(2E)-1-Benzyloxy-3,7-diméthyl-2,6-octadiène (162).

Dans un ballon anhydre de 500 mL est introduit le NaH (6.92g, 173 mmol) lavé 2 fois avec hexanes puis du THF (225 mL) et du DMF (75 mL) sont ajoutés. Par la suite, le géraniol **83** (20 mL, 115 mmol) est ajouté goutte à goutte à 0°C sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité 10 minutes à 0°C puis 1 heure à 25°C. Le bromure de benzyle (20.5 mL, 173 mmol) fraîchement distillé est ajouté lentement à 0°C et la réaction est agitée pendant 12 heures à température ambiante. La réaction est arrêtée par l'ajout d'eau et de NH₄Cl_(aq) sat. puis le solvant est évaporé. Le produit brut est alors dissout dans l'éther et lavé successivement avec NaHCO_{3(aq)} sat., NaCl_(aq) sat., séché sur MgSO₄ anh., filtré et concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par distillation sous vide (120°C, 1 mm Hg) pour obtenir 25.8 g (92%) d'une huile incolore. R_f 0.80 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 5H, C₆H₅), 5.43 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHCH₂OBn), 5.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH=C(CH₃)₂), 4.52 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.11 (m, 4H, CH₂-CH₂), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.63 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) δ 140.36 (C_q), 138.54 (C_q), 131.60 (C_q), 128.29 (2 CH), 127.79 (2 CH), 127.46 (CH), 123.97 (CH), 120.77 (CH), 71.90 (CH₂), 66.53 (CH₂), 39.56 (CH₂), 26.32 (CH₂), 25.66 (CH₃), 17.65 (CH₃), 16.44 (CH₃); IR (film) 3020, 2960, 2910, 2845, 1665, 1490, 1445, 1370, 1350, 1190, 1090, 1060, 1015 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₂₃O (M-H)⁺ 243.1749, trouvé 243.1762. Anal. calculée pour C₁₇H₂₄O: C, 83.55; H, 9.90. Trouvée: C, 83.56; H, 9.87.

(2E)-1-Benzyloxy-6,7-dihydroxy-3,7-diméthyl-2-octène (163).

À une solution de 1-benzyloxy-3,7-diméthyl-2,6-octadiène **162** (9.20 g, 37.6 mmol) dans un mélange 1 : 1 de *t*-BuOH : H₂O (400 mL) est ajoutée K₂CO₃ (15.6 g, 113 mmol), MeSO₂NH₂ (3.58 g, 37.6 mmol) et du K₃Fe(CN)₆ (37.2 g, 113 mmol). Ensuite, 12 mL d'une solution 0.157 M dans l'eau (1.88 mmol) de tetroxyde d'osmium est ajouté prudemment à la réaction et celle-ci est agitée vigoureusement pendant 7 heures. La réaction est arrêtée par l'ajout de 40 g de sulfite de sodium et le mélange réactionnel est extrait avec du dichlorométhane (3x 200 mL). Les phases organiques sont réunis puis lavées avec du NaOH_(aq) 2N (2x 100mL), du NH₄Cl_(aq) sat., du NaCl_(aq) sat., séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie (50% acétate d'éthyle / hexanes) pour conduire au produit désiré 6.38 g (61%) sous forme d'une huile incolore. *R_f* 0.36 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (m, 5H, C₆H₅), 5.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHCH₂OBn), 4.51 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.33 (dd, *J* = 10.3, 1.9 Hz, 1H, CH-OH), 2.38 (s, 2H, CH₂), 2.31 (m, 1H, CH), 2.10 (m, 1H, CH), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.60 (m, 1H, CH), 1.45 (m, 1H, CH), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140.22 (C_q), 138.34 (C_q), 128.31 (2 CH), 127.77 (2 CH), 127.53 (CH), 121.11 (CH), 78.01 (CH), 73.00 (C_q), 72.12 (CH₂), 66.48 (CH₂), 36.57 (CH₂), 29.45 (CH₂), 26.40 (CH₃), 23.13 (CH₃), 16.45 (CH₃); IR (film) 3430, 3030, 2970, 2920, 2850, 1670, 1495, 1450, 1380, 1065, 1020 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₂₇O₃ (M+H)⁺ 279.1960, trouvé 279.1972. Anal. Calculée pour C₁₇H₂₆O₃: C, 73.34; H, 9.41. Trouvée: C, 73.35; H, 9.69.

(2E)-1-Benzoyloxy-3-méthyl-2-hexène-6-al (164).

À une solution de 1-benzyloxy-6,7-dihydroxy-3,7-diméthyl-2-octène **163** (3.50 g, 12.6 mmol) dans un mélange 3 : 1 de THF : H₂O (20 mL) est ajouté du NaIO₄ (5.40 g, 25.2 mmol). La réaction est arrêtée après 2 heures par addition d'eau et le mélange est extrait avec de l'éther (3x 30 mL). Les phases organiques sont alors lavées avec du NaCl_(aq) sat., séchées avec MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie (30% acétate d'éthyle / hexanes) pour conduire à l'aldéhyde correspondant 2.73 g (99%) sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.83 (50% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHO), 7.33 (m, 5H, C₆H₅), 5.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHCH₂OBn), 4.49 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.56 (m, 2H, CH₂), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.66 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 201.79 (C=O), 138.21 (C_q), 138.00 (C_q), 128.20 (2 CH), 127.65 (2 CH), 127.43 (CH), 121.64 (CH), 72.03 (CH₂), 66.25 (CH₂), 41.63 (CH₂), 31.32 (CH₂), 16.48 (CH₃); IR (film) 2940, 2860, 2710, 1730, 1460, 1380, 1250, 1110, 1060, 1005 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₄H₁₇O₂ (M-H)⁺ 217.1229, trouvé 217.1238. Anal. Calculée pour C₁₄H₁₈O₂: C, 77.03; H, 8.31. Trouvée: C, 77.04; H, 8.35.

(2E, 6R)-1-Benzoyloxy-6-hydroxy-3-méthylnona-2,8-diène (166).

À une suspension de 300 mg de tamis moléculaire 4Å (séché 2h sous vide sans chauffage) dans le CH₂Cl₂ (8 mL) sous argon est introduit le (*S*)-BINOL (265 mg, 0.92 mmol) et le Ti(O*i*Pr)₄ (135 µL, 0.46 mmol). La solution rouge est portée à reflux pour 45 minutes puis refroidie à température ambiante. L'introduction d'une solution de l'aldéhyde **164** (1.03 g, 4.58 mmol) dans le CH₂Cl₂ (1 mL) est effectuée et la réaction est agitée pour 15 minutes. Finalement, l'allyltributylétain (1.85 g, 5.50 mmol) est ajouté lentement à -78°C et le mélange réactionnel est placé dans un Cryostat (-20°C) pour 5 jours. La réaction est alors arrêtée par ajout d'eau et filtration du tamis sur un verre fritté. Le résidu est extrait avec de l'éther (3x 30 mL) puis la phase organique est lavée avec du NaOH_(aq) 2N, du NH₄Cl_(aq) sat., du NaCl_(aq) sat., séchée avec du MgSO₄ anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie (20% acétate d'éthyle / hexanes) pour obtenir 1.18 g (99%) d'une huile incolore. *R_f* 0.26 (20% acétate d'éthyle / hexanes); [α]_D +4.0° (c, 1.00, MeOH); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H, C₆H₅), 5.83 (m, 1H, CH=CH₂), 5.45 (td, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 1H, CHCH₂OBn), 5.14 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, CH₂=CH), 4.51 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.64 (m, 1H, CH-OH), 2.19 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.60 (m, 2H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140.18 (*Cq*), 138.42 (*Cq*), 134.64 (*CH*), 128.30 (2 *CH*), 127.77 (2 *CH*), 127.50 (*CH*), 121.01 (*CH*), 118.12 (*CH*₂), 72.04, (*CH*₂), 70.30 (*CH*), 66.47 (*CH*₂), 41.89 (*CH*₂), 35.65 (*CH*₂), 34.58 (*CH*₂), 16.46 (*CH*₃); IR (film) 3450, 3080, 3040, 2995, 2940, 2870, 1680, 1650, 1500, 1460, 1365, 1205, 1070, 1030, 1000 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₇H₂₅O₂ (M+H)⁺ 261.1855, trouvé 261.1841. Anal. Calculée pour C₁₇H₂₄O₂: C, 78.42; H, 9.29. Trouvée: C, 78.28; H, 9.20.

(1*R*,4*E*)-1-Allyl-6-(benzyloxy)-4-méthyl-4-hexenyl (2(*S*+*R*))-3,3,3-trifluoro-2-méthoxy-2-phénylpropanoate (168').

L'alcool racémique **166'** (9.0 mg, 0.034 mmol) est dissout dans le CH₂Cl₂ (1 mL) sous atmosphère d'azote à température ambiante. La triéthylamine (24 µL, 0.17 mmol), le DMAP (5.0 mg, 0.034 mmol) et finalement le chlorure d'acide de Mosher (7.0 µL, 0.037 mmol) sont ajoutés. La réaction est agitée pendant 1 heure et arrêtée par l'ajout de 5 gouttes de diméthylamino-propylamine suivi d'une évaporation à sec. Le produit est ensuite filtré sur une petite colonne de silice (pipette) avec 20% acétate d'éthyle / hexanes pour nous donner l'ester de Mosher désiré 15.7 mg (99%) sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.64 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 5.76 et 5.67 (m, 1H, CHCH₂OBn), 5.35 (td, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 5.12 (m, 3H), 4.51 et 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.02 et 3.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.56 et 3.54 (s, 3H, CH₃-OR), 2.44 et 2.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 2.06 et 1.92 (m, 2H, CH₂), 1.63 et 1.57 (s, 3H, CH₃); RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃) δ -72.72 (1.0), -72.80 (1.0).

(1*R*,4*E*)-1-Allyl-6-(benzyloxy)-4-méthyl-4-hexenyl (2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-méthoxy-2-phénylpropanoate (168).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 5.76 (m, 1H, CHCH₂OBn), 5.31 (td, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (m, 3H), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.56 (s, 3H, CH₃-OR), 2.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 1.92 (m, 2H, CH₂), 1.72 (m, 2H, CH₂), 1.57 (s, 3H, CH₃); RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃) δ -72.72 (1), -72.80 (0.0267): 95% ee à partir du (*S*)-Binol de pureté 92% ee.

(2E, 6R)-1-Benzyloxy-6-méthoxy-3-méthylnona-2,8-diène (171).

À une solution de (2E, 6R)-1-benzyloxy-6-hydroxy-3-méthylnona-2,8-diène **166** (400 mg, 1.54 mmol) dans le DMF (10 mL) est ajoutée le NaH (130 mg, 3.25 mmol) à -10°C sous atmosphère d'azote. Après 30 minutes, l'iodure de méthyle (290 µL, 4.62 mmol) est ajouté et la réaction agitée pour 1 heure. La réaction est arrêtée par addition d'eau puis extraite avec de l'éther (3x 20 mL). La phase organique est lavée avec du HCl_(aq) 10%, suivi par du NaHCO_{3(aq)} sat., de l'eau (3x), du NaCl_(aq) sat. puis séchée avec MgSO₄ anh., filtrée et évaporée. Le méthyléther 420 mg (99%) est obtenu sous forme d'huile jaune après purification par chromatographie (20% acétate d'éthyle / hexanes). *R_f* 0.73 (20% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D + 3.6^\circ$ (c, 1.10, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 5H, C₆H₅), 5.82 (m, 1H, CH=CH₂), 5.44 (td, *J* = 6.7, 1.2 Hz, 2H, CHCH₂OBn), 5.09 (m, 2H, CH₂=CH), 4.52 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH-OCH₃), 2.29 (m, 2H, CH₂), 2.11 (m, 2H, CH₂), 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.62 (m, 2H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140.18 (Cq), 138.41 (Cq), 134.58 (CH), 128.22 (2 CH), 127.67 (2 CH), 127.40 (CH), 120.78 (CH), 116.88 (CH₂), 79.76, (CH), 71.92 (CH₂), 66.46 (CH₂), 56.43 (CH₃), 37.52 (CH₂), 35.00 (CH₂), 31.29 (CH₂), 16.40 (CH₃); IR (film) 3070, 3030, 2980, 2930, 2850, 1670, 1640, 1490, 1450, 1360, 1200, 1085, 1020 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₈H₂₅O₂ (M-H)⁺ 273.1861, trouvé 273.1855. Anal. Calculée pour C₁₈H₂₆O₂: C, 78.79; H, 9.55. Trouvée: C, 78.78; H, 9.71.

(2E, 6R)-6-Méthoxy-3-méthylnona-2,8-diène (172).

De l'ammoniac (10 mL) est condensé à -78°C avec un condenseur à glace sèche dans un ballon tricol. Le lithium métallique (45 mg, 6.5 mmol) lavé 2 fois avec de l'hexanes est alors ajouté lentement et la solution bleue résultante est agitée 15 minutes. Une solution de (2E, 6R)-1-benzyloxy-6-méthoxy-3-méthylnona-2,8-diène **171** (380 mg, 1.38 mmol) dans le THF (3 mL) est ajoutée et la réaction est agitée pour 1 heure. La réaction est arrêtée par l'ajout de NH_4Cl solide (~ 500 mg) suivi d'une solution saturée de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ sat. Le bain froid est enlevé ce qui permet à l'ammoniac résiduel de s'évaporer lentement. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther et extrait avec de l'éther (3x 20 mL). Les phases organiques réunies sont alors lavées avec du $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ sat., du $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ sat., séchées avec du MgSO_4 anh., filtrées et évaporées. Une purification par chromatographie (50% acétate d'éthyle / hexanes) procure l'alcool allylique 250 mg (99%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.20 (20% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D +6.50^{\circ}$ (c, 1.00, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.41 (td, $J = 6.9, 1.4$ Hz, 1H, CHCH_2OH), 5.05 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.19 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH-OCH_3), 2.26 (m, 2H, CH_2), 2.06 (m, 2H, CH_2), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.58 (m, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 139.41 (Cq), 134.59 (CH), 123.40 (CH), 116.99 (CH_2), 79.83, (CH-OCH_3), 59.25 (OCH_2), 56.48 (OCH_3), 37.56 (CH_2), 35.03 (CH_2), 31.36 (CH_2), 16.21 (CH_3); IR (film) 3400, 3090, 2990, 2860, 2830, 1675, 1650, 1445, 1380, 1360, 1235, 1195, 1095, 1000 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}$ ($\text{M-H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$ 167.1436, trouvé 167.1428. Anal. Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 71.70; H, 10.94. Trouvée: C, 71.70; H, 10.71.

(2E, 6R)-6-Méthoxy-3-méthylnona-2,8-dièneal (173).

À une solution de (2E, 6R)-1-benzyloxy-6-méthoxy-3-méthylnona-2,8-dièneol **172** (650 mg, 3.52 mmol) dans le CH₂Cl₂ (3 mL) est ajoutée du NaHCO₃ (2.96 g, 35.2 mmol) suivi par du MnO₂ (3.06 g, 35.2 mmol) fraîchement préparé sous argon. Le réaction est suivie par CCM et arrêtée par filtration du MnO₂ sur une petite colonne de célite. Le produit est évaporé et utilisé tel quel pour la prochaine réaction. L'aldéhyde 645 mg (99%) est obtenu comme une huile incolore. *R_f* 0.54 (30% acétate d'éthyle / hexanes); [α]_D +12.2° (c, 1.00, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHO), 5.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH=CHO), 5.85 (m, 1H, CH=C), 5.07 (m, 2H, CH₂=CH), 3.32 (s, 3H, CH₃O), 3.20 (quint, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.34-2.20 (m, 4H, 2 CH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃), 1.65 (m, 2H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191.19 (C=O), 163.99 (Cq), 134.08 (CH), 127.18 (CH), 117.37 (CH₂), 79.39 (CH-OCH₃), 56.56 (OCH₃), 37.42 (CH₂), 36.20 (CH₂), 30.86 (CH₂), 17.53 (CH₃); IR (film) 3515, 2980, 2930, 1675, 1640, 1440, 1380, 1195, 1095, 1000 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₁H₁₉O₂ (M+H)⁺ 183.1385, trouvé 183.1390. Anal. Calculée pour C₁₁H₁₈O₂: C, 72.49; H, 9.95. Trouvée: C, 72.50; H, 10.14.

(4*R*,7*E*,9*E*)-(-)-4-Méthoxy-7-méthyl-13-triisopropylsilyloxytridéca-1,7,9-triène (175).

À une solution de l'aldéhyde allylique **173** (285 mg, 1.56 mmol) dans le DMF (10 mL) est ajoutée le (4-triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl-1,3-benzothiazole **104** (670 mg, 1.56 mmol). Le mélange est refroidi à -65°C et une solution de KHMDS 0.5 M dans le toluène est ajoutée lentement (6.25 mL, 3.12 mmol). La réaction de coloration orange est agitée 1 heure à -60°C puis 30 minutes à 0°C. La réaction est arrêtée par l'ajout de NH₄Cl_(aq) sat., puis diluée avec de l'éther. L'extraction du mélange résiduel avec de l'éther (3x 20 mL) est suivi d'un lavage avec NaHCO_{3(aq)} sat. et NaCl_(aq) sat. Le produit est séché sur du MgSO₄ anh., filtré, évaporé puis purifié par chromatographie (5% acétate d'éthyle / hexanes) pour obtenir le diène désiré 390 mg (67%) sous forme d'huile incolore dans un rapport de sélectivité de 12.5:1 (*E,E:E,Z*) déterminé par intégration du signal à 6.25 ppm vs 6.12 ppm. *R_f* 0.84 (10% acétate d'éthyle / hexanes); [α]_D -2.8° (c, 1.08, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (dd, *J* = 10.9, 10.9 Hz, 1H, CH_b), 5.80 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH_d), 5.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CH_c), 5.59 (dt, *J* = 15.3, 7.4 Hz, 1H, CH_a), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 1.5 Hz, 2H, CH_{2e}), 3.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH_{2O}), 3.34 (s, 3H, CH₃), 3.20 (quint, *J* = 6.0 Hz, 1H, OCH), 2.27 (m, 2H, CH₂), 2.21-2.01 (m, 4H, 2 CH₂), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.62 (m, 4H, 2 CH₂), 1.06 (bs, 21H, 6 CH₃ et 3 CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 136.04 (C_q), 134.73 (CH), 131.96 (CH), 126.86 (CH), 124.81 (CH), 116.91 (CH₂), 79.85 (CH), 62.71 (CH₂), 56.51 (CH₃O), 37.63 (CH₂), 35.33 (CH₂), 32.76 (CH₂), 31.55 (CH₂), 29.16 (CH₂), 18.00 (6 CH₃), 16.46 (CH₃), 11.97 (3 CH); IR (film) 2925, 2860, 1640, 1460, 1380, 1095, 985, 950, 900 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₂₄H₄₅O₂Si (M-H)⁺ 393.3189, trouvé 393.3189. Anal. Calculée pour C₂₄H₄₆O₂Si: C, 73.03; H, 11.75. Trouvée: C, 73.04; H, 11.77.

Assignation des protons alcéniques de gauche à droite (e-d-c-b-a-CH₂R)

2-[(2*E*, 6*S*)-6-Méthoxy-3-méthyl-2,8-octadienyl]sulfanyl-1,3-benzothiazole (176).

À une solution de 2-mercapto-1,3-benzothiazole (435 mg, 2.61 mmol) dans le DMF anh (10 mL) à 0°C sous azote est introduit le NaH (105 mg, 2.61 mmol) préalablement lavé avec de l'hexanes. Après 15 minutes, une solution de (2*E*,6*S*)-6-méthoxy-3-méthyl-2,8-octadienylméthanesulfonate (570 mg, 2.17 mmol) dans le DMF (5 mL) est ajouté puis le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 12 heures. La réaction est arrêtée par l'ajout d'eau, extraite avec de l'éther (5x 30 mL), lavée avec de l'eau (3x 10 mL) puis NaCl_(aq) sat. Le produit est ensuite séché avec du MgSO₄ anh., filtré, évaporé et purifié par chromatographie (10% acétate d'éthyle / hexanes) pour procurer 540 mg (75%) du thioéther désiré sous forme d'huile jaune. *R_f* 0.75 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 1H, *CH*), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *CH*), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 8.0 Hz, 1H, *CH*), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H, *CH*), 5.78 (m, 1H, *CH*=*CH*₂), 5.45 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, *CHCH*₂*S*), 5.08 (m, 2H, *CH*₂=*CH*), 4.02 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 2H, *CH*₂*S*), 3.30 (s, 3H, *CH*₃), 3.14 (quint, *J* = 5.9 Hz, 1H, *CHOCH*₃), 2.24 (m, 2H, *CH*₂), 2.10 (m, 2H, *CH*₂), 1.77 (s, 3H, *CH*₃), 1.57 (m, 2H, *CH*₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 164.75 (*C=N*), 152.72 (*Cq*), 141.66 (*Cq*), 135.44 (*Cq*), 134.49 (*CH*), 126.01 (*CH*), 124.39 (*CH*), 121.70 (*CH*), 120.98 (*CH*), 117.75 (*CH*), 116.89 (*CH*₂), 79.44 (*OCH*), 56.43 (*OCH*₃), 37.46 (*CH*₂), 36.31 (*CH*₂), 35.03 (*CH*₂), 31.66 (*CH*₂), 16.20 (*CH*₂); SMHR calculé pour C₁₈H₂₃NOS₂ (M+H)⁺ 334.1299, trouvé 334.1287.

2-[(2E, 6S)-6-Méthoxy-3-méthyl-2,8-octadienyl]sulfonyl-1,3-benzothiazole (177).

À une solution de thioéther précédent (320 mg, 0.96 mmol) dans le MeOH (5 mL) à 0°C est introduit le tungstate de sodium (160 mg, 0.48 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène (400 µL, 3.84 mmol). La réaction est agitée 12 heures puis arrêtée par dilution dans le CH₂Cl₂ et dans du Na₂SO_{3(aq)}sat. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3x 10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, au NaCl_(aq) sat., séchées sur du MgSO₄ anh., filtrées et évaporées. Une purification par chromatographie (25% acétate d'éthyle / hexanes) conduit à la sulfone **177** 345 mg (99%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.36 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.60 (ddd, J = 8.2, 8.2, 1.7 Hz, 2H, 2 CH), 5.69 (m, 1H, CH=CH₂), 5.27 (m, 1H, CHCH₂S), 5.00 (m, 2H, CH₂=CH), 4.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH₂S), 3.24 (s, 3H, CH₃), 3.07 (quint, J = 5.9 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.16 (m, 2H, CH₂), 2.03 (m, 2H, CH₂), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.41 (m, 2H, CH₂); SMHR calculé pour C₁₈H₂₂NO₃S₂ (M+H)⁺ 366.1197, trouvé 366.1187.

4-Triisopropylsilyloxybutanal (178).

À une solution de chlorure d'oxalyle (700 μ L, 8.03 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 mL) à -60°C , est ajoutée une solution de DMSO (1.11 mL, 16.06 mmol) dilué dans CH_2Cl_2 (5 mL). Après 5 minutes, le 4-triisopropylsilyloxybutanol (1.80 g, 7.30 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) est ajouté puis le mélange est agité pour 15 minutes. Finalement, la triéthylamine (4.07 mL, 29.2 mmol) est ajoutée lentement et on laisse la réaction réchauffer progressivement jusqu'à température ambiante (environ 2 heures). La réaction est arrêtée par l'ajout de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 10% (dissolution du précipité) puis extraite avec le CH_2Cl_2 (3x 25 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec du $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ sat., du $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ sat., séchées sur MgSO_4 anh., filtrées puis évaporées. Le produit brut est alors purifié sur gel de silice (5% acétate d'éthyle / hexanes) pour conduire à l'aldéhyde désiré 1.33 g (75%) sous forme d'huile incolore. R_f 0.74 (10% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, CHO), 3.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH_2O), 2.54 (td, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 2H, CH_2CO), 1.87 (dd, $J = 7.5, 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.05 (s, 21H, 6 CH_3 et 3 CH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 202.66 (C=O), 62.31 (CH_2), 40.76 (CH_2), 25.63 (CH_2), 17.94 (6 CH_3), 11.88 (3 CH); IR (film) 2945, 2865, 2725, 1710, 1465, 1385, 1255, 1110, 1070, 1015, 995 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ (M+H) $^+$ 243.1780, trouvé 243.1775.

(4R, 7E, 9Z)-(-)-4-Méthoxy-7-méthyl-13-triisopropylsilyloxytridéca-1,7,9-triène (179).

À une solution de l'aldéhyde allylique **173** (150 mg, 0.82 mmol) dans le toluène (20 mL) est ajoutée le 2-[(4-triisopropylsilyloxybutyl)sulfonyl]pyridine **106** (336 mg, 0.90 mmol). Le mélange est placé à température ambiante puis le NaHMDS 1.0 M dans le THF est ajouté lentement (1.65 mL, 1.64 mmol). La réaction de coloration rouge-orangée est agitée 90 minutes à 25°C puis diluée avec de l'éther. La phase organique est alors lavée avec du HCl_(aq) 10% , suivie par NaHCO_{3(aq)} sat., NaCl_(aq) sat., séchée avec du MgSO₄ anh., filtrée, évaporée et purifiée par chromatographie (5% acétate d'éthyle / hexanes) pour obtenir 85% du diène désiré **179** sous forme d'huile incolore dans un rapport de sélectivité de 8.3:1 (*E,Z*: *E,E*) déterminé par intégration du signal à 6.12 ppm vs 6.25 ppm. R_f 0.50 (5% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.12 (dd, *J* = 11.5, 11.1 Hz, 1H, CH_b), 5.79 (m, 2H, 2 CH_{dc}), 5.35 (dd, *J* = 7.8, 7.4 Hz, 1H, CH_a), 5.05 (m, 2H, CH_{2e}), 3.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH_{2O}), 3.32 (s, 3H, CH₃), 3.18 (quint, *J* = 5.9 Hz, 1H, OCH), 2.30-2.05 (m, 6H, 3 CH₂), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.60 (m, 4H, 2 CH₂), 1.05 (bs, 21H, 6 CH₃ et 3 CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138.00 (C_q), 134.60 (CH), 129.31 (CH), 124.86 (CH), 120.07 (CH), 116.81 (CH₂), 79.82 (CH), 62.69 (CH₂), 56.43 (CH₃O), 37.61 (CH₂), 35.75 (CH₂), 32.98 (CH₂), 31.62 (CH₂), 29.45 (CH₂), 17.93 (6 CH₃), 16.20 (CH₃), 11.91 (3 CH); IR (film) 2925, 2860, 1640, 1460, 1380, 1095, 985, 950, 900 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₂₄H₄₅O₂Si (M-H)⁺ 393.3189, trouvé 393.3189.

Assignation des protons alcéniques de gauche à droite (e-d-c-b-a-CH₂R)

2-[(4E,6E,10S)-10-Méthoxy-7-méthyl-4,6,12-undécatrien-1-yl]sulfanyl-1,3-benzothiazole (181).

Une solution de l'alcool **114** dans le CH₂Cl₂ (10 mL) refroidie à 0°C, est traitée avec la triéthylamine (570 µL, 4.05 mmol) suivi du chlorure de méthanesulfonyle (250 µL, 3.25 mmol). On agite 1 heure à 0°C, puis on ajoute 10

mL d'eau. On extrait avec de l'éther (3x 20 mL) et on lave la phase organique avec successivement du NaHCO₃(aq) sat. (20 mL) et du NaCl(aq) sat. (20 mL). On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le mésylate **180** est obtenu et utilisé rapidement sans purification supplémentaire dans l'étape suivante.

Une solution du thiolate de sodium est préparée en ajoutant une solution de 2-mercapto-1,3-benzothiazole (690 mg) dans 1 mL de DMF, à une solution de NaH 60% dans l'huile (165 mg), dans 10 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution du mésylate **180** dissout dans 5 mL de DMF à 0°C. On réchauffe à la température ambiante puis on chauffe à 60°C pendant 8 heures. On ajoute lentement NH₄Cl(aq) sat. (10 mL), suivi de HCl(aq) 1.0 M (10 mL), puis on extrait avec de l'éther (3x 30 mL). On sépare les phases et on lave la phase organique avec successivement NaOH(aq) 2.0 M (25 mL), NH₄Cl(aq) sat. (25 mL) et NaCl(aq) sat. (25 mL). On sèche sur MgSO₄ anh., puis on concentre sous pression réduite. Le produit est filtré sur gel de silice (15% acétate d'éthyle/hexanes) pour donner le thioéther désiré **181** 99% sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.81 (20% acétate d'éthyle / toluène); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, *J* = 8.2, 8.1 Hz, 1H, CH), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, CH), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.28 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H, CH), 6.31 (dd, *J* = 15.0, 10.7 Hz, 1H, CH_b), 5.83 (m, 2H, 2 CH_{dc}), 5.57 (dt, *J* = 15.0, 7.1 Hz, 1H, CH_a), 5.08 (m, 2H, CH_{2e}), 3.34 (bs, 5H, CH₃ et CH₂S), 3.20 (quint, *J* = 5.9 Hz, 1H, OCH), 2.28 (m, 4H, 2 CH₂), 2.12 (m, 2H, CH₂), 1.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.74 (s, 3H, CH₃), 1.61 (dd, *J* = 8.0, 5.9 Hz, 2H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.86 (C_q), 153.14 (C_q), 136.70 (C_q), 134.98 (C_q), 134.55 (CH), 130.04 (CH), 127.75 (CH), 125.78 (CH), 124.32 (CH), 123.91 (CH), 121.25 (CH), 120.71 (CH), 116.80 (CH₂), 79.65 (OCH), 56.34 (CH₃O), 37.46 (CH₂), 35.18 (CH₂), 32.76 (CH₂), 31.61 (CH₂), 31.41 (CH₂), 28.85 (CH₂), 16.43 (CH₃); SMHR calculé pour C₂₂H₃₀NOS₂ (M+H)⁺ 388.1769, trouvé 388.1783.

Assignation des protons alcéniques de gauche à droite (e-d-c-b-a-CH₂R)

2-[(4E,6E,8S)-8-Méthoxy-7-méthyl-4,6,10-undécatrien-1-yl]sulfonyl-1,3-benzothiazole (182).

À une solution du thioéther **181** (270 mg, 0.70 mmol) dans le méthanol (10 mL) à 0°C agitée vigoureusement, on ajoute le tungstate de sodium dihydrate (115 mg, 0.35 mmol) suivi du peroxyde d'hydrogène 30% (280 µL, 2.78 mmol). La réaction est ensuite agitée pendant 14 heures à la température ambiante. La réaction est alors diluée dans le CH₂Cl₂ et 10 mL d'une solution de bisulfite de sodium 10% est ajoutée. La solution biphasique résultante est agitée pendant 15 minutes, après quoi, les 2 phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (2x 25 mL), puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl_(aq) puis séchées sur MgSO₄ anh. Après concentration, la sulfone 225 mg (77%) est obtenue sous forme d'huile incolore. *R_f* 0.50 (20% acétate d'éthyle / toluène); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H, CH), 8.00 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, CH), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 2H, 2 CH), 6.23 (dd, *J* = 15.0, 10.9 Hz, 1H, CH_b), 5.77 (m, 2H, 2 CH_{dc}), 5.42 (dt, *J* = 15.1, 6.9 Hz, 1H, CH_a), 5.05 (m, 2H, CH_{2e}), 3.50 (dt, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 2H, CH_{2S}), 3.32 (s, 3H, CH₃), 3.18 (quint, *J* = 5.8 Hz, 1H, OCH), 2.25 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, 2 CH₂), 2.12-1.94 (m, 4H, 2 CH₂), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.57 (dt, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 2H, CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.69 (C_q), 152.61 (C_q), 137.70 (C_q), 136.64 (C_q), 134.58 (CH), 128.73 (CH), 128.55 (CH), 127.92 (CH), 127.55 (CH), 125.33 (CH), 124.10 (CH), 122.25 (CH), 116.89 (CH₂), 79.71 (OCH), 56.43 (CH₃O), 37.51 (CH₂), 35.23 (CH₂), 31.43 (CH₂), 31.07 (CH₂), 22.06 (CH₂), 16.50 (CH₃); SMHR calculé pour C₂₂H₃₀NO₃S₂ (M+H)⁺ 420.1667, trouvé 420.1692.
Assignation des protons alcéniques de gauche à droite (e-d-c-b-a-CH₂R)

(4R)-N-(tert-Butyloxy)carbonyl-2,2-diméthyl-4-méthylloxycarbonylthiazolidine (186).

À une solution de l'acide **185** (~1.0 g, 3.83 mmol) dans le CH₂Cl₂ (10 mL) est ajouté goutte à goutte du diazométhane en solution dans le CH₂Cl₂ jusqu'à persistance d'une coloration jaune dans le milieu réactionnel. Le produit est alors évaporé à sec puis une purification par chromatographie sur gel de silice (15% acétate d'éthyle / hexanes) procure l'ester méthylique **186** 850 mg (99%) sous forme d'une huile incolore. R_f 0.58 (20% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 323 K) δ 3.69 (s, 3H, CH₃O), 3.19 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H, CH_aS), 3.02 (dd, J = 12.0, 2.9 Hz, 1H, CH_bS), 1.95-1.77 (bs, 6H, 2 CH₃), 1.42 (bs, 9H, (CH₃)₃C); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 323 K) δ 170.65 (C=O), 168.12 (C=O), 85.00 (C_q), 80.32 (C_q), 65.47 (CH), 51.90 (CH₃O), 30.13 (CH₂S), 28.08 (3 CH₃), 27.90 (CH₃), 27.18 (CH₃); IR (film) 3375, 2980, 2935, 1760, 1705, 1455, 1365, 1255, 1170, 1130, 1070 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₂H₂₂NO₄S (M+H)⁺ 276.1269, trouvé 276.1275.

(4R)-N-(tert-Butyloxy)carbonyl-2,2-diméthyl-4-hydroxyméthylthiazolidine (187).

À une solution de l'ester précédent **186** (800 mg, 2.90 mmol) dans l'éther (15 mL) est ajouté goutte à goutte du LiBH₄ 2.0 M / THF (2.90 mL, 5.80 mmol) à -10°C et le mélange résultant est agité pendant 70 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'eau, extraite avec de l'éther (3x 100 mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec du NH₄Cl_(aq) sat., du NaCl_(aq) sat., séchées avec MgSO₄ anh., filtrées et évaporées. Une purification par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle / hexanes) procure l'alcool **187** 350 mg (49%) sous forme d'une huile incolore.

Autre procédure: À une solution de l'acide **185** (3.00 g, 11.4 mmol) dans le THF (20 mL) est ajoutée goutte à goutte du BH₃ 10 M/DMS (2.30 mL, 22.9 mmol) à température ambiante et le mélange résultant est agité pendant 5 heures.

La réaction est diluée dans l'acétate d'éthyle (100 mL) et une solution 1M de sel de Rochelle (50 mL) est ajoutée et agitée pour 12 heures. Le mélange biphasique est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x 100 mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec du $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ sat., séchées avec MgSO_4 anh., filtrées et évaporées. Une purification par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle / hexanes) procure l'alcool **187** 1.48 g (53%) sous forme d'une huile incolore. R_f 0.69 (40% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 323 K) δ 4.44 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H, CHN), 3.77 (m, 2H, CH_2OH), 3.18 (dd, $J = 12.2, 6.0$ Hz, 1H, CH_aS), 2.85 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_bS), 2.45 (bs, 1H, OH), 1.76 (s, 3H, CH_3), 1.74 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 323 K) δ 153.38 ($\text{C}=\text{O}$), 80.76 (C_q), 65.78 (CH), 64.18 (CH_2O), 30.08 (CH_3), 29.75 (CH_2S), 29.27 (CH_3), 28.48 (3 CH_3); SMHR calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 248.1320, trouvé 248.1315.

(4R)-3-(tert-Butyl)-4-éthyl-2,2-diméthyl-1,3-thiazolidine-3,4-dicarboxylate (188).

À une solution de cystéinate d'éthyle (3.60 g, 19.4 mmol) dans le MeOH (30 mL) est ajoutée de la triéthylamine (3 mL) et du Boc_2O (8.46 g, 38.8 mmol) à 0°C et le mélange est agité 5 heures. La réaction est arrêtée par l'ajout d'eau, extraite avec de l'éther (3x 50 mL), lavé avec $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 10%, $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq})}$ sat., $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ sat., séchée avec MgSO_4 anh., filtrée et évaporée. Le produit désiré 6.76 g (99%) obtenu sous forme d'un solide blanc huileux est utilisé tel quel pour la prochaine réaction. R_f 0.80 (20% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D +24.4^\circ$ (c, 1.00, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.37 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.25 (dd, $J = 14.4, 4.5$ Hz, 2H, CH_2S), 2.96 (bs, 1H), 1.46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.42 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.42 ($\text{C}=\text{O}$), 168.32 ($\text{C}=\text{O}$), 154.99 (C_q), 85.32 (C_q), 79.87 (C_q), 61.70 (OCH_2), 53.32 (CH), 33.05 (CH_2S), 28.21 (3 CH_3), 28.04 (3 CH_3), 14.03 (CH_3); IR (film) 3430, 2995, 1710, 1500,

1370, 1215, 1130 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 350.1637, trouvé 350.1645. Anal. Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$: C, 51.56; H, 7.79; N, 4.01; S, 9.18. Trouvée: C, 51.41; H, 8.17; N, 4.30; S, 9.30.

(4*R*)-3-(*tert*-Butyl)-4-hydroxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-thiazolidine-3-carboxylate (189).

À une solution de l'ester **188** (85 mg, 0.24 mmol) dans l'éther (3 mL) est ajouté du LiBH_4 2.0 M / THF (365 μL , 0.73 mmol) à -10°C et le mélange résultant est agité pendant 12 heures. La réaction est arrêtée par ajout d'eau, extraite avec de l'éther (3x 10 mL) et les phases organiques réunies sont lavées avec du $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ sat., du $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ sat., séchées avec MgSO_4 anh., filtrées et évaporées. L'alcool **189** 72 mg (99%) est obtenu sous forme d'une huile incolore après une purification par chromatographie sur gel de silice (20% acétate d'éthyle / hexanes). R_f 0.20 (20% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D^{25} +4.60^\circ$ (c, 1.87, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.17 (bs, 1H), 3.69 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.54 (m, 1H), 3.08 (bs, 1H), 2.97 (m, 2H, CH_2S), 1.47 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.41 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.94 ($\text{C}=\text{O}$), 155.53 ($\text{C}=\text{O}$), 85.76 (C_q), 79.61 (C_q), 62.28 (CH_2O), 52.54 (CH), 30.85 (CH_2S), 28.26 (3 CH_3), 28.03 (3 CH_3); IR (film) 3395, 2980, 2935, 1710, 1700, 1515, 1395, 1360, 1130 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 308.1525, trouvé 308.1532. Anal. Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$: C, 50.79; H, 8.20; N, 4.56; S, 10.43. Trouvée: C, 50.78; H, 8.38; N, 4.63; S, 10.21.

(4*R*)-3-(*tert*-Butyl)-4-formyl-2,2-diméthyl-1,3-thiazolidine-3-carboxylate (190).

À une solution de l'alcool précédent **189** (160 mg, 0.53 mmol) dans le CH_2Cl_2 (4 mL) est introduit le périodinanane de Dess-Martin (250 mg, 0.59 mmol) à température ambiante et le mélange est agité jusqu'à l'apparition d'une solution

trouble. Une confirmation par CCM indique que tout l'alcool a réagi et la réaction est alors arrêtée par l'ajout d'une solution de 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq})$ et de $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ sat. (5 mL:5 mL), extraite avec de l'éther (3x 10 mL) et les phases organiques combinées sont ensuite lavées successivement avec de l'eau puis du $\text{NaCl}(\text{aq})$ sat. La phase étherée est séchée sur MgSO_4 anh., filtrée et évaporée. L'aldéhyde **190** 160 mg (99%) obtenu sous forme d'une huile incolore est utilisé tel quel pour la prochaine réaction car l'aldéhyde épimérise sur le gel de silice. R_f 0.69 (30% acétate d'éthyle / hexanes); $[\alpha]_D +23.5^\circ$ (c, 1.00, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (s, 1H, CHO), 5.49 (bs, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.29 (m, 2H, CH_2S), 1.47 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 197.50 (HC=O), 168.71 (C=O), 155.26 (C=O), 85.79 (Cq), 80.31 (Cq), 59.75 (CH), 30.24 (CH_2S), 28.19 (3 CH_3), 28.04 (3 CH_3); IR (film) 3390, 2830, 1715, 1700, 1505, 1370, 1130 cm^{-1} ; SMHR calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$ (M+H)⁺ 306.1364, trouvé 306.1375. Anal. Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$: C, 51.13; H, 7.59; N, 4.59; S, 10.50. Trouvée: C, 51.13; H, 7.81; N, 4.69; S, 10.24.

2-[(4E,6E,10R)-1-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-10-méthoxy-7-méthyl-4,6,12-tridécatrènyl]sulfonyl-1,3-benzothiazole (197).

R_f 0.45 (20% acétate d'éthyle / toluène); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH), 8.00 (m, 2H, CH), 7.60 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 2H, 2 CH), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH), 7.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH), 7.16 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H, CH), 6.23 (m, 1H, CH_b), 5.80 (m, 2H, 2 CH_{dc}), 5.48 (m, 1H, CH_a), 5.26 (m, 1H, CHS), 5.10 (m, 2H, CH_{2e}), 3.75 (m, 2H, CH_2), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.20 (quint, $J = 5.8$ Hz, 1H, OCH), 2.70 (m, 2H, CH_2), 2.40-2.00 (m, 6H, 3 CH_2), 1.72 (s, 3H, CH_3); SMHR calculé pour $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$ (M+H)⁺ 553.1653, trouvé 553.1677.

Assignation des protons alcéniques de gauche à droite (e-d-c-b-a- CH_2R)

(1R,2S)-N1,2-Diméthylcyclopropane-1-carboxamide (203)

À une solution de l'acide **118** (1.08 g, 10.8 mmol) dans le CH₂Cl₂ (10 mL) est introduit une goutte de DMF suivi par l'addition lente de chlorure d'oxalyle (1.05 mL, 11.9 mmol) à -10°C sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante puis refroidi à -10°C pour permettre l'addition lente de la méthylamine 3M / CH₂Cl₂ (18 mL, 54.0 mmol). La réaction est arrêtée après 2 heures par ajout de HCl_(aq) 10%, suivi d'une extraction avec le CH₂Cl₂ (3x 30 mL). Les phases organiques sont alors lavées avec du NaHCO_{3(aq)} sat. (25 mL) et du NaCl_(aq) sat. (25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ anh., filtrée et évaporée. L'amide **203** est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% acétate d'éthyle / hexanes) pour procurer 600 mg (50%) d'une huile visqueuse blanchâtre. Il faut noter que le produit est volatil, d'où le faible rendement. *R_f* 0.35 (60% acétate d'éthyle / hexanes); [α]_D +6.00° (c, 1.00, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (bs, 1H), 2.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H, NCH₃), 1.44 (m, 1H, CHCO), 1.06 (d, *J* = 2 Hz, 3H, CH₃), 1.05 (m, 1H, CH_{cyclo}), 0.78 (m, 2H, CH_{cyclo}); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.40 (C=O), 26.14 (CH₃), 20.14 (CH), 14.30 (CH), 12.02 (CH₂), 11.96 (CH₃); IR (film) 3315, 3075, 3005, 2880, 1650, 1560, 1395, 1250, 1160, 1080 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₆H₁₂NO (M+H)⁺ 114.0922, trouvé 114.0919. Anal. Calculée pour C₆H₁₁NO: C, 63.68; H, 9.80; N, 12.38. Trouvée: C, 63.58; H, 10.18; N, 12.02

(4R)-2-[(1R,2S)-2-Méthylcyclopropyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylate d'éthyle (204).

À une solution de l'amide **203** (50 mg, 0.44 mmol) dans le CH₂Cl₂ (2 mL) à -40°C sous argon est ajoutée de la pyridine (105 µL, 1.32 mmol). La réaction est agitée à -40°C pour 10 minutes et l'anhydride triflique fraîchement distillé (100 µL, 0.57 mmol) est ajouté le long de la paroi du ballon. On laisse ensuite le mélange réactionnel réchauffer jusqu'à 0°C (environ 2 heures) puis on conserve cette température pour 3 heures supplémentaires. Le réaction est refroidie à -30°C puis l'hydrochlorure du cystéinate d'éthyle (125 mg, 0.66 mmol), préalablement séchée avec P₂O₅ sous vide, est ajouté directement dans la réaction via septum, suivi de pyridine (105 µL, 1.32 mmol). Le mélange réactionnel est agité 45 minutes puis filtré sur une petite colonne de silice et lavé avec de l'éther. La thiazoline brute 85 mg (90%) est obtenue sous forme d'huile incolore dans un mélange 1:1 de régioisomères **204:205**. R_f 0.50 (30% acétate d'éthyle / hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHN), 4.22 (m, 4H, CH₂O), 4.04 (dd, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.6, 1.7 Hz, 2H, CH₂O), 3.40 (dd, *J* = 10.4, 7.4 Hz, 1H, CH), 2.99 (dd, *J* = 10.4, 9.0 Hz, 1H, CH), 2.52 (bs, 1H, CH), 1.85 (m, 1H, CH), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.27 (td, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 6H, 3 CH₂), 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.02 (m, 1H, CH), 0.94 (m, 1H, CH); RMN ¹³C DEPT (100 MHz, CDCl₃) δ 77.73 (CH), 64.34 (CH), 61.45 (CH₂O), 40.17 (CH₂), 35.60 (CH₂), 32.51 (CH), 30.29 (CH), 19.74 (CH), 15.54 (CH), 14.23 (CH₂), 14.03 (CH₃), 12.34 (CH₃); IR (film) 3005, 2980, 2930, 1730, 1625, 1445, 1370, 1335, 1225, 1185, 1075 cm⁻¹; SMHR calculé pour C₁₀H₁₆NO₂S (M+H)⁺ 214.0902, trouvé 214.0898. Anal. calculée pour C₁₀H₁₅NO₂S: C, 56.31; H, 7.09; N, 6.57; S, 15.03. Trouvée: C, 56.37; H, 7.36; N, 6.40; S, 14.33.

Notes et Références

1. Isolement: (a) Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagle, D.G.; Hamel, E.; Blokhin, A.; Slate, D.L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243.
2. (a) Akaji, K.; Kiso, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10685-10694. (b) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Synlett* **1997**, 1-10. (c) Boyce, R.J.; Mulqueen, G.C.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **1995**, *35*, 7321-7330. (d) Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7224-7229. (e) Boyce, R.J.; Mulqueen, G.C.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *34*, 5705-5708. (f) Ehrler, J.; Farooq, S. *Synlett* **1994**, 702-704. (g) Parsons, T.L.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4733-4734. (h) Jansen, R.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Jurkiewicz, E.; Hunsmann, G.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 357-359.
3. (a) Fukuyama, T.; Lianhong, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8449-8450. (b) Parsons, R.L.; Heathcock, C.H. *Synlett*, **1996**, 1168-1170. (c) Carmeli, S.; Moore, R.E.; Patterson, G.M.L.; Corbett, T.H.; Valeriote, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8195-8197.
4. (a) Carmeli, S.; Moore, R.E.; Patterson, G.M.L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2593-2596. (b) Walker, M.A.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5566-5568. (c) Pattenden, G.; Thom, S.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1629-1636. (d) Akaji, K.; Kuriyama, N.; Kiso, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3350-3357.
5. Isolement: (a) Zampella, A.; D'Auria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11085-11088. Voir aussi: (b) Zampella, A.; Dauria, M. V.; Minale, L.; Debitus, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3243-3248.
6. Isolement: (a) Matsuo, A.; Nozaki, H.; Nakayama, M.; Kushi, Y.; Hayashi, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 174-175. Synthèse: (b) Charette, A. B.; Juteau, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16277-16286. (c) Fukuyama, Y.; Hirono, M.; Kodama, M. *Chem. Lett.* **1992**, 167-170. (d) Takahashi, T.; Yamashita, Y.; Doi, Y.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*,

-
- 4273-4275. (e) Shirahama, H.; Hayano, K.; Kanemoto, Y.; Misumi, S.; Ohtsuka, T.; Hashiba, N.; Furusaki, A.; Murata, S.; Noyori, R.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4835-4838. (f) Sattar, A.; Forrester, J.; Moir, M.; Roberts, J. S.; Parker, W. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1403-1406.
7. Isolement: (a) Kuo, M. S.; Zielinski, R. J.; Cialdella, J. I.; Marschke, C. K.; Dupuis, M. J.; Li, G. P.; Kloosterman, D. A.; Spilman, C. H.; Marshall, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10629-10634. Synthèses totales. (b) Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7863-7864. (c) Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327-10328. Approche vers la synthèse totale. (d) McDonald, W. S.; Verbicky, C. A.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1215-1222.
8. (a) Kaneko, T.; Shiba, T.; Hirotsu, Y. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2945-2949. (b) Baganz, H.; Domaschke, L. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1842-1843. (c) Wipf, P.; Miller, C.P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267-6270. (d) Galéotti, N.; Montagne, C.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807-2810. (e) Barrett, G.C.; Khokhar, A.R. *J. Chem. Soc.*, **1969**, 1117-1119. (f) Busacca, C.A.; Dong, Y.; Spinelli, E.M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2935-2938.
9. Roger, R.; Nielsen, D.G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 179-211. (b) Sosnovsky, G.; Schneider, P. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1313-1318. (c) Cook, A.H.; Elvidge, J.A.; Graham, A.R.; Harris, G. *J. Chem. Soc.* **1949**, 3220-3227. (d) Cook, A.H. *Quarterly Revs.* **1948**, *2*, 203-259.
10. Meerwein, H.; Laasch, P.; Mersch, R.; Spille, J. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 209.
11. Trost, B.M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*, **1999**, vol. 6, chap 2.7, p.495-599.
12. Heathcock, C.H.; Walker, M.A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5566-5568.
13. (a) Burgess, E.M.; Atkins, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744. (b) Wipf, P.; Miller, C.P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907-910. (c) Wipf, P.;

-
- Miller, C.P.; Venkatraman, S.; Fritch, P.C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6395-6398. (d) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4659-4662. (e) Wipf, P.; Hayes, G.B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6987-6998.
14. (a) Clausen, K.; Lawesson, S-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1979**, *88*, 6975-6988. (b) Clausen, K.; Lawesson, S-O. *Nouv. J. Chim.* **1980**, *4*, 43-46. (c) Cava, M.P.; Levinson, M.I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061-5087. (d) Nishio, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *34*, 6113-6116.
15. Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556
16. (a) Elliott, D.F. *J. Chem. Soc.* **1949**, 589-594. (b) Elliott, D.F. *J. Chem. Soc.* **1950**, 62-68.
17. Wipf, P.; Fritch, P.C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *30*, 5397-5400.
18. (a) Chua, P. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998. (b) Charette, A.B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909. (c) Charette, A.B.; Chua, P.; Berthelette, C. *J. Org. Chem.* manuscript en préparation.
19. Charette, A.B.; Chua, P. *Synlett*, **1998**, *2*, 163-165.
20. Charette, A.B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499-8502
21. Charette, A.B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245-248.
22. (a) Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Taleb-Saharaoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 879. (b) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Bruno, C.; Giorgianni, P.; Guerrini, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8480. (c) Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Synlett* **1991**, 816. (b) Sisti, N. J.; Zeller, E.; Grierson, D. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2093. (d) Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, 767.
23. La réaction a été effectuée dans le chloroforme deutéré directement dans le ballon réactionnel et un aliquot de la solution (~0.1 mL) a été prélevé à l'aide d'une pipette anhydre à différents temps de réaction et introduit dans un tube RMN contenant déjà environ 0.5 mL de solvant deutéré. Le spectre RMN est ensuite pris rapidement avec 16 accumulations dans les conditions standards. La formation de l'intermédiaire directement dans le

-
- tube RMN a également été réalisée mais les conversions étaient plus faibles possiblement par manque d'agitation réelle.
24. L'intermédiaire réactionnel a été préalablement formé dans un ballon puis transféré dans un tube RMN anhydre à basse température (-10°C) avant d'être introduit dans la sonde de l'appareil RMN refroidie à -5°C. Ensuite, un temps d'attente de 30 minutes a été nécessaire pour permettre une certaine stabilisation du système puis l'expérience proprement dite a été réalisée. Le temps de mélange a été fixé à 1 seconde et l'acquisition a duré 4 heures. Le traitement informatique fut réalisé sans qu'aucune modification du FID ne soit faite. On obtient ainsi un spectre NOESY réel représentant bien le système étudié.
 25. La même expérience a été répétée en utilisant cette fois-ci un temps de mélange beaucoup plus court, soit de 0.5 sec. Ce paramètre fait partie du déroulement normal de l'expérience de NOESY et fut modifié avant le début de l'expérience.
 26. C'est un appareil permettant la prise de spectre infrarouge en solution directement dans la réaction à différents temps déterminés.
 27. L'addition inverse consiste à ajouter de l'anhydride triflique lentement à basse température directement à l'amide dissout dans le DCM sans la présence de pyridine. Cette méthode est cependant moins douce puisque nous formons une quantité appréciable d'acide triflique qui peut venir influencer la stabilité de certains composés.
 28. Les études préliminaires ont été effectuées par Peter Chua lors de la formation d'esters à partir d'amides. Voir Chua, P. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998.
 29. Les conditions employées par Peter Chua consistaient à la réaction entre 1 équivalent d'amide pour 3 équivalents de pyridine et de 1.3 équivalents de Tf₂O. Il s'est avéré par la suite que l'emploi de 1.0 équivalent de Tf₂O suffisait pour conduire au produit désiré dans des rendements identiques.
 30. Chua, P. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998.

-
31. (a) Weinreb, S.M.; Lipton, M.; Basha, A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171.
(b) Weinreb, S.M.; Levin, J.L.; Turos, E. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 989.
(c) Weinreb, S.M.; Lipton, M.; Basha, A. *Organic Synthesis* **1988**, Coll. Vol. VI, 492.
32. Spectre RMN fluor, 1 seul pic suite au dérivé Mosher et 1 seul pic par GC avec une colonne chirale cyclodex B. Aucune séparation par HPLC avec les colonnes chirales OJ et Pirkle n'a été possible.
33. HMBC (Heteronuclear Multiple Bonds Correlation) Expérience utilisée pour relier un proton avec le carbone non directement lié. Ainsi, cette expérience nous donne le 2^o carbone voisin sur lequel le proton est attaché permettant alors de connecter les différentes parties d'une molécule.
34. La sérine protégée a été obtenue en 4 étapes dans un rendement avoisinant les 50% à partir de la sérine. La séquence réactionnelle fait intervenir dans l'ordre : la formation de l'acétonide, suivi d'une protection avec le Boc₂O, l'estérification avec le CH₂N₂ et finalement la transformation en amide par la méthodologie de Weinreb.
35. (a) Ramberg, L.; Bäcklund, B. *Arkiv. Kemi. Mineral. Geol.* **1940**, 13A, 27.
(b) Paquette, L.A. *Accounts Chem. Res.* **1968**, 1, 209. (c) Bordwell, F.G. *Accounts Chem. Res.* **1970**, 3, 281.
36. (a) Thyagarajan, B.S. *Mech. React. Sulfur. Compounds* **1969**, 4, 115. (b) Gresser, M. *Ibid* **1969**, 4, 29. (c) Field, L. *Synthesis* **1972**, 101.
37. Julia, M.; Paris, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836. (b) Julia, M. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 57, 763-768. (c) Trost, B.M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 107-124. (d) Kocienski, P.J. *Phosphorus and Sulfur* **1995**, 24, 97-127.
38. (a) Julia, S.A.; Baudin, J.B.; Hareau, G.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 9, 1175-1178. (b) Julia, S.A.; Baudin, J.B.; Hareau, G.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336-357. (c) *ibid* **1993**, 58, 856-878.
39. Blacklock, T.J.; Sohar, P.; Butcher, J.W.; Lamanec, T.; Grabowski, E.J.J.

-
- J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1672-1679.
40. Miyauchi, H.; Ohashi, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3591-3598.
 41. (a) Chen, J.; Dixon, B.R.; Dumas, J.; Brittelli, D. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 9195-9199. (b) Voir également les références citées dans ce papier.
 42. Lacombe, P. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1996. Voir le schéma 43, p.53 ainsi que la section 3.6.1 du présent mémoire, p.69.
 43. (a) Par exemple, un couplage au palladium requiert la formation d'un précurseur (I, BOR₂, SnR₃) possédant une géométrie *cis*. La réduction d'un alcyne allylique correspondant peut conduire à la formation de 2 paires d'alcènes. (b) L'emploi d'un réactif de Wittig ou de la réaction de Julia sur un aldéhyde α,β -insaturé n'a pas permis d'obtenir de grandes sélectivités. Voir Lacombe, P. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1996. Voir les schémas 32, 33, 35 (réactif de Wittig) et 37, 38, 39 (Julia).
 44. Lebel, H. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1997, tableaux 33 et 34, p.160-161,
 45. (a) Charette, AB; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 10327. (b) Lebel, H. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1997, section 4.6.2, p.116.
 46. Lebel, H. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1997, p.130.
 47. Zimmerman, H; Traxler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
 48. Herboxidiène A: Kocienski, P.J.; Smith, N.D.; Street, S.D.A. *Synthesis*, **1996**, 652-666.
 49. Metternich, R.; Sedrani, R.; Denni, D.; Thai, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9632-9639.
 50. Lebel, H. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1997, p.161
 51. Phényltétrazole (PT) Kocienski, P.J.; Blakemore, P.R.; Cole, W.J.; Morley, A. *SYNLETT*, **1998**, 26-28.
 52. Les rendements obtenus pour la formation des thioéthers ne sont pas optimisés.
 53. Marque de commerce de Du Pont pour le mélange ternaire de

-
- hydrogénéopersulfate de potassium, de bisulfate de potassium et de sulfate de potassium. Voir références : (a) Bloch, R.; Abecassis, J.; Hassan, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1544. (b) Oxone modifié : Trost, B.M. ; Braslau, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 532-537.
54. Acide *mé*ta-chloroperbenzoïque 57 à 86% disponible chez Aldrich.
55. (a) Schultz, H.S.; Freyermuth, H.B.; Buc, S.R. *J. Org. Chem.* **1963**, 1140-1142. (b) Blacklock, T.J.; Sohar, P.; Butcher, J.W. ; Lamanec, T.; Grabowski, E.J.J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3907-3913. (c) Giam, C.S. ; Kikukawa, K. ; Trujillo, D.A. *Org. Prep. Proc. Int.* **1981**, *13*, 137-140.
56. (a) Noyori, R.; Sato, K.; Aoki, M.; Takagi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12386-12387. (b) Noyori, R.; Sato, K.; Aoki, M.; Takagi, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7549-7552.
57. (a) Kocienski, P.J.; Blackmore, P.R.; Cole, W.J.; Morley, A. *Synlet*, **1998**, 26-28. (b) Kocienski, P.J.; Blackmore, P.R.; Marzcek, S.; Wicha, J. *Synthesis*, **1999**, 1209-1215.
58. Le produit a été distillé sous vide avant son utilisation
59. LiHMDS 1M / Hexanes; NaHMDS 1M / THF; KHMDS 0.5M / Toluène.
60. Voir Lacombe, P. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1996, schéma 43, p.53.
61. Rendement quantitatif pour ces deux étapes
62. Les rendements obtenus pour la formation des thioéthers ne sont pas optimisés.
63. White, J.D.; Falck, J.R.; Gerwick, W.H.; *Molecular Pharmacology*, **1998**, *53*, 62.
64. (a) Gerwick, W.H.; White, J.D.; Kim, T.S.; Nambu, M.; Nagle, D.G. ; Robin, S.G. ; Yoo, H.D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *8*, 1189-1192. (b) White, J.D.; Kim, T.S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5612-5613.
65. Aubé, J.; Hoemann, M.Z.; Agrios, K.A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 953.
66. Kobayashi, S.; Ito, H.; Imai, N.; Takao, K.-I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1799-1800.

-
67. Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556.
68. (a) Iwasaki, S.; Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4397-4400. (b) Iwasaki, S.; Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14543-14562. (c) Iwasaki, S.; Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13327-13338. (d) Iwasaki, S.; Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5765-5768.
69. Falck, J.R.; Lai, J.-Y.; Yu, J.; Mekonnen, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7167-7170.
70. Pattenden, G.; Tao, Y.; Muir, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2861.
71. Voir référence 49 b
72. Brown, H.C.; Racherla, U.S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.
73. Swern, D.; Mancuso, A.J.; Huang, S.L. *J. Org. Chem.* **1978**, *12*, 2480-2482
74. Negishi, E.I.; Van Horn, D.E.; King, A.O.; Okukado, N. *Synthesis* **1979**, 501
75. Suzuki, A.; Miyaura, N. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 130.
76. Garner, P.; Park, J.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.
77. (a) Charette, AB.; Lebel, H. *Org. Syn.* **1999**, *76*, 86. (b) Charette, AB.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *46*, 11943. (c) Charette, AB.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *4*, 1081. (d) Charette, AB.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *6*, 2651.
78. Voir la référence 77
79. Voir la référence 65
80. Schwartz, J.; Labinger, J.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.
81. Stille, J.K.; Scott, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.
82. Voir la référence 77
83. Iwasaki, S.; Nishikawa, A.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Hashimoto, Y. *Bio & Med. Chem. Lett.* **1997**, *20*, 2657-2660.
84. Saito, S.; Narahara, O.; Ishikawa, T.; Asahara, M.; Moriwake, T.; Gawronski, J.; Kazmierczak, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6292-6302.
85. Hafner, A.; Duthaler, R.O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.;

-
- Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.
86. Breen, A.P.; Murphy, J.A.; Patterson, C.W.; Wooster, N.F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10643-10654.
87. Falck, J.R.; Lai, J.Y.; Yu, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5691-5694.
88. Voir la référence 77
89. Keck, G.E.; Tarbet, K.H.; Geraci, L.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467.
90. Voir la référence 77
91. Voir la référence 69
92. Negishi, E.; Rand, C.L.; Van Horn, D.E.; Moore, M.W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093-4096.
93. Rapoport, H.; Shalaby, M.A.; Grote, C.W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045.
94. Voir la référence 77
95. Lacombe, P. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1996. Voir les différents essais effectués et les approches à la synthèse de la chaîne latérale.
96. Voir la référence 77
97. Chua, P. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998.
98. Voir la référence 77
99. Voir la référence 89
100. Lacombe, P. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1996.
101. (a) Sharpless, B.K.; Park, C.Y.; Xu, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2495.
(b) Sharpless, B.K.; VanNieuwenhze, M.S.; Kolb, H.C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
102. Malaprade, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1928**, *43*, 683.
103. Pour une revue récente sur les allylations énantiosélectives, voir Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
104. Corey, E.J.; Yu, C.M.; Kim, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495.
105. Tagliavini, E.; Costa, A.L.; Piazza, M.G.; Trombini, C.; Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001.
106. Mosher, H.S.; Dale, J.A.; Dull, D.L. *J. Org. Chem.* **1969**, *9*, 2543-2549.

-
107. Pour une revue récente sur les effets non-linéaires, voir Kagan, H.B.; Girard, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922-2959.
 108. Lacombe, P. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1996, schéma 30, p.38.
 109. Ireland, R.E.; Thaisrivongs, S.; Dussault, P.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5768.
 110. Attenburrow, J.; Cameron, A.F.B.; Chapman, J.H.; Evans, R.M.; Jansen, A.B.; Walker, T. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094.
 111. Xiao, X.; Prestwich, G.D. *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 3125.
 112. Lebel, H. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1997, chap. 5.
 113. Lacombe, P. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 1996.
 114. Voir les références 51 et 53.
 115. Kemp, D.S.; Carey, R.I. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3640-3646.
 116. Une solution stock dans le dichlorométhane peut être préparée par la décomposition du Diazald (De Boer *Org. Syn. Coll. Vol. IV*, **1963**, 250). L'ajout de diazométhane s'est poursuivi jusqu'à persistance de la coloration jaune.
 117. Yoon, N.M.; Gyoung, Y.S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2443-2450.
 118. Hutchins, R.O.; Cistone, F. *Org. Prep. Proc. Int.* **1981**, *13*, 225-240.
 119. Voir la référence 58
 120. Ley, S.V.; Griffith, W.P. *Aldrichim. Acta* **1990**, *23*, 13-19
 121. (a) Semmelhack, M.F.; Schmid, C.R.; Cortés, D.A.; Chou, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374-3376. (b) Jurczak, J.; Gryko, D.; Kobrzycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6051-6064. (c) Rychnovsky, S.D.; Vaidyanathan, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 310-312.
 122. (a) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156. (b) Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277. (c) Ireland, R.E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899. (d) Schreiber, S.L.; Meyer, S.D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.
 123. Le periodinane de Dess-Martin fut synthétisé dans la laboratoire selon la

procédure standard et conservé dans le congélateur de la boîte à gants.

124. Les bases utilisées ont été LiHMDS, NaHMDS et KHMDS dans différents solvants tels le THF, le toluène, le CH₂Cl₂ à plusieurs températures (-78°C à 25°C). Le nombre d'équivalent de base a également été modifié tel que démontré au chapitre 2.
125. Julia, S.A.; Baudin, J.B.; Hareau, G.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1993**, *130*, 856-878, figure 4.
126. Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446.
127. Voir la référence 77
128. Sharpless, B.K.; Carlsen, P.H.; Katsuki, T.; Martin, V.S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3937.
129. Chua, P. Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1998.