

2m110 3087.5

Université de Montréal

Synthèse totale de trois produits naturels :
la curacine A, la curacine B et la cystothiazole A

Par
Patrick L. DeRoy

Département de chimie
Faculté des arts et sciences

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

Août 2003

© Patrick L. DeRoy, 2003



QD

3

U54

2013

V.037

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des arts et sciences

Ce mémoire intitulé :
Synthèse totale de trois produits naturels :
la curacine A, la curacine B et la cystothiazole A

Présenté par :
Patrick L. DeRoy

a été évalué par le jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur :	Richard Giasson	F.A.S.	Chimie
Directeur de recherche :	André B. Charette	F.A.S.	Chimie
Membre du jury :	Shawn Collins	F.A.S.	Chimie

Mémoire accepté le : _____

Sommaire

Le présent mémoire va présenter trois synthèses totales de produits naturels ayant des propriétés biologiques et pharmacologiques très intéressantes. La synthèse de ces produits nous a permis d'appliquer différentes méthodologies de synthèse développées dans nos laboratoires de recherche.

Dans un premier temps, nous allons synthétiser la curacine A qui est un agent antimittotique très puissant. La méthodologie d'activation électrophilique d'amide développée au sein de notre groupe va nous permettre d'obtenir l'unité thiazoline comprise dans la curacine A. L'unité cyclopropyle chirale de géométrie *cis*, présente aussi dans la curacine A, va être synthétisée *via* la méthodologie de cyclopropanation énantiosélective d'alcool allylique, développée une fois de plus dans nos laboratoires.

Dans un deuxième temps, nous allons synthétiser la curacine B qui possède un diène de géométrie *E,Z*. La stratégie de synthèse pour ce produit naturel sera la même que pour la curacine A vu que l'unique différence entre ces deux produits naturels est la géométrie du diène. Une méthodologie faisant appel à une modification de l'oléfination de S. Julia et Kocienski, qui permet d'obtenir un alcène *E* aussi bien qu'un diène *E,E*, a été développée au sein de notre groupe afin d'obtenir des bonnes sélectivités *E,Z*. Cette méthodologie va être utilisée pour construire le diène *E,Z* compris dans la curacine B.

Finalement, nous allons valoriser la méthodologie d'activation électrophilique d'amide en synthétisant la bithiazole comprise dans la cystothiazole A.

MOTS-CLÉS :

- Thiazoline
- Thiazole
- Cyclopropane
- Oléfination

Summary

This thesis will present three total syntheses of natural products possessing interesting biological and pharmaceutical properties. The syntheses of these products will allow us to apply various synthetic methodologies developed in our research laboratories.

The first natural product that will be synthesized is curacin A, which is a powerful antimitotic agent. The electrophilic amide activation developed in our group allowed the synthesis of the thiazoline unit of this product. The *cis* chiral cyclopropane unit, also present in curacin A, will be synthesized using the asymmetric cyclopropanation methodology of allylic alcohols also developed in our laboratories.

The second product that will be synthesized is curacin B, which possesses an *E,Z* diene. The strategy that will be used for the synthesis of this natural product will be the same as for curacin A given that the only difference between curacin A and B is the diene geometry. A modification of the S. Julia and Kocienski olefination, which allow the synthesis of an *E*-alkene as well as an *E,E*-diene or an *E,Z* diene, was also developed in our group. This methodology will be used for the construction of the *E,Z* diene in curacin B.

Finally, we will add further value to the electrophilic amide activation methodology with its application to the synthesis of the bithiazole subunit contained in cystothiazole A.

KEY WORDS:

- Thiazoline
- Thiazole
- Cyclopropane
- Olefination

Tables des matières

	Page
Sommaire	I
Summary	II
Table des matières	IV
Liste des figures.....	VII
Liste des tableaux.....	VII
Liste des schemas	VIII
Liste des abbreviations	X
Remerciements.....	XIII

CHAPITRE 1 *Introduction: Les thiazolines et les thiazoles dans les produits naturels*

1.1 Les thiazolines dans les produit naturels.....	1
1.2 Méthodes de synthèse de thiazoline	2
1.3 Formation de thiazolines via la méthode de Charette/Chua.....	9
1.4 Produits naturels contenant des thiazoles.....	11
1.5 Méthodes de synthèse de thiazoles	12
1.6 Objectif de recherché	14
1.7 Conclusion	15

CHAPITRE 2 *La curacine A*

2.1 Isolation et propriétés de la curacine A	16
2.2 Précédentes synthèses de la curacine A	17
2.2.1 Synthèse de White	17
2.2.2 Synthèse de Aubé	19
2.2.3 Synthèse de Kobayashi.....	20
2.2.4 Synthèse de Wipf	22
2.2.5 Synthèse de Iwasaki.....	23
2.2.6 Synthèse de Falk.....	25
2.2.7 Synthèse de Pattenden	27

2.3 Travaux antérieurs de notre groupe de recherché	28
2.4 Approche rétrosynthétique	29
2.5 Synthèse de l'aldéhyde prochiral	30
2.5.1 Approche initiale	30
2.5.2 Approche alternative	31
2.5.3 Nouvelle voie de synthèse	32
2.6 Formation de l'alcool chiral en C ₁₃	33
2.7 Synthèse du diène de la curacine A (<i>E,E</i>)	35
2.7.1 Oléfination de S. Julia	35
2.7.2 Synthèse de l'aldéhyde α , β -insaturée	37
2.7.3 Synthèse de la benzothiazolyl sulfone	40
2.7.4 Synthèse du diène de la curacine A	41
2.8 Formation de l'alcène Z via l'oléfination de Wittig	41
2.8.1 Synthèse du sel de phosphonium	42
2.8.2 Synthèse de l'aldéhyde dérivé de la cystéine	43
2.8.3 Oléfination de Wittig	44
2.9 Formation de la thiazoline de la curacine A	45
2.9.1 Formation de l'aminothiols	45
2.9.2 Synthèse du cyclopropyl-amide par la cyclopropanation de Charette/Juteau	46
2.9.3 Couplage final	49
2.10 Conclusion	50

CHAPITRE 3 *Synthèse totale de la curacine B*

3.1 Isolation et propriétés de la curacine B	52
3.2 Approche rétrosynthétique	53
3.3 Oléfination de Julia/Kocienski (modification de Charette)	53
3.4 Synthèse de la sulfone	55
3.5 Formation du diène (<i>E,Z</i>) de la curacine B	55
3.6 Oléfination de Wittig	57
3.7 Formation de la thiazoline de la curacine B	58

3.7.1 Optimisation des conditions de formation de l'aminothiols	58
3.7.2 Couplage final.....	61
3.8 Conclusion	61
CHAPITRE 4 <i>Synthèse totale de la cystothiazole A</i>	62
4.1 Isolation et propriétés de la cystothiazole A	63
4.2 Précédentes synthèses de la cystothiazole A	63
4.2.1 Synthèse de Williams	65
4.2.2 Synthèse de Akita et Yamamoto	66
4.3 Approche rétrosynthétique	67
4.4 Synthèse du synthon n° 1	67
4.4.1 Aldol d'Evans.....	68
4.4.2 Synthèse de l'aldéhyde (186)	70
4.4.3 Conclusion.....	72
4.5 Synthèse du synthon n° 2	72
4.5.1 Synthèse de la bis(thiazole) via la méthode de Charette.....	72
4.5.2 Synthèse du sel de phosphonium (196)	73
4.6 Couplage final	75
4.7 Conclusion	78
Partie expérimentale	79
Bibliographie	141

Liste des figures

Figure 1 Exemple de composés naturels qui possèdent l'unité thiazoline	1
Figure 2 Exemple de composés naturels qui possèdent l'unité thiazole	11
Figure 3 Structure de la curacine A et de la colchicine	16
Figure 4 Ligands et catalyseurs chiraux pour la cyclopropanation.....	47
Figure 5 Structure de la curacine B.....	52
Figure 6 Structure de la cystothiazole A et de la myxothiazole A	62

Liste des tableaux

Tableau 1 Oxydation de l'alcool allylique.....	39
Tableau 2 Optimisation de la réaction d'oléfination	56
Tableau 3 Optimisation des conditions de déprotection de l'aminothiols.....	60
Tableau 4 Condition d'oléfination de Wittig	75

Liste des schémas

Schéma 1 Biosynthèse des thiazolines.....	2
Schéma 2 Voies donnant accès aux thiazolines.....	3
Schéma 3 Étendue de la méthodologie d'interconversion de groupements.....	10
Schéma 4 Biosynthèse de thiazole	12
Schéma 5 Voie de synthèse utilisé par White	18
Schéma 6 Voie de synthèse utilisée par Aubé.....	19
Schéma 7 Voie de synthèse de Kobayashi	21
Schéma 8 Voie de synthèse de Wipf	23
Schéma 9 Voie de synthèse de Iwazaki	24
Schéma 10 Voie de synthèse de Falk.....	26
Schéma 11 Voie de synthèse de Pattenden	27
Schéma 12 Stratégie de synthèse de la curacine A	29
Schéma 13 Synthèse initiale de l'aldéhyde prochiral	31
Schéma 14 Synthèse alternative de l'aldéhyde prochiral 110	32
Schéma 15 Voie de synthèse de l'aldéhyde prochiral 114	33
Schéma 16 Modèle d'état de transition ouvert proposé pour la formation	37
Schéma 17 Formation de l'aldéhyde α,β -insaturée 120	38
Schéma 18 Synthèse de l'alkyle sulfone	40
Schéma 19 Synthèse du sel de phosphonium 128	42
Schéma 20 Synthèse de l'aldéhyde 133a	44
Schéma 21 Formation d'aminothiols	46
Schéma 22 Synthèse du cyclopropyle amide	48
Schéma 23 Approche rétrosynthétique de la curacine B	53
Schéma 24 Modèle d'état de transition de type Zimmerman-Traxler proposé	54
Schéma 25 Synthèse de la sulfone	55
Schéma 26 Synthèse du sel de phosphonium 151	57
Schéma 27 Voie de synthèse de Williams.....	64
Schéma 28 Voie de synthèse de Akita et de Yamamoto	66

Schéma 29 Approche rétrosynthétique pour la cystothiazole A	67
Schéma 30 Synthèse de l'acétal de thiocétène	69
Schéma 31 Hydrogénation/Oxydation du dérivé benzyle 184	72
Schéma 32 Synthèse de la première thiazole.....	73
Schéma 33 Formation de la deuxième thiazole de la cystothiazole A.....	74
Schéma 34 Formation du sel de phosphonium 196	74

Liste des abréviations

[α] _D	rotation optique raie D du sodium
Å	Angström
acét.	Acétonide
anal.	analyse élémentaire
anh.	Anhydre
aq	aqueuse
atm.	atmosphère
Bn	benzyle
br.	« broad »
Bt	benzothiazole
C	concentration en g/100mL
°C	degré celsius
CAM	molybdate d'ammonium cérique
CI	« chemical ionization »
CCM	chromatographie sur couche mince
conv.	conversion
cyclo	cyclopropane
δ	déplacement chimique
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
dd	doublet de doublet
dq	doublet de quadruplet
dt	doublet de triplet
DMAP	diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DTBMP	2,6-di <i>tert</i> butyl-4-méthylpyridine
ee	excès énantiomérique

EI	« Electronic impact »
équiv.	équivalent
Et	éthyle
FAB.....	« Fast Atom Bombardment »
FMN.....	« flavin mononucleotide »
g.....	gramme
HMPA	hexaméthylphosphoramidate
HPLC	chromatographie en phase liquide haute performance
HRMS	spectre de masse haute résolution
IBX.....	« <i>o</i> -iodoxybenzoic acid»
ID	« Internal diameter »
IR	infrarouge
J.....	constante de couplage
KHMDS.....	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA.....	diisopropylamidure de lithium
LRMS.....	spectre de masse basse résolution
lit.	littérature
m.....	multiplet
M.....	Molaire
<i>m</i> -CPBA.....	acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me.....	Méthyle
mg.....	milligramme
MHz	mégahertz
mL.....	millilitre
mmHg	millimètre de mercure
mmol.....	millimole
μL.....	microlitre
Ms	méthanesulfonyle
MS	« moléculaire sieves »
NADH.....	« nicotinamide adenine dinucleotide »
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine

p. é.....	point d'ébullition
p. f.....	point de fusion
ppm.....	partie par million
pyr.....	pyridyl
q.....	quadruplet
quint.....	quintuplet
Rend.	Rendement
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN.....	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé
sept.....	septuplet
t.....	triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
td.....	triplet de doublet
TPAP	peruthenate de tetrapropylammonium
TFA	acide trifluoroacétique
T.....	température
Tf.....	trifluorométhanesulfonique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyl
UV.....	ultraviolet

Remerciements

J'aimerais tout d'abord exprimer ma gratitude à mon directeur de recherche, le professeur André B. Charette. J'aimerais le remercier de m'avoir accepté dans son groupe de recherche et de m'avoir permis de travailler sur des projets de synthèse totale. Merci aussi de m'avoir fourni tous les outils essentiels qui m'ont permis de me réaliser en tant que chimiste.

J'aimerais aussi remercier tous les membres du groupe que j'ai eu la chance de connaître au cours des deux dernières années. Je les remercie tous d'avoir créé une atmosphère de travail chaleureuse ainsi que d'avoir maintenu de bons échanges scientifiques. Je voudrais particulièrement remercier les gens du lab B, tout particulièrement Ryan Wurz pour les nombreuses discussions scientifiques de qualité ainsi que pour l'aide qu'il a su m'apporter avec générosité pour corriger mon anglais. Je voudrais remercier aussi Alexandre Larivée qui a su m'encourager et m'aider dans les moments difficiles. De plus, j'aimerais remercier Barbara pour l'énorme disponibilité ainsi que les services offerts. Je remercie aussi Marie d'avoir pris le temps de faire la relecture de ce mémoire.

J'aimerais également remercier Dr. Minh Tan, Sylvie Bilodeau et Robert Mayer du laboratoire de résonance magnétique nucléaire pour leur disponibilité et leur aide dans l'exécution des expériences à base température. J'aimerais aussi remercier les gens de l'atelier mécanique et électronique, de l'analyse élémentaire et du Centre de spectroscopie de masse.

Finalement, j'aimerais accorder un très gros MERCI à mon père Normand, ma mère Alexina, mon frère Karl et ma soeur Édith de m'avoir encouragé et aidé à surmonter différents obstacles tout au long de mes études. Je ne peux passer sous silence l'énergie constante et l'Amour dont ma petite fille Juliane a su m'apporter.

Chapitre 1

Introduction: Les thiazolines et les thiazoles dans les produits naturels

1.1 Les thiazolines dans les produits naturels

Dans la nature, nous retrouvons plusieurs composés organiques qui possèdent une unité thiazoline. Au cours des quinze dernières années, cette classe d'hétérocycles a attiré l'attention des chimistes, car plusieurs produits naturels isolés¹ composés d'une thiazoline possèdent des propriétés pharmaceutiques et biologiques à la fois intéressantes et variées. À titre d'exemple, la Figure 1 illustre le cas de la curacine A² (1), qui possède une très bonne activité et présente des propriétés anticancéreuses remarquables; celui de la kalkitoxine³ (2), qui possède des propriétés anti-inflammatoires; et celui de la thiangazole⁴ (3), qui est composée de trois unités thiazolines contiguës et qui possède de bonnes propriétés antivirales puisqu'elle est un inhibiteur sélectif du VIH-1. À noter que la majorité de ces composés proviennent de bactéries ou de végétaux.

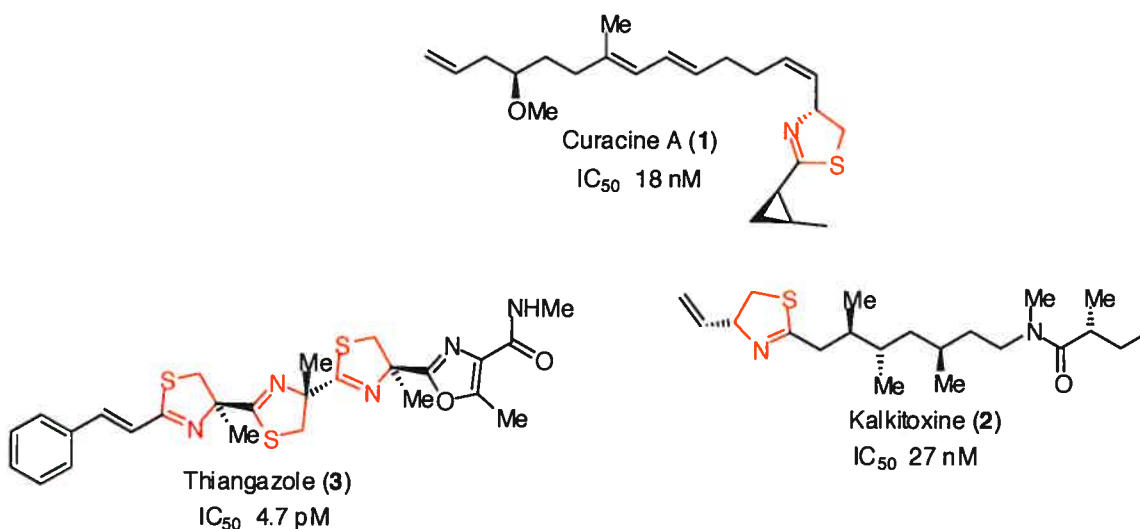
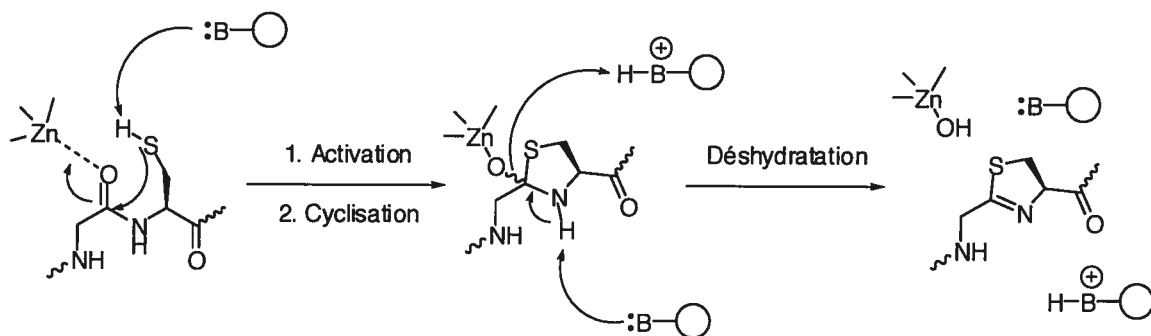


Figure 1 Exemple de composés naturels qui possèdent l'unité thiazoline

Du point de vue biosynthétique, l'unité thiazoline est obtenue suite à une modification enzymatique à base de peptides qui provoque l'hétérocyclisation de la chaîne latérale dérivée de la cystéine suite à une cyclodéshydratation (Schéma 1). Ainsi, il y a polarisation du carbonyl de l'amide à l'aide d'un ion zinc (compris dans la classe de protéase) permettant de cycliser et déshydrater *via* une autre enzyme.⁵

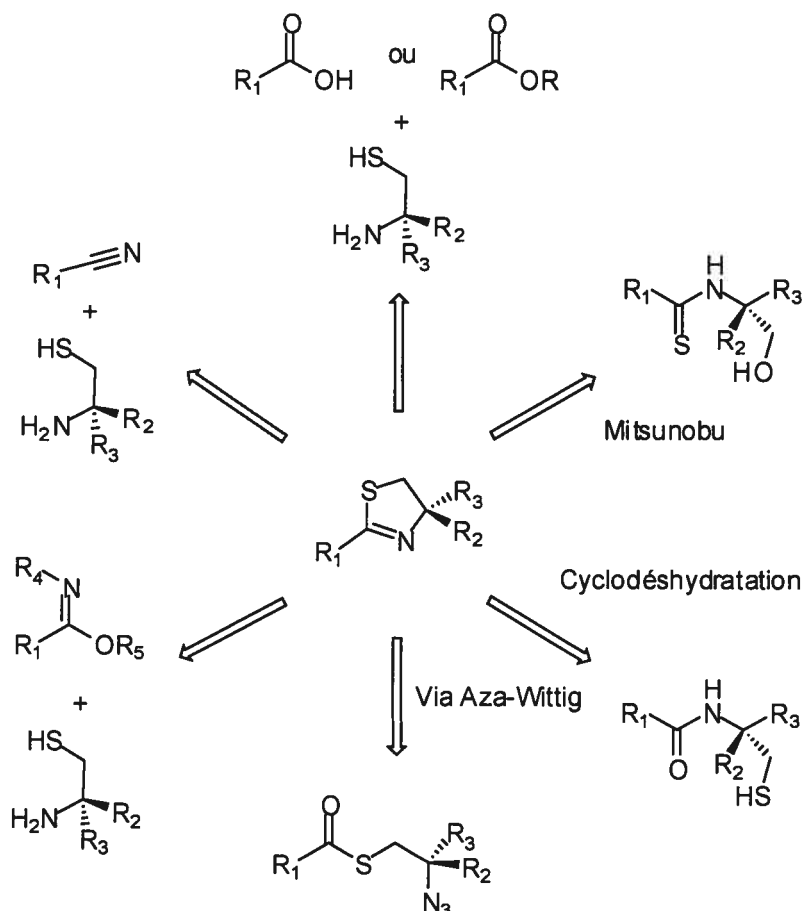
Schéma 1 Biosynthèse des thiazolines



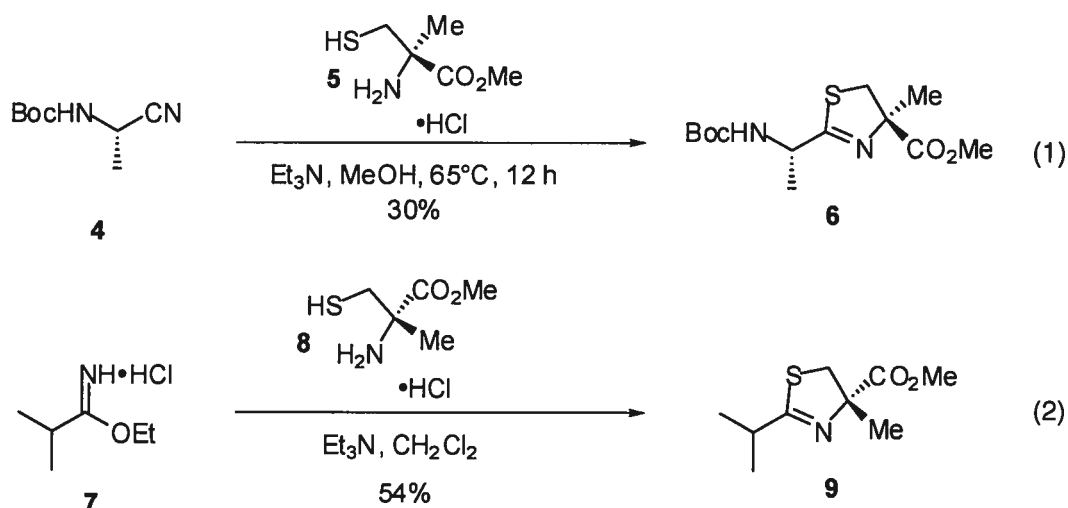
1.2 Méthode de synthèses de thiazoline

Les thiazolines sont une classe de composés hétérocycles qui a été abondamment étudiée au cours des dernières années. En effet, en plus de faire partie intégrante de bien des produits naturels, nous les utilisons comme ligands chiraux dans la synthèse asymétrique catalytique impliquant des métaux de transition.⁶ À ce jour, plusieurs techniques sont employées pour obtenir une unité thiazoline, et le Schéma 2 nous résume bien les différentes voies possibles pour y arriver.

Schéma 2 Voies donnant accès aux thiazolines

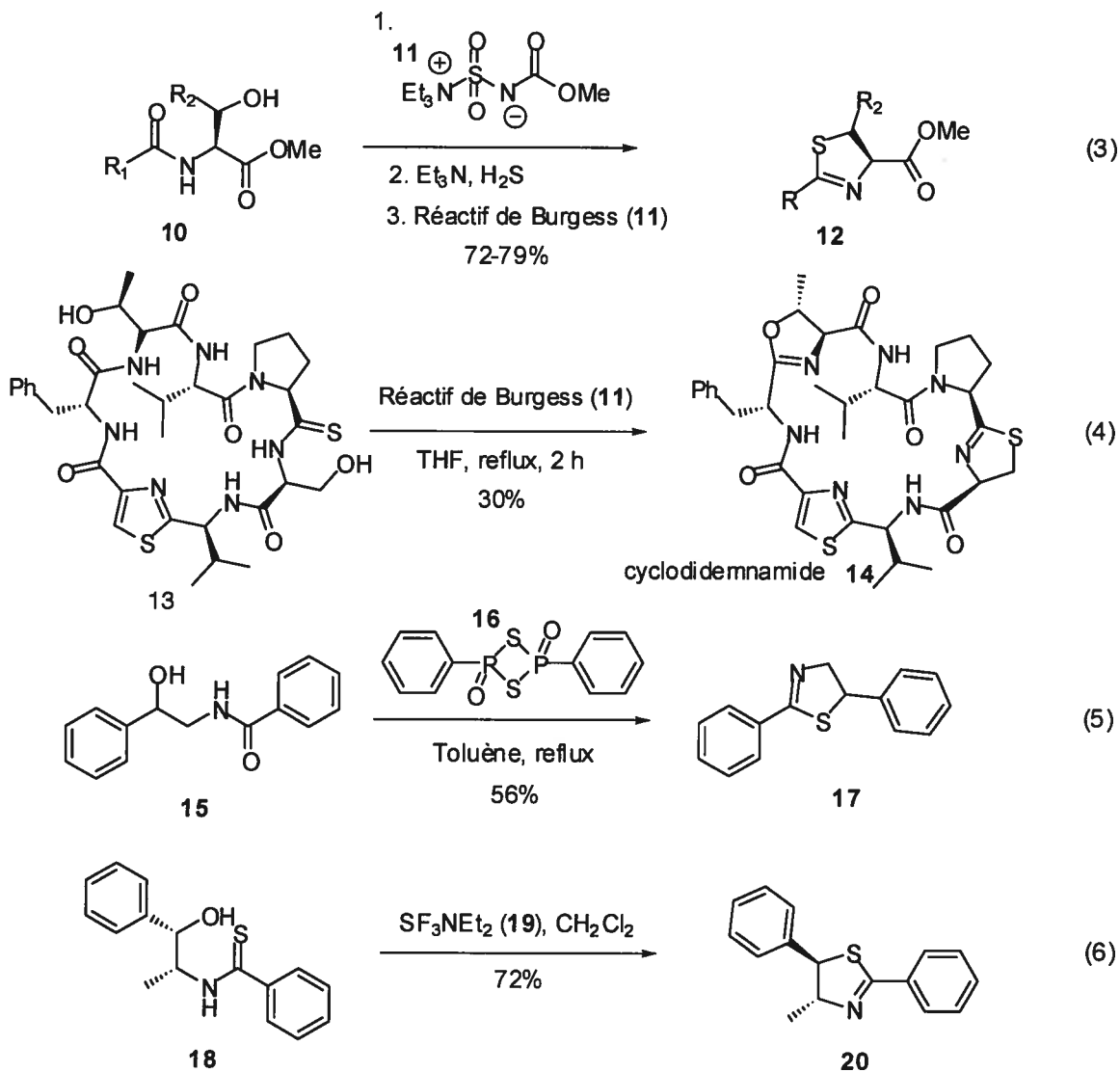


Les premières conditions à avoir été développées pour former ce type de composés hétérocycles étaient très rigoureuses. Par exemple, la réaction de Pinner a été la première méthode disponible et été très utilisée, notamment par Gomez-Paloma lors de la synthèse de l'halipeptine C.⁷ Cette méthode générale utilise une condensation entre un aminothiols (tel que 5) et un nitrile (tel que 4) pour obtenir la thiazoline 6 (équation 1). Or, il est possible d'obtenir le même résultat en faisant simplement réagir l'aminothiols 8 avec un imidate tel que 7 (équation 2).⁸



En 1956, Meerwein a préparé une thiazoline à partir d'un sel de nitrilium formé *via* une réaction entre un nitrile et le sel de Meerwein (Me₃OBF₄).⁹

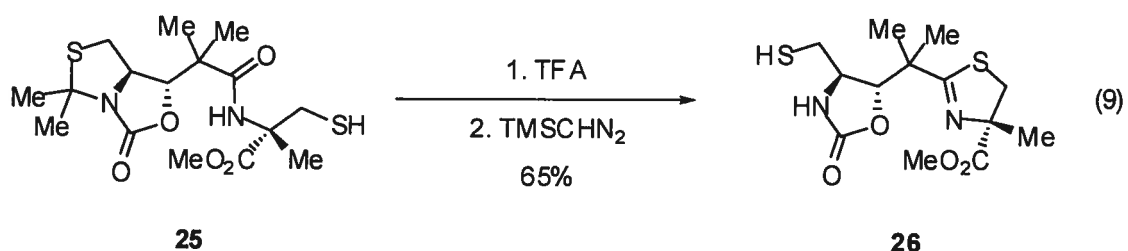
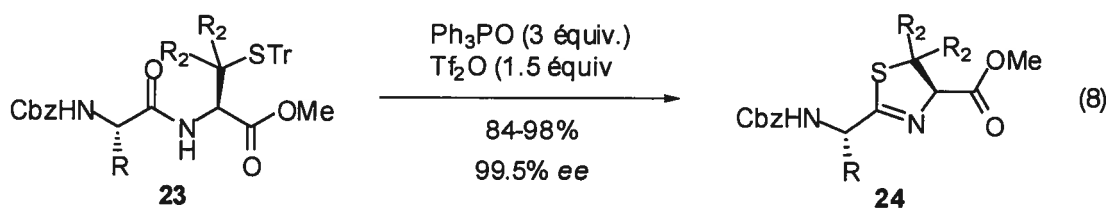
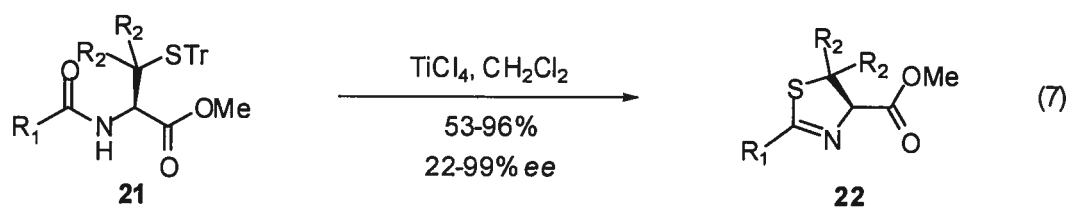
D'autres méthodes permettent d'obtenir cette unité. Certains chercheurs ont utilisé des conditions de cyclisation intramoléculaire de type Mitsunobu.¹⁰ Galéotti¹¹ a développé les toutes premières conditions de réaction pour former une thiazoline en utilisant des conditions de Mitsunobu. Peter Wipf a, quant à lui, utilisé le réactif de Burgess (11)¹² afin de former un bon groupement partant pour permettre ainsi la formation de thiazolines (12). Ces dernières ont elles-mêmes été obtenues suite à la formation de thioamides, qui cyclisent *via* une seconde activation et utilisent encore une fois le réactif de Burgess (équation 3). Pattenden a appliqué cette méthode à la synthèse totale de la cyclodidemnamide (14) pour former du même coup une thiazoline et un oxazoline (équation 4).¹³



Le réactif de Lawesson (**16**)¹⁴ ou le trifluorodiéthylamidodisulfure (**19**)¹⁵ sont tous deux efficaces dans la synthèse de thiazolines (équations 5 et 6 respectivement).

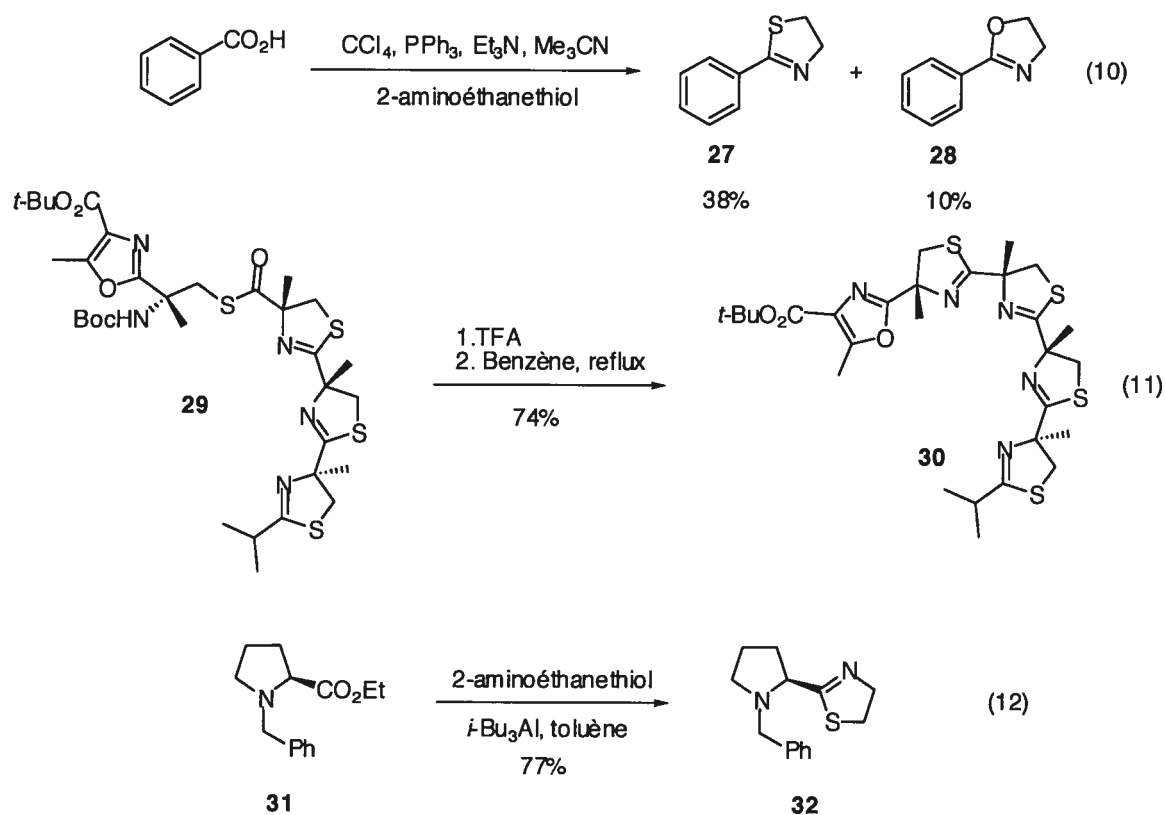
La méthode de la cyclodéshydratation est aussi très répandue pour former des thiazolines. Cette dernière se limite aux substrats, qui sont stables en conditions acides. En effet, le tétrachlorure de titane ou l'acide trifluoroacétique (TFA) sont généralement utilisés comme réactif dans ce genre de cyclisation (Schéma 5). Aussi, Wipf a utilisé la cyclodéshydratation intramoléculaire pour

obtenir une thiazoline *via* une oxazoline lors de la synthèse totale de la thiangazole.¹⁶ Kelly¹⁷ a, quant à lui, utilisé une déprotection-déshydratation en tandem d'amides (**21**) à l'aide du TiCl_4 pour obtenir les thiazolines (**22**) correspondantes (équation 7). Les conditions réactionnelles comportent toutefois l'inconvénient d'induire une épimérisation du centre chiral de départ dans certains cas.



Kelly a cependant réussi à résoudre son problème en utilisant de l'oxyde de triphénylphosphine en présence de Tf_2O pour activer un amide (**23**) suivi d'une déprotection-déshydratation *in situ* pour ainsi former la thiazoline (**24**) avec d'excellents excès diastéréomériques (équation 8). Ino a préféré utiliser le TFA pour obtenir la thiazoline (**26**) lors de la synthèse totale de la micacocidine (équation 9).¹⁸

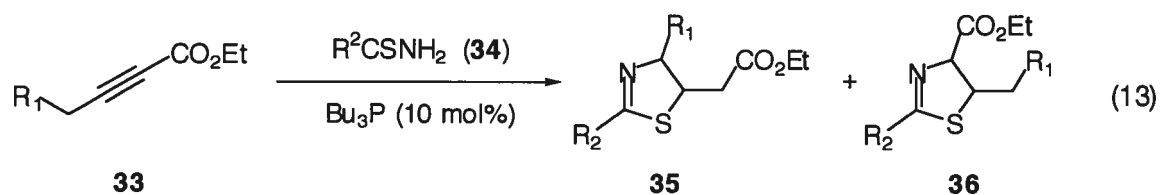
Une autre méthode que les chimistes utilisent souvent est l'activation d'un acide carboxylique ou d'un de ses dérivés. S'il s'agit d'un acide carboxylique, l'utilisation de la triphénylphosphine en présence de tétrachlorure de carbone permet de former le chlorure d'acide.¹⁹ La fonction carbonyle est par la suite attaquée par un aminothiols qui cyclise *via* la perte d'une molécule d'eau pour ainsi former la thiazoline **27** (équation 10). Dans ce cas, il y a cependant une réaction secondaire indésirable qui donne lieu à la formation de l'oxazoline **28**. Ce composé est formé *via* l'attaque nucléophile de l'oxygène du carbonyle sur la fonction thiol activée.



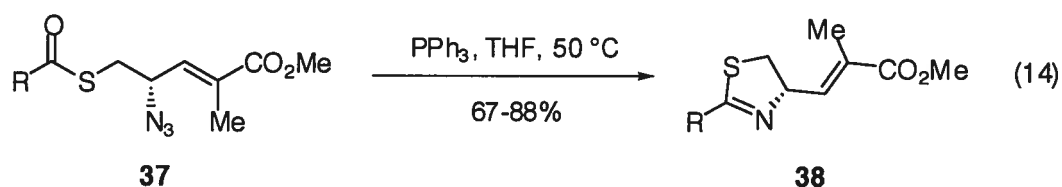
Une autre méthode, utilisée par Fukuyama lors de la synthèse de la tantazole B,²⁰ consiste en la cyclodéshydratation du thioester **29** afin d'obtenir la thiazoline **30** (équation 11). Les chercheurs peuvent également utiliser un acide

de Lewis, tel que le triisobutyle aluminium,²¹ en présence de l'ester **31** et du 2-aminoéthanthiol pour former la thiazoline **32** (équation 12).

Plus récemment, deux nouvelles méthodes ont été publiées dans la littérature. La première, développée par Liu,²² permet de synthétiser des thiazolines (**35**) *via* l'annélation d'alcynes (**33**) pauvres en électrons en présence de thioamides (**34**) (équation 13). L'utilisation de la tributylphosphine en quantité catalytique permet de promouvoir l'addition en γ sur la triple liaison, activant par le fait même le carbonyle pour ensuite réagir avec le thioamide (qui est binucléophile) et ainsi obtenir la thiazoline. Cette méthode se limite cependant aux thioamides ayant un groupement aryle en position R₂. Lorsque R₁ est différent d'un hydrogène (un seul exemple avec R₁ = Me), un mélange de stéréoisomères des thiazolines **35** et **36** est obtenu dans un rapport de 3:1 en faveur de l'isomère *trans*.



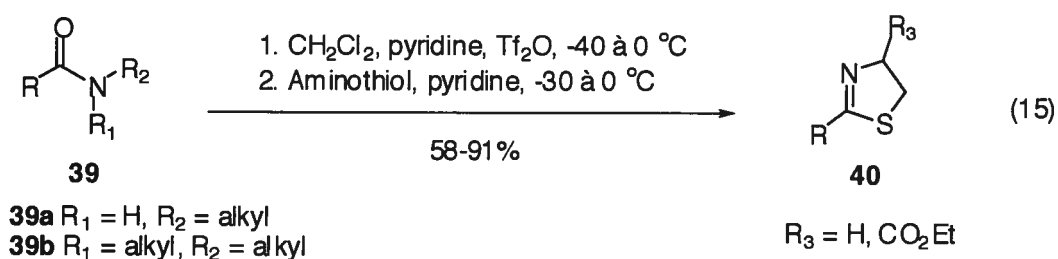
La deuxième méthodologie, développée par Forsyth²³ en 2003, permet de préparer des thiazolines 2,4-disubstituées. La synthèse s'effectue *via* une réduction de Staudinger, suivie d'une réaction intramoléculaire d'aza-Wittig (équation 14). En utilisant un azido-thioester tel que **37** en présence de triphénylphosphine, il est possible de former l'unité thiazoline **38** dans des rendements acceptables.



Ainsi, bon nombre de méthodologies pour la synthèse de thiazolines sont disponibles, mais les rendements sont souvent plutôt faibles, surtout lorsque le substrat est sensible en milieu acide ou est susceptible d'être soumis à une épimérisation. De plus, les synthèses les plus efficaces de ce type d'hétérocycle se déroulent en plusieurs étapes. Dans la prochaine section, nous aborderons une méthodologie de synthèse de thiazoline qui a été développée dans notre groupe de recherche et qui implique la condensation entre un aminothiols et un imidate dérivé d'un amide.

1.3 Formation de thiazolines *via* la méthode de Charette/Chua

Une nouvelle méthodologie de synthèse de thiazoline **40** a été développée par Peter Chua²⁴ au sein de notre groupe de recherche. Cette méthode permet d'obtenir des thiazolines à partir d'amides secondaires ou tertiaires **39a** et **39b** et ce, dans de bons rendements (équation 15).

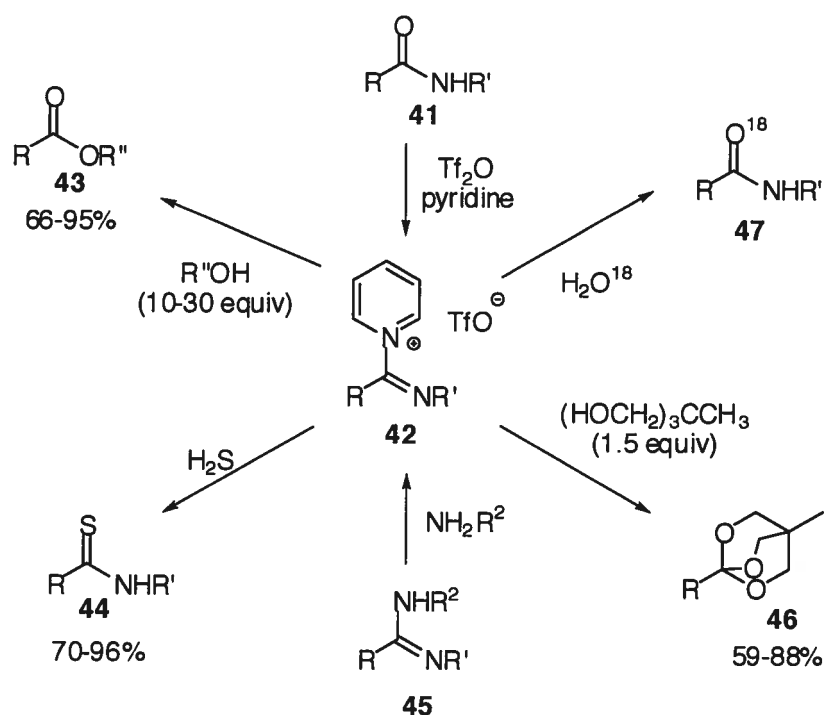


Les conditions optimales impliquent tout d'abord l'activation du groupement amide secondaire (**39a**) ou tertiaire (**39b**) par l'ajout de l'anhydride triflique (Tf₂O) en présence de pyridine à basse température. Après l'ajout de l'aminothiol sur l'amide activé, il y a formation de la thiazoline **40**. L'intermédiaire clé de cette réaction est le sel de pyridinium **42** (uniquement dans le cas impliquant **39a**), à partir duquel il est possible d'obtenir plusieurs autres fonctionnalités dépendant de la nature du nucléophile (Schéma 3). En effet, il est possible de convertir un amide **41** en esters **43**,²⁵ en thioamides **44**,²⁶ en amidine

45²⁷, en orthoesters **46**²⁸ ou en amides marqués isotopiquement sur l'oxygène **47**.²⁶

En plus de permettre plusieurs transformations utiles, notre groupe a démontré que ces conditions de réaction sont compatibles avec plusieurs groupements fonctionnels tels que les esters, les éthers, les acétals, les éthers silylés, les phtalimides ou les bromures.

Schéma 3 Étendue de la méthodologie d'interconversion de groupements fonctionnels à partir d'amides



1.4 Produits naturels contenant des thiazoles

Tout comme les thiazolines, nous retrouvons plusieurs produits naturels qui possèdent une unité thiazole. Au cours des dix dernières années, cette classe d'hétérocycles a attiré l'attention des chimistes, car plusieurs produits naturels isolés comprenant une thiazole possèdent des propriétés pharmaceutiques et biologiques intéressantes. En effet, comme le montre la Figure 2, la cystothiazole A²⁹ a une activité antifongique; l'épothilone A³⁰ a une bonne cytotoxicité sélective contre les cancers du sein et du colon; et la lingbyabelline A³¹ est cytotoxique contre le carcinome nasopharyngial humain. La majorité de ces composés provient de bactéries.

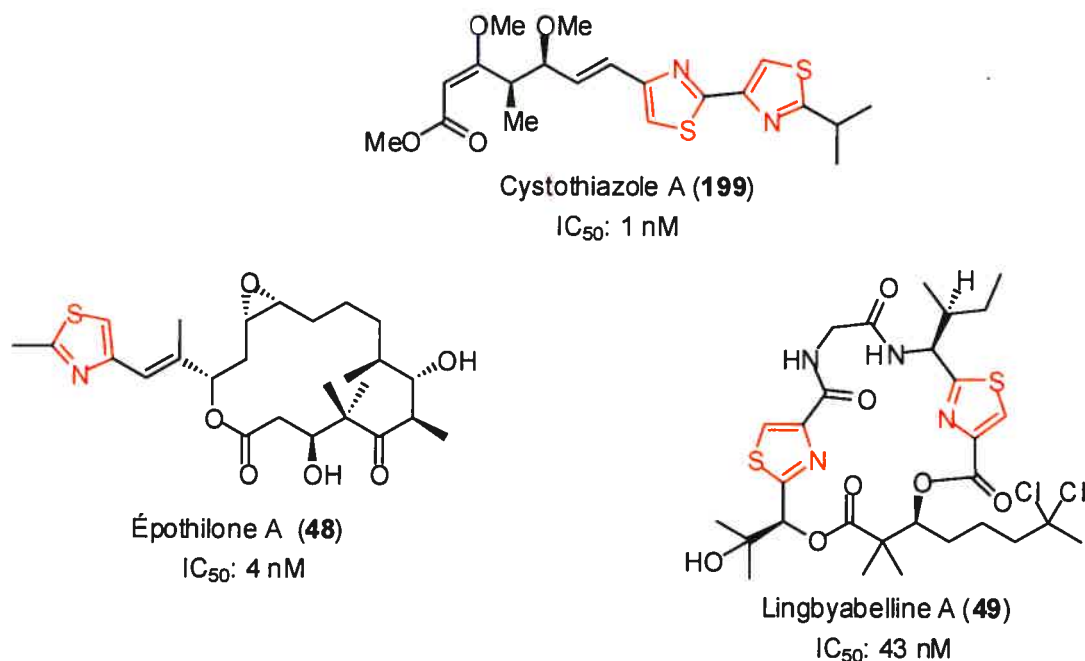
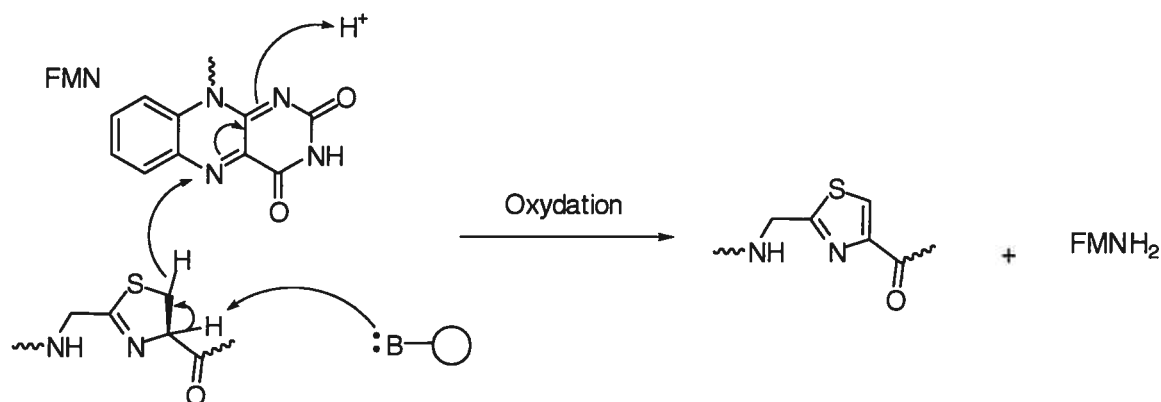


Figure 2 Exemple de composés naturels qui possèdent l'unité thiazole

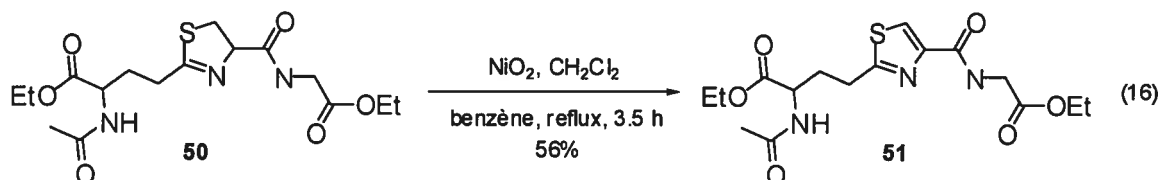
La biosynthèse de thiazole s'effectue de la même manière que pour la formation de la thiazoline, et une étape subséquente d'oxydation par une coenzyme (FMN = Flavin MonoNucléotide) permet d'obtenir la thiazole (schéma 4).⁵

Schéma 4 Biosynthèse de thiazole

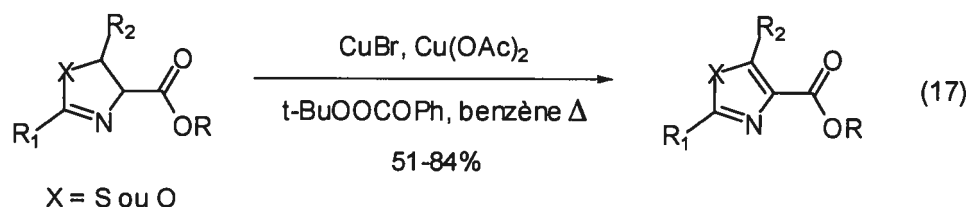


1.5 Méthodes de synthèse de thiazoles

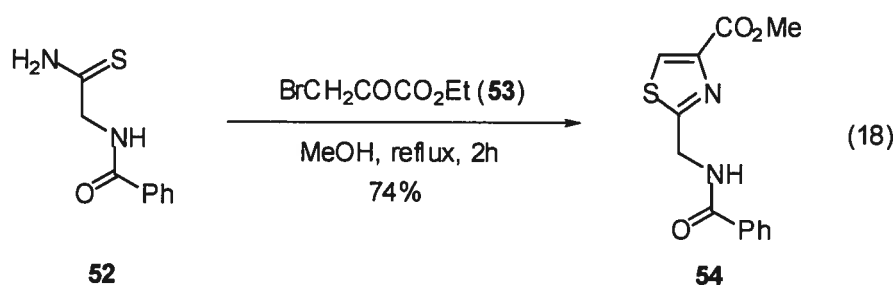
Le fait de retrouver l'unité thiazole dans plusieurs produits naturels ayant des activités biologiques intéressantes a poussé les chimistes à développer différentes méthodes de synthèse de ce type d'hétérocycle aromatique. La méthode la plus utilisée avant 1985 était celle qui implique le peroxyde de nickel développé par Evans en 1979. En effet, il utilise ce réactif afin d'oxyder la thiazoline **50** en thiazole **51** (équation 16).³² Cette méthode n'est pas très générale : les rendements d'oxydation se situent généralement entre 40 et 80% et elle demande parfois des temps de réactions très longs pour obtenir un rendement acceptable.



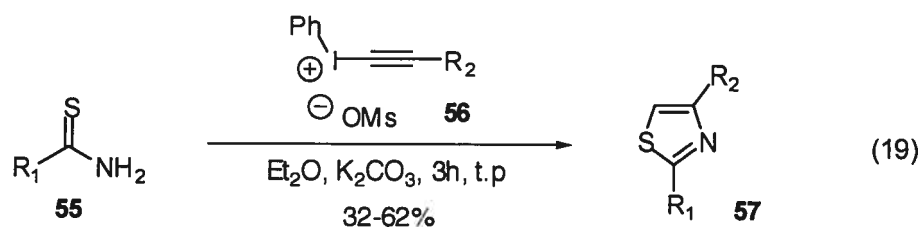
Trois autres méthodes d'oxydation de thiazolines ou de thiazolidines en thiazoles ont été développées depuis. En 1987, Shioiri a publié une méthode utilisant le MnO_2 comme agent oxydant de thiazolidines en thiazoles.³³ En 1997, Williams a publié une méthode de déshydrogénation utilisant le bromotrichlorométhane en présence de DBU pour oxyder une thiazoline en thiazole.³⁴ Plus récemment, Meyers³⁵ a appliqué une réaction de type Kharasch-Sosnovsky³⁶ pour oxyder encore une oxazoline en oxazole ou une thiazoline en thiazole (équation 17).



Une des méthodes la plus directe et la plus utilisée pour obtenir une thiazole est la réaction de Hantzsch. Cette réaction procède *via* la condensation d'un thioamide, tel que **52**, avec un α -bromopyruvate, tel que **53**, pour ainsi former la thiazole **54** (équation 18).³⁷ Pour effectuer cette transformation, il faut généralement synthétiser le thioamide *via* l'amide en utilisant le réactif de Lawesson ou bien, comme dans le cas présent, le thioamide **52** est obtenu *via* la condensation du H_2S dans l'éthanol en présence de NH_4OH sur le nitrile correspondant.



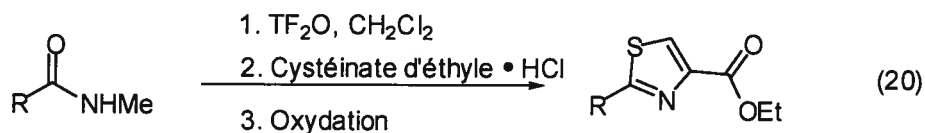
La méthode la plus récente a été développée par Peter Wipf³⁸ et consiste en la condensation d'un thioamide (**55**), mais, cette fois, avec un sel d'alcynyl(aryl)iodonium tel que **56** (équation 19) pour ainsi obtenir la thiazole **57**.



Ce genre de réaction procure de façon très propre la thiazole **57**, mais avec des rendements modestes. De plus, le sel d'iodonium doit être préalablement synthétisé en utilisant le diacétate d'iodobenzène traité avec du NaOH, de l'anhydride méthanesulfonique, du TMSCN et de l'alcynylstannane suivi d'une recristallisation dans l'éther.

1.6 Objectif de recherche

Comme nous l'avons démontré lors des dernières sections, il est possible d'obtenir une thiazoline ou une thiazole de bien des façons. Pour notre part, nous voulons utiliser l'activation électrophile d'amides pour synthétiser la thiazoline de la curacine A et B. De plus, cette méthode va être utilisée pour synthétiser la cystothiazole A comprenant une unité bithiazole. Nous voulons donc oxyder la thiazoline suite à sa formation par activation d'amides (équation 20).



1.7 Conclusion

Au cours de ce premier chapitre, nous avons vu qu'il existe plusieurs méthodes de synthèse de thiazolines. Plusieurs d'entre elles sont plus ou moins efficaces et nécessitent, dans certains cas, des conditions de réactions draconiennes. À juste titre, la méthode d'activation électrophile d'amides développée au sein de notre groupe est très efficace pour la synthèse de ce genre d'hétérocycles, car elle est versatile et fait appel à des conditions de réaction plus douces que toutes les autres méthodes rapportées jusqu'à maintenant. En ce qui concerne les méthodes de formation de thiazole, au moins deux étapes sont nécessaires pour fabriquer une thiazole et, dans la majorité des cas, les rendements sont moyens. Pour notre part, nous voulons former la bis(thiazole) de la cystothiazole A **197** en appliquant la méthodologie de synthèse de thiazolines développé au sein de notre groupe suivi d'une oxydation. Ainsi, nous souhaitons avoir une nouvelle méthode efficace de synthèse de thiazoles *via* un tandem condensation-oxydation. Au cours des prochains chapitres, nous appliquerons donc notre méthodologie à une étape-clé de la synthèse totale de la curacine A et, par la suite, au cours de la synthèse totale de la curacine B. Finalement, nous allons appliquer une fois de plus cette méthodologie lors de la synthèse totale de la cystothiazole A pour obtenir l'unité bis(thiazole).

Chapitre 2

Synthèse totale de la curacine A

2.1 Isolation et propriétés de la curacine A

La curacine A (**1**) a été isolée aux Caraïbes par Gerwick² en 1994 à partir d'une cyanobactérie marine appelée *Lyngbya majuscula*. La structure de la curacine A se caractérise par une unité thiazoline 2,4-disubstituée, un cyclopropane chiral, une longue chaîne aliphatique comprenant 4 liaisons doubles carbone-carbone et un groupement méthoxy. Possédant le même mécanisme d'action que le taxol,³⁹ cette molécule se distingue par une activité antimittotique exceptionnelle. En effet, elle contribue à bloquer l'assemblage des microtubules ainsi que la fixation de la colchicine⁴⁰ sur la tubuline. Ainsi, il y a inhibition de la polymérisation de la tubuline, ce qui a pour effet d'empêcher la formation de la paroi cellulaire nécessaire à la division cellulaire. La curacine A a montré une grande activité cytotoxique pour prévenir le cancer du sein, du rein et du colon.

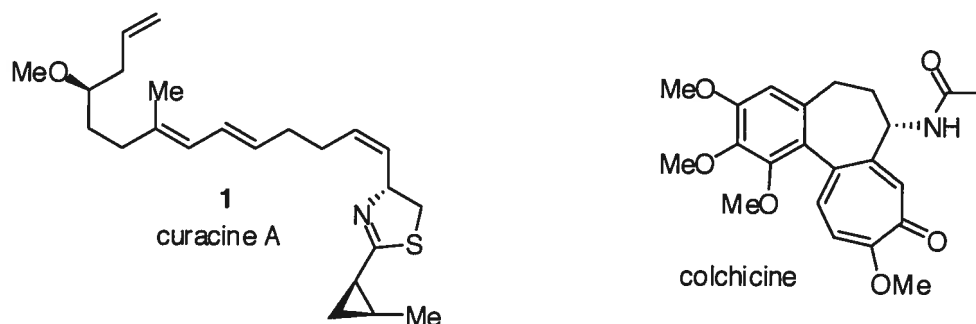


Figure 3 Structure de la curacine A et de la colchicine

De plus, chez les hamsters chinois, la curacine A possède une affinité remarquable pour le site actif de la tubuline de 6.8ng/mL avec une toxicité de 25 ng/mL. Par contre, il est nécessaire de la garder congelée en solution dans le benzène pour éviter sa décomposition, car elle a seulement une durée de vie de 2 heures à la température ambiante. Une dégradation de la sous-unité contenant la thiazoline semble être l'origine de cette instabilité.

2.2 Précédentes synthèses de la curacine A

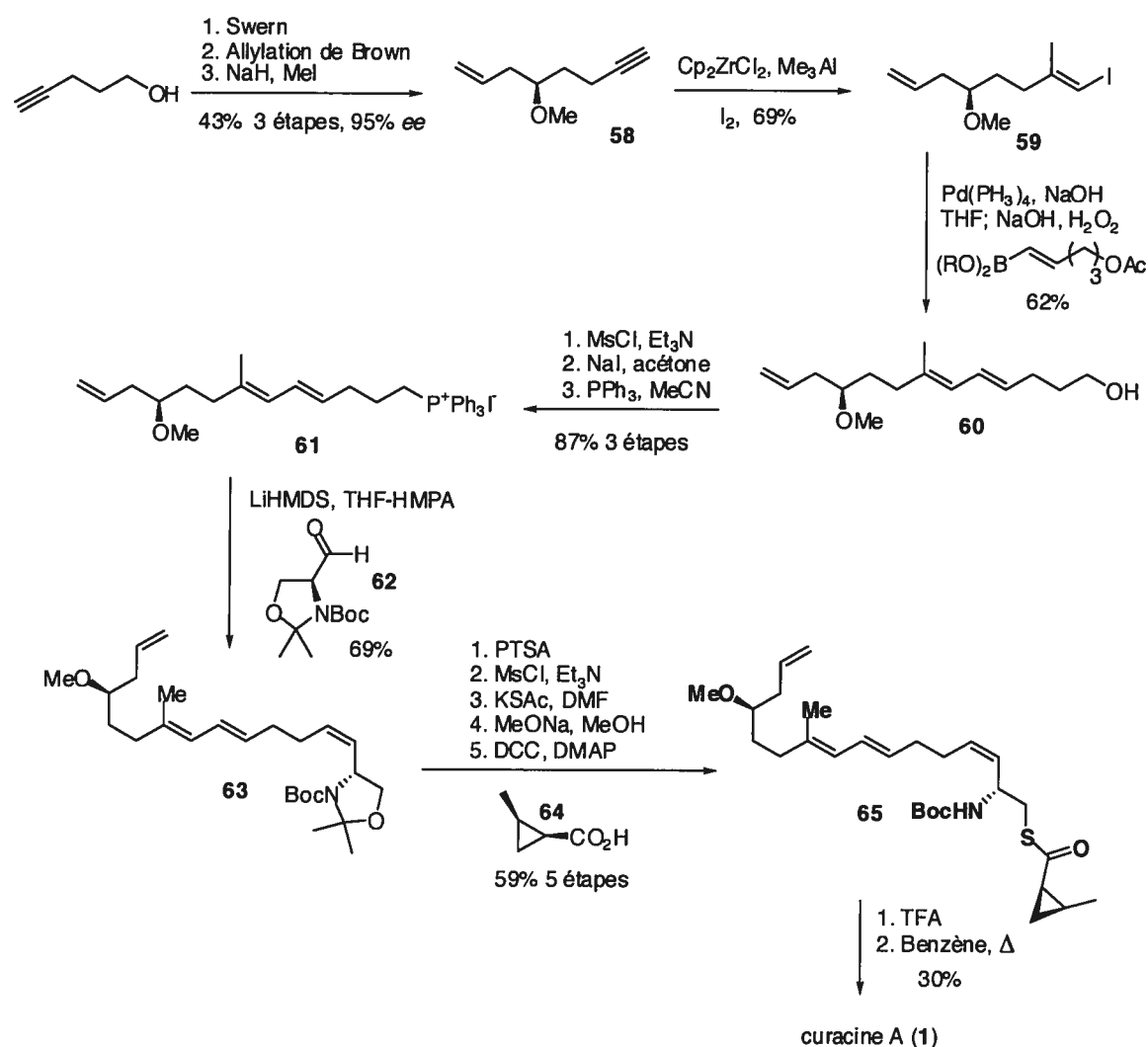
L'élucidation de la structure et la première synthèse totale de la curacine A ont été faites par White, en collaboration avec Gerwick, une année après l'isolement de celle-ci en 1995.⁴¹ Depuis, les chimistes de synthèse n'ont cessé de s'y intéresser, non seulement parce qu'elle représente un bon défi synthétique, mais aussi parce qu'elle démontre d'excellentes propriétés biologiques et pharmacologiques. Après la synthèse de White, six autres groupes de recherche ont réussi à synthétiser la curacine A dont Aubé,⁴² Kobayashi,⁴³ Wipf,⁴⁴ Iwasaki,⁴⁵ Falk⁴⁶ et Pattenden.⁴⁷ Les prochaines sous-sections seront consacrées uniquement aux différentes stratégies de synthèse utilisées par chaque groupe de recherche mentionné précédemment, incluant toutes les étapes clés.

2.2.1 Synthèse de White

White a décidé de commencer sa synthèse en utilisant le 4-pentyn-1-ol comme produit de départ, qui comprend l'unité centrale de carbone de la chaîne latérale (Schéma 5). Les conditions d'oxydation de Swern⁴⁸ ont été utilisées pour former l'aldéhyde prochiral, qui a ensuite été transformé en alcool allylique au moyen d'une allylation de Brown.⁴⁹ Utilisant des conditions standard de méthylation, White a pu obtenir l'alcyne **58**, qui a été par la suite transformé en iodure vinylique **59** de géométrie *E* en faisant une réaction de carbozirconation-iodation.⁵⁰ Cet iodure a été par la suite engagé dans un couplage de Suzuki⁵¹ en

présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) en guise de catalyseur pour ainsi obtenir le triène **60** avec la bonne géométrie du diène et dans un rendement modeste de 62%. Ensuite, le triène **60** a été transformé en sel de phosphonium **61** en utilisant des conditions standard. White a ensuite utilisé un couplage de Wittig pour assembler ce sel de phosphonium avec l'aldéhyde de Garner **62**.⁵² Le tétraène **63** nouvellement formé a été, par la suite, déprotégé, et l'oxygène a été remplacé par un soufre à l'aide d'un déplacement nucléophile d'un thiolate de sodium. Cette étape a mené à la formation du tétraène **65** par un couplage avec l'acide cyclopropylique **64**, synthétisé par la méthode de Charette⁵³ en 4 étapes.

Schéma 5 Voie de synthèse utilisée par White

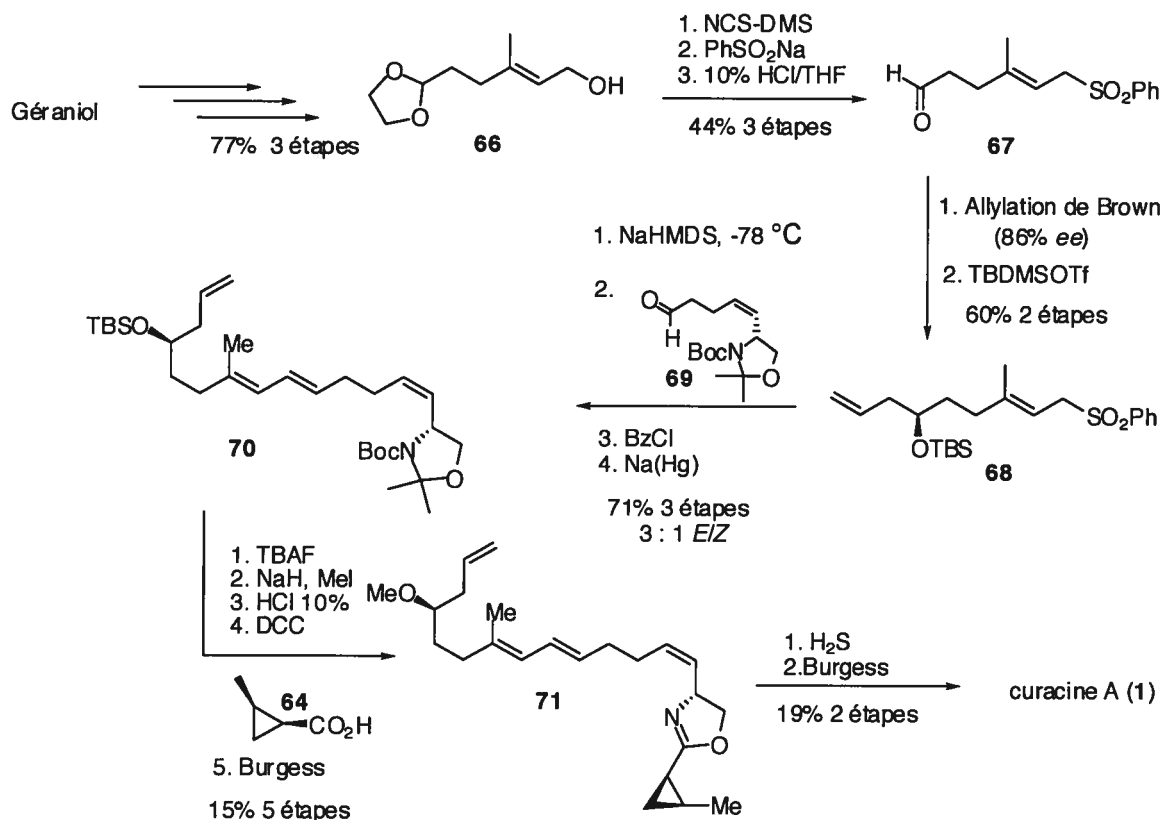


Afin de former la thiazoline, le tétraène **65** a été traité avec de l'acide trifluoroacétique (TFA), et le sel de TFA résultant de cette déprotection a été chauffé à reflux pour enfin obtenir la curacine A dans un rendement de 30% pour les deux dernières étapes. Ainsi, White a su terminer sa synthèse en 16 étapes linéaires avec un rendement global de 2%. Il est clair que cette voie de synthèse comprend de bonnes étapes clés telles que l'allylation de Brown, la carbozirconation-iodation ainsi que le couplage de Suzuki. Cependant, la formation de la thiazoline semble poser le plus gros problème au cours de toute la séquence réactionnelle qui mène au produit désiré.

2.2.2 Synthèse d' Aubé

Aubé a utilisé le géraniol comme substrat de départ (Schéma 6) et l'a transformé, après 6 étapes de synthèse, en aldéhyde **67**.

Schéma 6 Voie de synthèse utilisée par Aubé



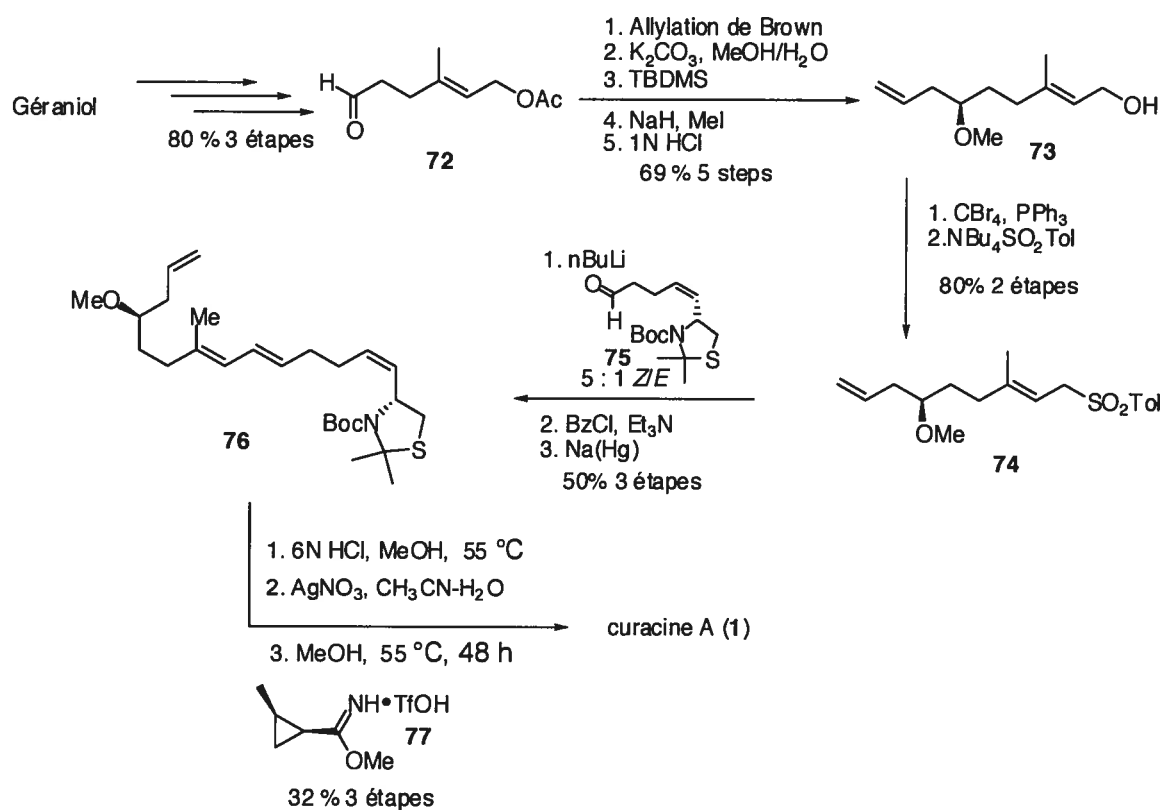
Cet aldéhyde a ensuite été transformé en alcool homoallylique à l'aide de l'allylation de Brown, puis protégé avec un TBS dans des conditions standard pour ainsi former la sulfone **68**. Le couplage de Julia entre l'aldéhyde **69** et la sulfone **68** pour obtenir le tétraène **70** permettait d'avoir une stratégie de synthèse très convergente. Cependant, cette étape clé a donné lieu à une sélectivité modeste de 3:1 en faveur de l'isomère *E*. Après quelques étapes de synthèse, l'acide cyclopropane carboxylique **64** a été alors couplé pour former le tétraène **71**. L'atome d'oxygène de la sérine a été échangé par un atome de soufre à l'aide du H₂S, et la curacine A a été obtenue après une cyclodéshydratation utilisant le réactif de Burgess. Tout comme White, le rendement final pour les deux dernières étapes combinées n'est pas très élevé : seulement 19%. Aubé a donc synthétisé la curacine A en 18 étapes linéaires avec un rendement global de 0.4%.

2.2.3 Synthèse de Kobayashi

Kobayashi, tout comme Aubé, a utilisé le géraniol comme substrat de départ pour sa synthèse (Schéma 7). Après quelques transformations, il a obtenu l'aldéhyde **72** qui a été directement transformé en alcool homoallylique après une allylation de Brown. Cet alcool a ensuite été traité dans des conditions standard de déprotection du groupement acétate. Puis, il a subi une autre protection avec un groupement silylé, lequel a été traité dans des conditions de méthylation puis de déprotection du groupement silylé pour obtenir l'alcool allylique **73**. Après cette longue séquence de transformations, l'alcool allylique a été modifié en sulfone **74** pour ainsi faire une oléfination de Julia⁵⁴ avec l'aldéhyde **75**, ce qui a mené au tétraène **76** avec un rapport de 5:1 *E/Z*. Après la déprotection du groupement Boc et de l'acétonide, l'aminothiol résultant a été traité en présence de l'imidate **77**. Après 2 jours à 55 °C, Kobayashi a réussi à obtenir la curacine A avec un rendement de 35% pour les trois étapes finales.

Ainsi, la curacine A a été synthétisée en 16 étapes linéaires avec un rendement global de 7%. Si nous comparons rapidement les trois premières synthèses entre elles, nous voyons que Kobayashi a été le premier à utiliser la cystéine au lieu de la sérine en tant que synthon chiral pour la construction du cycle thiazoline. L'unité cyclopropyle chirale, quant à elle, a été obtenue par résolution enzymatique plutôt que par synthèse asymétrique. Même si le rendement global de la synthèse de Kobayashi est plus élevé que celui des autres, la synthèse de la thiazoline reste le point faible de la séquence.

Schéma 7 Voie de synthèse de Kobayashi



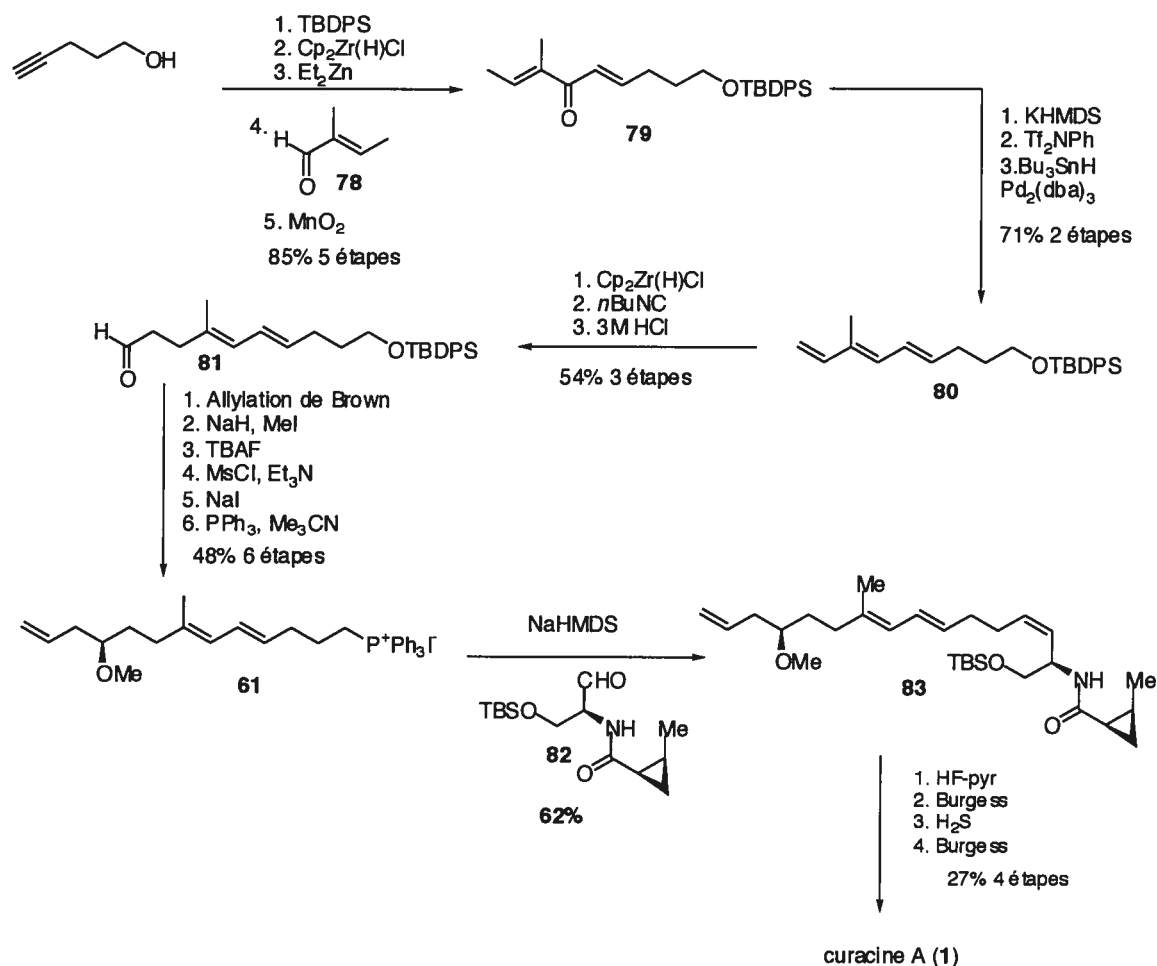
2.2.4 Synthèse de Wipf

La stratégie de synthèse de Wipf (Schéma 8) est, certes, la plus différente parmi toutes celles qui ont été présentées jusqu'à présent. Il a commencé par protéger le 4-pentyn-1-ol avant de le soumettre aux conditions d'hydrozirconation de Schwartz⁵⁵ et de faire, par la suite, une transmétallation avec le zinc. L'organo zincique ainsi obtenu a été additionné sur l'aldéhyde **78** pour obtenir, après une simple oxydation, la cétone **79**. En utilisant une base telle que le KHMDS, il a ainsi pu former l'énolate thermodynamique, qui, en étant traité par le réactif de Commins, a donné le triflate correspondant. Ce triflate a ensuite été traité avec de l'hydrure de tributylétain comme source d'hydrogène en présence de palladium pour obtenir le triène **80**, lequel a été transformé en aldéhyde **81** en trois étapes. Puis, tout comme dans les synthèses précédentes, Wipf a utilisé l'allylation de Brown pour construire l'alcool homoallylique chiral. Après quelques transformations rapides, il a pu obtenir le sel de phosphonium **61**. Ce dernier a été utilisé pour faire une oléfination de Wittig en présence de l'aldéhyde **82** pour obtenir le tétraène **83**. Après déprotection du groupement silylé, l'alcool correspondant a été transformé en thiol en utilisant le réactif de Burgess et en ajoutant du H₂S. L'étape finale consistait en une cyclodéshydratation, qui a permis d'obtenir la curacine A dans un rendement de 27% pour les quatre dernières étapes.

En bref, cette synthèse est très convergente, et l'utilisation de l'hydrozirconation a permis à Wipf d'obtenir une très bonne stéréosélectivité lors de la formation du diène. Comme dans le cas de White et d'Aubé, la sérine a été utilisée comme précurseur à la formation de la thiazoline, et il a fallu des étapes subséquentes pour remplacer l'oxygène par un soufre. La méthode de cyclopropanation énantiosélective de Charette/Juteau, utilisant le dioxaborolane comme promoteur, a ainsi été choisie pour synthétiser l'unité cyclopropyle. La thiazoline a été encore une fois synthétisée à la toute fin de la synthèse, mais

son rendement est plutôt modeste. Finalement, Wipf a synthétisé la curacine A en 21 étapes linéaires avec un rendement global de 2.6%.

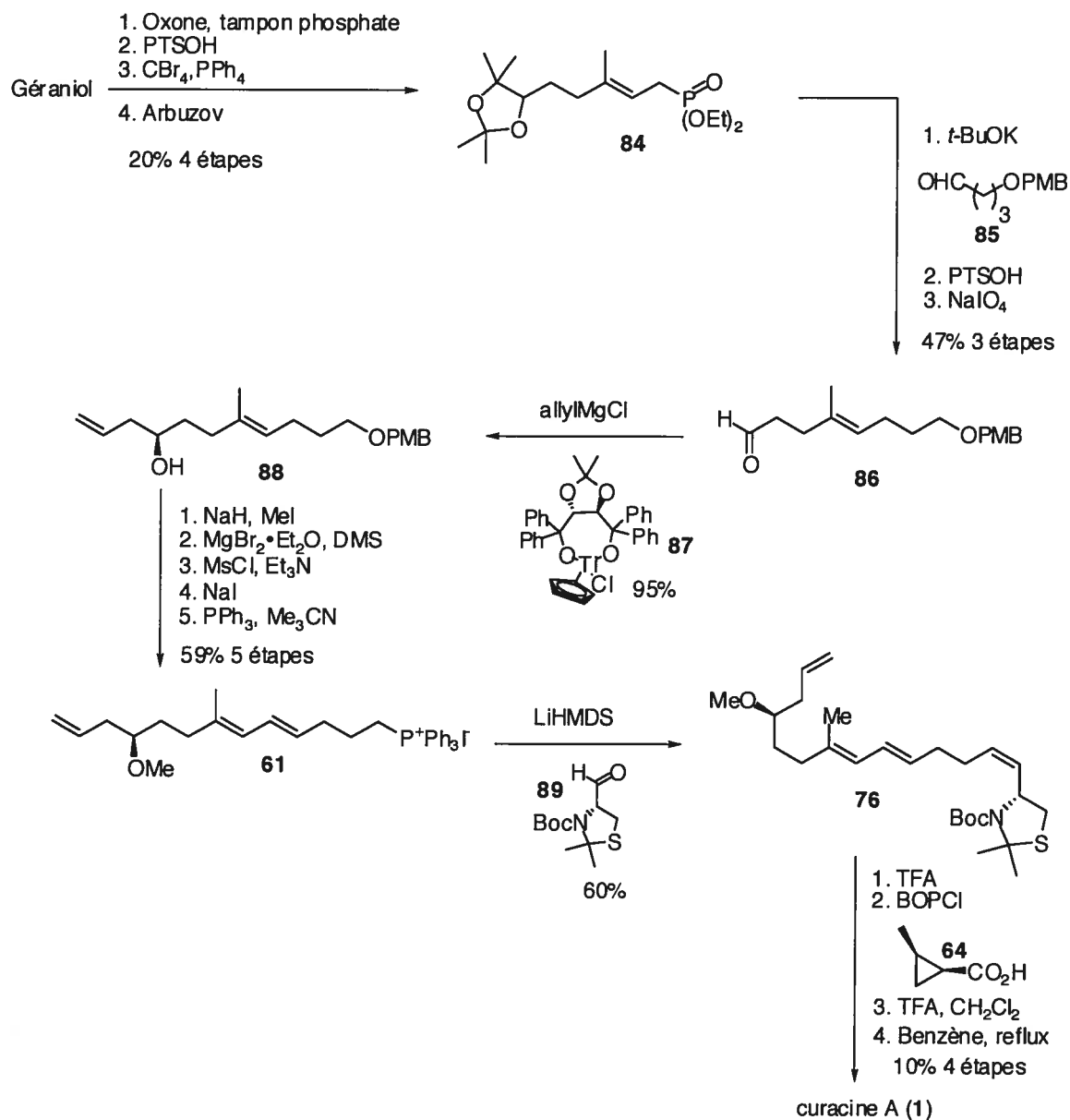
Schéma 8 Voie de synthèse de Wipf



2.2.5 Synthèse de Iwasaki

La synthèse d'Iwasaki est résumée au Schéma 9. Il a commencé par transformer le géraniol en plusieurs étapes pour obtenir le phosphonate **84** au moyen d'une réaction d'Arbuzov.⁵⁶ Après une réaction de Wittig-Horner⁵⁷ sur l'aldéhyde **85**, une déprotection et un clivage oxydatif, l'aldéhyde **86** a été obtenu. Cet aldéhyde prochiral a été traité dans des conditions d'allylation asymétrique utilisant un réactif d'allyltitane chiral⁵⁸ pour ainsi obtenir l'alcool homoallylique chiral **88** avec un excellent excès énantiomérique (99% ee).

Schéma 9 Voie de synthèse d'Iwazaki



Une séquence de protection/déprotection a mené à un alcool qui a, par la suite, été transformé en sel de phosphonium **61** pour obtenir le tétraène **76** après une réaction de Wittig avec l'aldéhyde **89** dérivé de la cystéine. Une déprotection, suivi par un couplage avec l'acide cyclopropylique **64**, qui a été lui-même synthétisé à partir de l'acide tartrique.⁵⁹ Le Boc a été, par la suite, clivé et le sel de TFA résultant a été refluxé dans le benzène pour obtenir la curacine A.

L'utilisation du réactif d'allyltitane chiral a donné lieu à une excellente énantiosélectivité. En utilisant la cystéine, Iwasaki a même pu gagner quelques étapes de transformations. Cependant, les conditions de réactions utilisées pour l'obtention de la thiazoline étaient sans doute trop drastiques, ce qui expliquerait le faible rendement de 10%. Finalement, Iwasaki a synthétisé la curacine A en 18 étapes linéaires avec un rendement global de 0.3%.

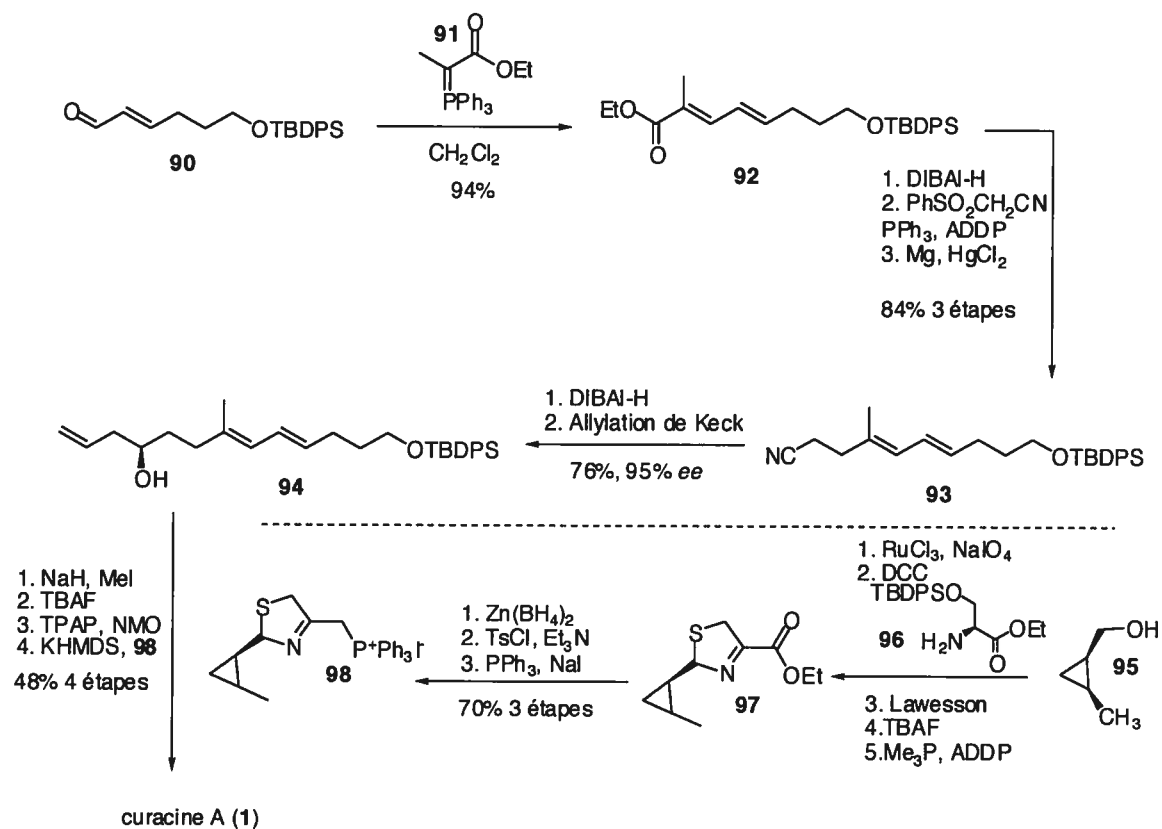
2.2.6 Synthèse de Falk

Falk a employé une tout autre stratégie de synthèse (Schéma 10). En effet, il est le seul à avoir formé la double liaison Z seulement à la toute fin de la synthèse. Par le fait même, il a préalablement synthétisé l'unité thiazoline, contrairement à toutes les autres stratégies employées. Falk a donc commencé sa synthèse à partir de l'aldéhyde **90**⁶⁰ (synthétisé en deux étapes à partir du 4-*t*-butyldiphénylsilyloxybutan-1-ol), qui a été soumis à des conditions d'oléfination pour ainsi obtenir l'ester α,β -insaturé **92**. Les prochaines étapes consistaient en une homologation de deux carbones, suivie par la réduction du nitrile **93** en aldéhyde, puis par une allylation de Keck⁶¹ impliquant l'allyltributylétain comme source de nucléophile. C'est ainsi que l'alcool homoallylique **94** a été formé, puis transformé en aldéhyde par processus de méthylation, de déprotection et d'oxydation.

L'unité cyclopropyle a été synthétisée *via* la méthode de cyclopropanation énantiosélective de Charette/Juteau en utilisant le dioxaborolane comme promoteur chiral. Le cyclopropylméthanol **95** a été oxydé en utilisant les conditions de Sharpless, et un couplage entre l'acide correspondant et l'amine **96**, dérivée de la sérine, a formé un amide. Cet amide, transformé en thioamide en utilisant le réactif de Lawesson, a d'ailleurs servi de précurseur à la thiazoline **97**. Ensuite, le groupement ester a été transformé en sel de phosphonium **98** en

utilisant des conditions standard de réaction. La réaction de Wittig a constitué la dernière étape de synthèse pour obtenir la curacine A.

Schéma 10 Voie de synthèse de Falk

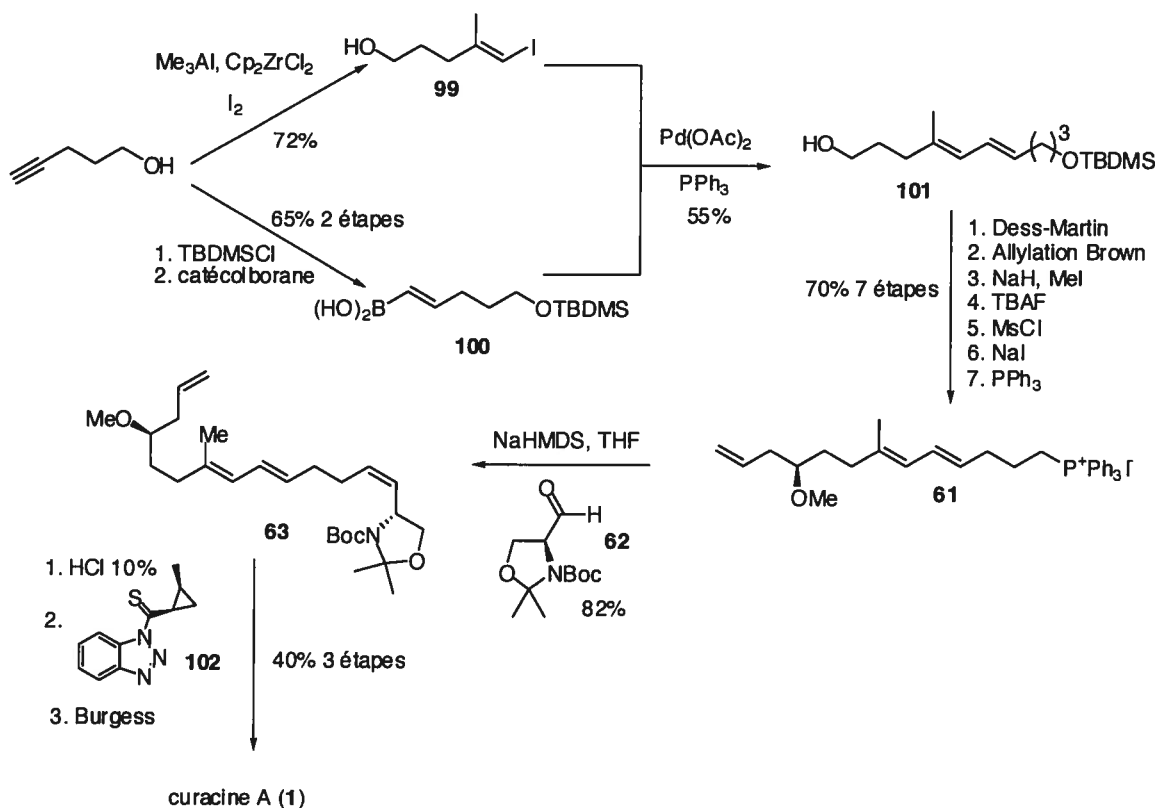


Par sa grande convergence, la synthèse de Falk demeure une des synthèses les plus efficaces de la curacine A. Des réactions de Wittig lui ont permis de former les doubles liaisons de manière stéréosélective, et il a été le premier à avoir utilisé l'allylation de Keck pour introduire l'alcool chiral. Falk a donc synthétisé la curacine A en 12 étapes linéaires avec un rendement global de 14.9%.

2.2.7 Synthèse de Pattenden

Pattenden est le dernier à avoir publié la synthèse totale de la curacine A (Schéma 11), bien que sa synthèse ressemble beaucoup à celle de White. Il a débuté avec le 4-pentyn-1-ol, qui a été soumis à des conditions de carbozirconation/iodation⁶² pour ainsi obtenir l'iodure vinylique **99**. L'alcool **57** a aussi servi à synthétiser l'acide boronique **100** suite à une protection du groupement alcool et à une hydroboration de l'alcyne. Ensuite un couplage de Suzuki a permis d'obtenir le diène **101**.

Schéma 11 Voie de synthèse de Pattenden



Le sel de phosphonium **61** a été obtenu au bout d'une séquence de sept étapes, incluant, entre autres, une alkylation de Brown pour obtenir l'alcool chiral. Par la suite, l'aldéhyde **62** dérivé de la sérine, et servant de synthon pour la construction de la thiazoline, a été introduit pour former le tétraène **63**. Ce dernier

a été déprotégé puis couplé avec l'unité cyclopropane grâce au dérivé **102**. L'utilisation du réactif de Burgess a mené à la formation de la thiazoline et, par le fait même, à la formation de la curacine A dans un rendement de 40% pour les trois dernière étapes.

Nous constatons que plusieurs étapes clés ont permis à Pattenden d'obtenir une bonne sélectivité pour le diène et aussi une bonne énantiosélectivité pour l'alcool chiral. L'unité cyclopropyle a été synthétisée en utilisant la méthode de Charette/Juteau.⁵³ La curacine A a donc été préparée en 13 étapes linéaires avec un rendement global de 9%.

2.3 Travaux antérieurs de notre groupe de recherche

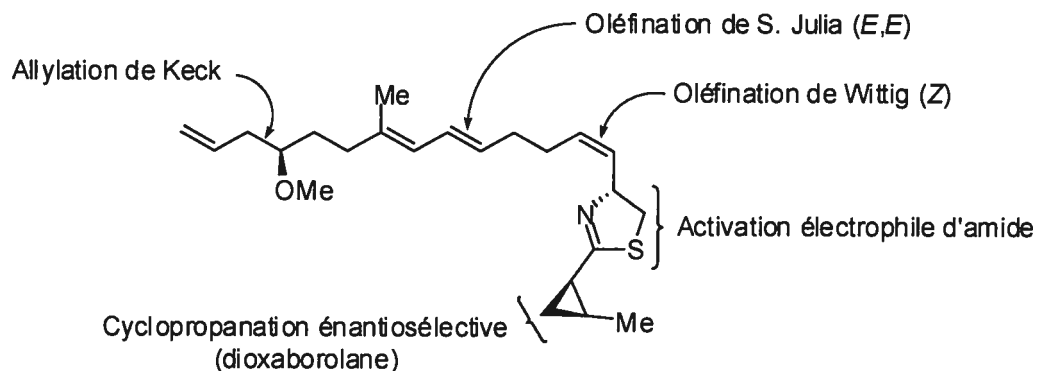
Bien avant la publication des travaux de White sur la première synthèse totale de la curacine A, Patrick Lacombe, de notre groupe de recherche, s'était déjà penché sur le sujet. En effet, il avait développé une voie assez efficace pour accéder à la chaîne latérale.⁶³ L'unité cyclopropyle chirale avait été obtenue *via* la cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques à l'aide du réactif de type dioxaborolane, comme nous l'avons expliqué précédemment. Toutefois, malgré de nombreux essais, la synthèse de la thiazoline n'a jamais pu être achevée. Carl Berthelette, un autre membre de notre groupe, a bien tenté d'obtenir la thiazoline *via* l'activation électrophile d'amides, mais ses efforts sont restés infructueux.⁶⁴

En nous inspirant de ces 7 synthèses de la curacine A, notre but principal visait surtout à améliorer la voie de synthèse existante ainsi que la stéréosélectivité lors de la formation des alcènes et à optimiser les étapes déjà en place en appliquant la méthodologie développée par Peter Chua²⁴ en vue d'obtenir l'unité thiazoline de façon efficace.

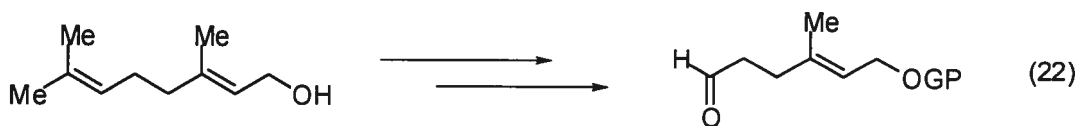
2.4 Approche rétrosynthétique

Le Schéma 12 décrit la stratégie de synthèse que nous avons suivie, et qui a été établie en fonction des méthodologies développées au sein de notre groupe. Tout d'abord, le géraniol a été le substrat de départ pour la synthèse de la chaîne latérale. L'allylation de Keck⁶¹ a été utilisée pour la synthèse de l'alcool chiral, et l'oléfination de S. Julia⁵⁴ a été utilisée pour la synthèse du diène de géométrie *E,E*. L'alcène *Z* allait être obtenu par une réaction de Wittig avec l'aldéhyde dérivé de la cystéine. Le cyclopropane chiral a été préparé par la méthode développée par notre groupe, soit en utilisant un alcool allylique en présence de diéthylzinc, et de dioxaborolane comme promoteur chiral. Après l'étape de la cyclopropanation, il a été facile de transformer le groupement hydroxyle en amide et de le faire réagir avec l'aminothiols, qui faisait partie de la chaîne latérale. La synthèse s'est terminée par la formation de la thiazoline *via* la méthodologie d'activation électrophile d'amides, que nous avons déjà expliquée précédemment.

Schéma 12 Stratégie de synthèse de la curacine A



2.5 Synthèse de l'aldéhyde prochiral

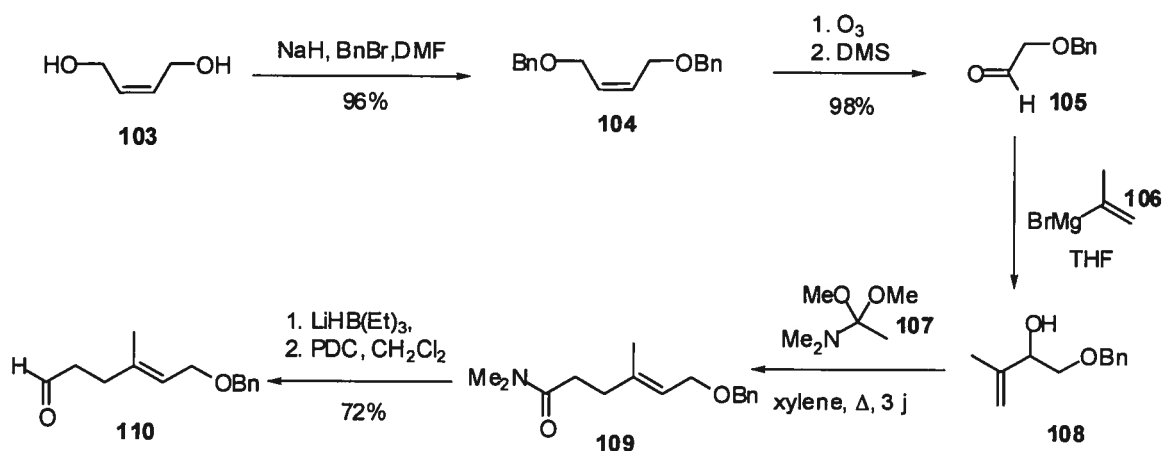


Différentes méthodes ont été utilisées pour synthétiser l'aldéhyde prochiral (équation 22). Au cours des deux prochaines sous-sections, nous aborderons l'approche initiale de Patrick Lacombe, puis la voie alternative employée par Carl Berthelette/Patrick Lacombe et, finalement, la nouvelle voie de synthèse de cet aldéhyde que nous avons développée.

2.5.1 Approche initiale

La première approche que notre groupe a envisagée impliquait un réarrangement de type Claisen-Eschenmoser. Pour ce faire, nous avons dû synthétiser l'alcool allylique nécessaire pour effectuer ce réarrangement.⁶³ Comme le montre le Schéma 13, le substrat de départ pour cette synthèse était le *cis*-1,4-butènediol **103** qui, après avoir subi une diprotection, a donné le diéther benzylique **104**. Nous l'avons ensuite ozonolyzé, puis traité avec du diméthylesulfure pour obtenir le benzyloxyacétaldéhyde **105**. L'alcool allylique **107**, qui a été utilisé ultérieurement pour le réarrangement, a été obtenu par l'addition du réactif de Grignard vinylique **106** sur l'aldéhyde **105**.

Schéma 13 Synthèse initiale de l'aldéhyde prochiral



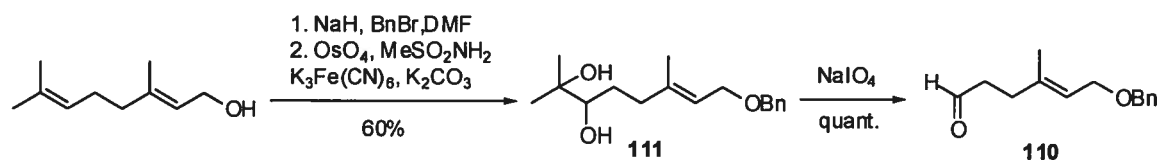
L'alcool **108** a, par la suite, été traité à reflux dans le xylène pendant 3 jours en présence de diméthoxyacétal de diméthylacétamide **107**. Puis il y a eu formation de l'amide **109** par réarrangement sigmatropique [3,3]. À ce stade-ci, nous avons remarqué que cet amide procurait une excellente stéréosélectivité de la double liaison trisubstituée *E*, car cette réaction passait par un état de transition de type chaise. Par après, l'amide **109** a été réduit en alcool à l'aide du triéthylborohydrure de lithium, et le produit a été oxydé en présence de PDC comme oxydant pour pouvoir obtenir l'aldéhyde **110**. Cette séquence n'était cependant pas très efficace; c'est pourquoi nous avons opté pour une approche alternative.

2.5.2 Approche alternative

La publication de Sharpless⁶⁵ sur la dihydroxylation régiosélective des dérivés du géraniol, a incité Lacombe et Berthelette à utiliser sa méthode pour obtenir une synthèse plus efficace de l'aldéhyde **110**. Cette stratégie était de beaucoup plus efficace que la précédente, car elle exigeait moins d'étapes et, par conséquent, pouvait donner plus facilement une quantité appréciable de l'aldéhyde en question. Le Schéma 14 montre le chemin réactionnel employé. Le géraniol a d'abord été protégé à l'aide d'un groupement benzyle. Par la suite s'est produite la dihydroxylation régiosélective de Sharpless, qui a mené au diol

111. La réaction de Malaprade a permis de faire le clivage oxydatif, donnant accès à l'aldéhyde **110** après 3 étapes avec un rendement global de 60%.

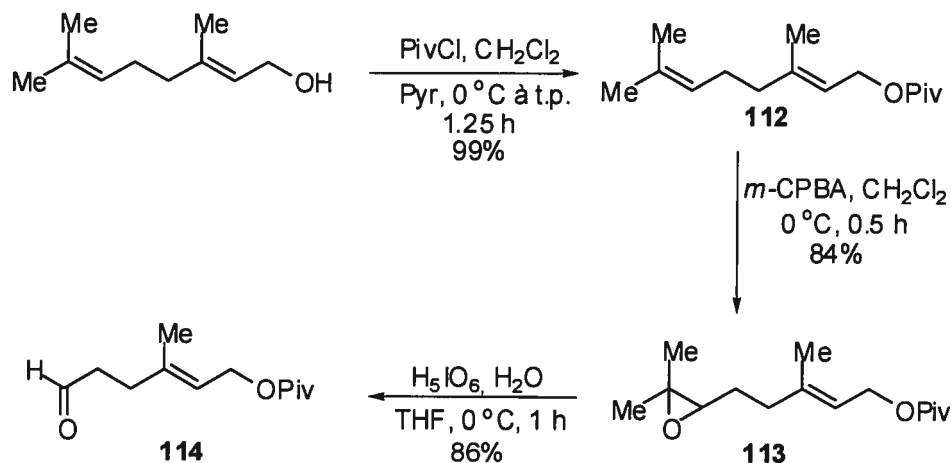
Schéma 14 Synthèse alternative de l'aldéhyde prochiral **110**



2.5.3 Nouvelle voie de synthèse

Vu le rendement faible que nous avons obtenu lors de la dihydroxylation, nous avons tenté d'améliorer la voie de synthèse de cet aldéhyde prochiral en portant notre attention sur le groupement protecteur du géraniol pour commencer. Ce choix était d'une importance extrême, car le groupe protecteur était installé au tout début de la synthèse. Rappelons que ce dernier devait être le plus stable possible face aux conditions réactionnelles de la séquence, qu'il devait être facile à poser et à cliver, et qu'il devait être disponible en grande quantité en plus d'être peu coûteux. De toute évidence, notre choix s'est naturellement arrêté sur le pivaloate. Le Schéma 15 nous montre la séquence réactionnelle définitive que nous avons utilisée pour la synthèse de l'aldéhyde prochiral **114**. Premièrement, le géraniol a été protégé à l'aide du chlorure de pivaloate pour obtenir le géraniol protégé **112**. Deuxièmement, une époxydation régiosélective du géraniol a été tentée en utilisant de l'oxone,⁶⁶ ce qui a donné lieu à la formation de l'époxyde **113** avec un rendement de 69% de rendement après 7 jours avec 20% du produit de départ récupéré.

Schéma 15 Voie de synthèse de l'aldéhyde prochiral 114

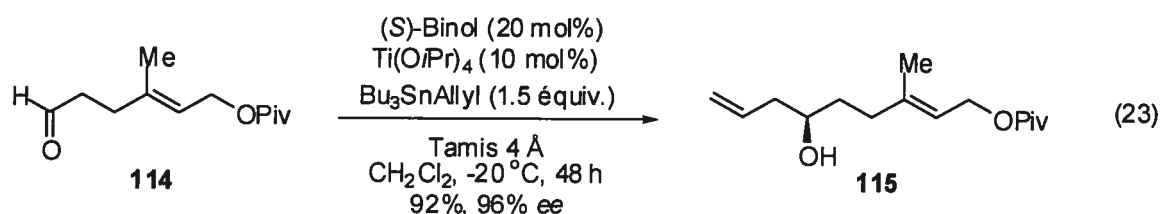


L'utilisation du *m*-CPBA nous a permis cependant d'obtenir l'époxyde **113** que nous recherchions avec un rendement de 84%. Suite à un clivage oxydatif à l'aide de l'acide périodique, nous avons obtenu l'aldéhyde **114** à 86%. Toutes ces étapes ont été effectuées sur des échelles de plus de 10 g avec de très bons rendements. Cette séquence de seulement trois étapes a été la plus efficace à ce jour et a permis d'obtenir l'aldéhyde **114** dans un rendement global de 72%.

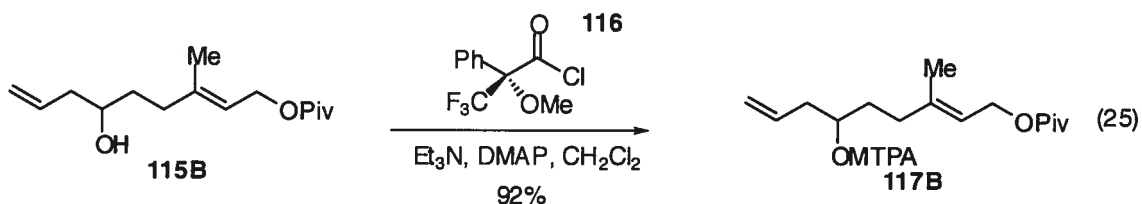
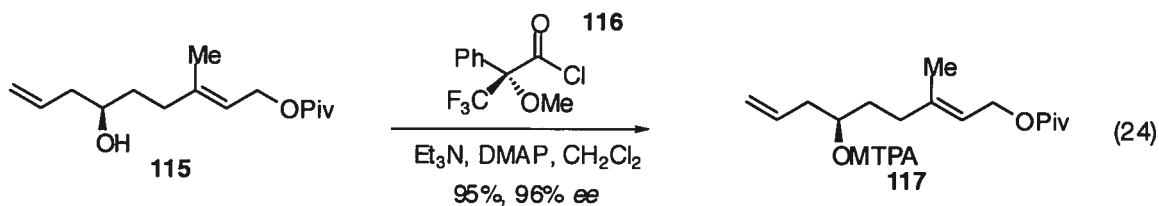
2.6 Formation de l'alcool chiral en C₁₃

Plusieurs méthodes d'allylations ont été testées par Patrick Lacombe et Carl Berthelette sur le dérivé *O*-benzyle (**110**), en l'occurrence, les méthodes de Corey,⁶⁷ de Brown,⁴⁹ de Keck⁶¹ et de Tagliavini.⁶⁸ Nous avons finalement utilisé sur l'aldéhyde **114** la méthode de Keck, qui s'est avéré être la plus pratique. En effet, lorsque nous mettons l'aldéhyde **114** en présence d'une quantité catalytique de (*S*)-binaphtol (20 mol %), de Ti(*O**i*Pr)₄ (10 mol %), d'allyltributylétain (1.5 équiv.) et de tamis moléculaire, nous avons obtenu l'alcool homoallylique **115** dans un rendement de 92% et un excès énantiomère de 96% après 2 jours à -20 °C (équation 23). Cependant, la réaction a été très longue,

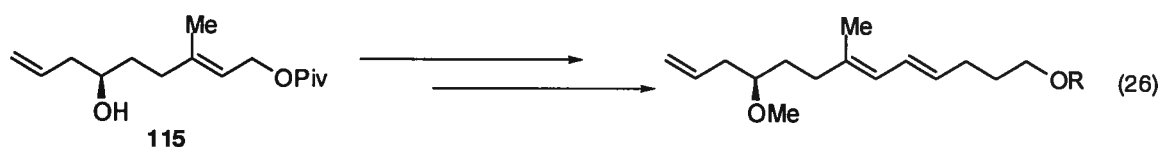
même si elle a donné d'excellents résultats sur une échelle de 6 g. Pour remédier à cela, nous avons alors utilisé un réactif permettant d'augmenter la vitesse de l'allylation. Ainsi, nous utilisons les mêmes conditions de réaction décrites précédemment, mais l'addition lente du *t*BuSTMS selon la procédure de Yu nous permettait de rendre l'allyle plus nucléophile grâce à la grande affinité du soufre pour l'étain.⁶⁹ Du même coup, la vitesse de silylation du produit d'allylation augmentait en présence de cet additif, ce qui a eu pour effet de libérer plus rapidement le catalyseur complexé au produit d'allylation et de permettre ultimement une meilleure catalyse. Ces nouvelles conditions de réaction ont ensuite été testées sur l'aldéhyde **114** en ajoutant le *t*BuSTMS sur une période de 5 heures. De cette façon, l'alcool homoallylique **115** a été obtenu avec un rendement de 96% et 93% ee. Ces conditions nous ont permis d'obtenir l'alcool allylique en seulement 5 heures avec un excellent rendement, mais avec une énantiosélectivité légèrement diminuée. Le protocole initial a donc été utilisé dans la version finale de la synthèse puisqu'il donnait accès au produit désiré avec un meilleur excès énantiomère.



La pureté énantiomérique a été déterminée en formant l'ester de Mosher **117** à l'aide du chlorure de Mosher **116**⁷⁰ énantipur en présence de triéthylamine et de diméthylaminopyridine (équation 24). L'alcool homoallylique racémique **115B** a été synthétisé de la même façon que l'énantipur en utilisant du binaphtol racémique (équation 25). De cette façon, nous avons pu vérifier avec précision la pureté énantiomérique en comparant le ¹⁹F RMN de l'ester de Mosher **117** avec le racémique **117B**.



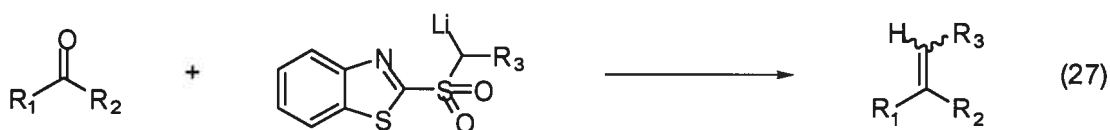
2.7 Synthèse du diène de la curacine A (*E,E*)



Nous avons utilisé pour la synthèse du diène la méthode de Silvestre Julia, qui consiste en une réaction entre un aldéhyde et une sulfone.⁵⁴ Les prochaines sous-sections comportent une brève introduction de l'oléfination de S. Julia, la synthèse de l'aldéhyde ainsi que la synthèse de la sulfone, toutes nécessaires à la synthèse du diène de la curacine A.

2.7.3 Oléfination de S. Julia

Silvestre Julia a développé en 1991 une méthodologie d'oléfination qui implique une cétone ou un aldéhyde en présence de l'anion lithié de la benzothiazolyl sulfone et qui donne ainsi un accès direct à des alcènes substitués par différents groupements (équation 27).⁵⁴

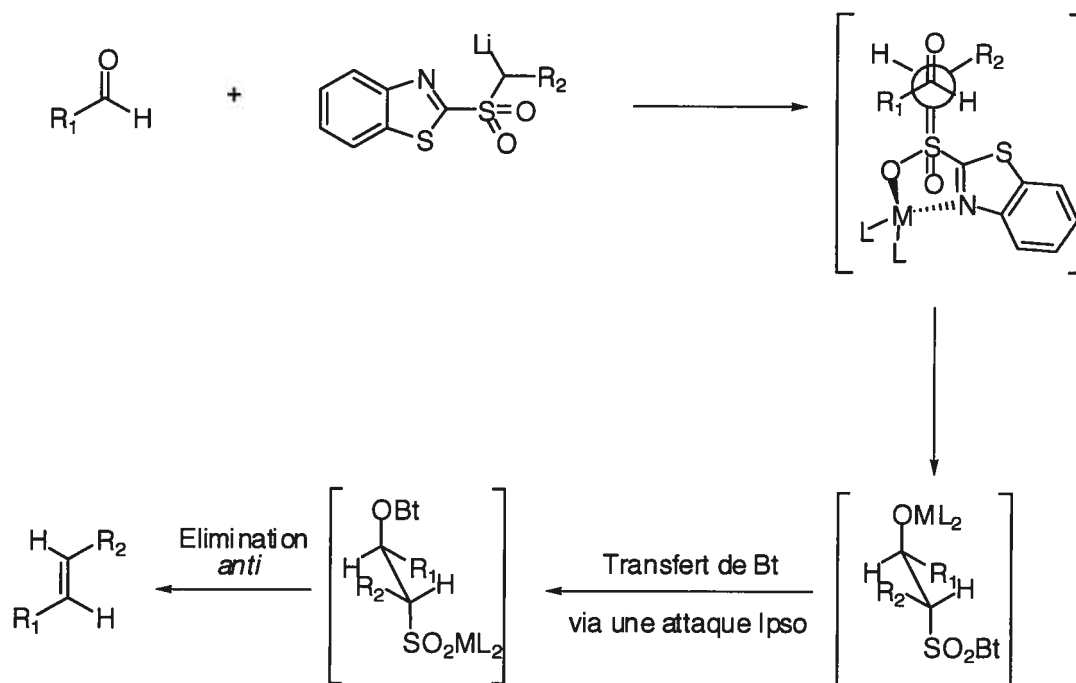


Cette réaction est très intéressante, car elle s'effectue en une seule étape, contrairement à la réaction de son frère Marc⁷¹ qui demande une ou deux étapes supplémentaires d'activation/réduction.

Hélène Lebel a démontré dans nos laboratoires de recherche que le solvant de la réaction pour l'oléfination de Julia jouait un rôle important en ce qui a trait au contrôle de la géométrie de l'alcène final.^{72b} Elle a conclu, grâce aux différentes expériences qu'elle a menées, que l'isomère *E* était favorisé dans le cas où un solvant complexant (tel que le DMF ou le DME) était employé lors d'un couplage entre un aldéhyde α,β -insaturé et une sulfone. Cette méthode d'oléfination a été utilisée sur un aldéhyde au cours de la synthèse du U-106305 (6),^{72a} et un rapport de 4.4:1 en faveur de l'isomère *E* a été obtenu. Elle a aussi démontré que l'alcène *Z* était formé de façon majoritaire en utilisant un solvant non-complexant tel que le toluène ou le dichlorométhane. Dans le cas présent, puisque nous désirions obtenir un diène de géométrie *E,E*, l'utilisation d'un solvant polaire était nécessaire pour favoriser la formation de ce diène. En nous basant sur les hypothèses de S. Julia, nous avons conclu qu'il était possible d'avoir un état de transition ouvert pour expliquer la sélectivité obtenue dans le cas des solvants complexants (Schéma 16).

Cette méthodologie a également été appliquée lors de la synthèse de l'herboxidiène A⁷³ par Kocienski, qui, lui, a obtenu une sélectivité de 23:1 (*EE/EZ*) et aussi lors de l'approche vers la synthèse de la sanglifehrine,⁷⁴ où Matternich et Sedrani ont obtenu une sélectivité de 10:1 (*E,E/E,Z*). Nous avons donc utilisé cette réaction pour synthétiser le diène de la curacine A pour deux raisons principales : une exécution facile et une stéréosélectivité élevée.

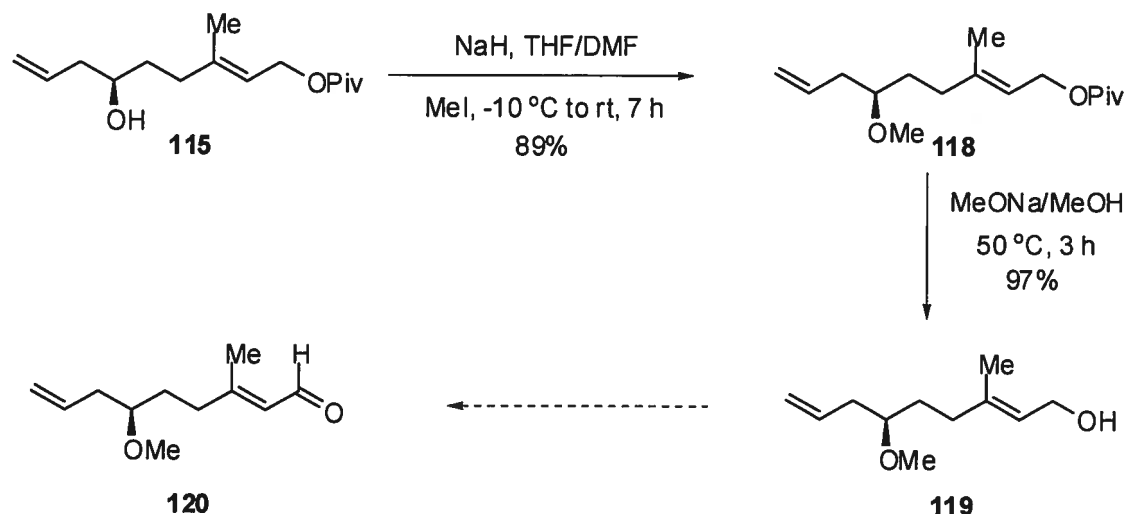
Schéma 16 Modèle d'état de transition ouvert proposé pour la formation d'alcène *E* dans les solvants complexants



2.7.4 Synthèse de l'aldéhyde α,β -insaturé

Tout d'abord, nous avons obtenu l'éther méthylique **118** à partir de l'alcool **115** en utilisant des conditions standard de méthylation. Par la suite, nous avons clivé le pivaloate à l'aide d'une solution de 25% de méthoxyde de sodium dans le méthanol à 50 °C pendant 3 heures pour ainsi former l'alcool allylique **119** (schéma 17). Il suffisait donc d'oxyder cet alcool allylique pour obtenir le précurseur de l'oléfination **120**.

Schéma 17 Formation de l'aldéhyde α,β -insaturée 120

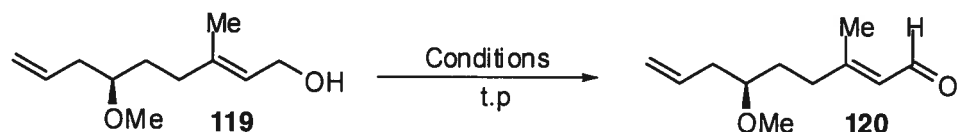


Comme nous l'indiquons au Tableau 1, plusieurs méthodes d'oxydation ont été employées pour tenter de synthétiser cet aldéhyde. Par exemple, lorsque nous avons utilisé le « *o*-iodoxybenzoic acid » (IBX), la conversion a été bonne, mais il y a eu isomérisation de l'alcène, et un rapport de 3.2:1 en faveur de l'isomère *E* a été mesuré par RMN ^1H . Nous avons donc été dans l'obligation d'optimiser cette étape pour obtenir uniquement l'isomère désiré. L'utilisation du réactif de Dess-Martin nous a permis d'augmenter le rendement et, par le fait même, le rapport entre l'isomère *E* et *Z*. Malgré un rapport de 18:1, nous avons toujours l'isomère *Z* présent. Ce résultat nous a permis de constater que l'isomérisation de la double liaison était due aux traces d'acide présentes en solution. En effet, le réactif IBX est connu pour être légèrement acide et, lors de l'utilisation du réactif de Dess-Martin, il y a formation de deux équivalents d'acide acétique en cours de réaction. Pour remédier à cette situation, nous avons décidé d'ajouter de la pyridine au cours de la réaction d'oxydation avec le réactif Dess-Martin afin de tamponner le milieu. Cette modification n'a pas eu d'influence sur le rendement; elle a plutôt eu pour effet d'augmenter le rapport à 28:1. Finalement, le meilleur résultat a été obtenu lorsque nous avons utilisé le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) de façon catalytique (1.5 mol%) et

la *N*-méthylmorpholine (NMO) en présence de tamis moléculaire. En effet, aucune trace d'isomérisation n'a été observée, et seul l'alcène *E* a été récupéré.

En principe, les conditions standard d'oxydation emploient habituellement 5 mol% de catalyseur. Cependant, plusieurs essais nous ont permis de déterminer que la réaction pouvait avoir lieu dans un temps raisonnable avec seulement 1.5 mol%. Avec moins de 1 mol%, la réaction était incomplète, même après 14 heures. Ces conditions optimales nous ont permis de synthétiser l'aldéhyde **120** sur une échelle d'environ 3 g. Après la réaction, cet aldéhyde a été filtré rapidement sur silice en l'éluant avec 100% de dichlorométhane, puis a été utilisé directement pour l'oléfination de Julia. Lorsque cet aldéhyde était purifié par chromatographie sur gel de silice, une isomérisation partielle de la double liaison a été observée. Cette caractéristique a été confirmée une fois de plus par RMN ^1H en comparant les spectres avant et après la purification.

Tableau 1 Oxydation de l'alcool allylique

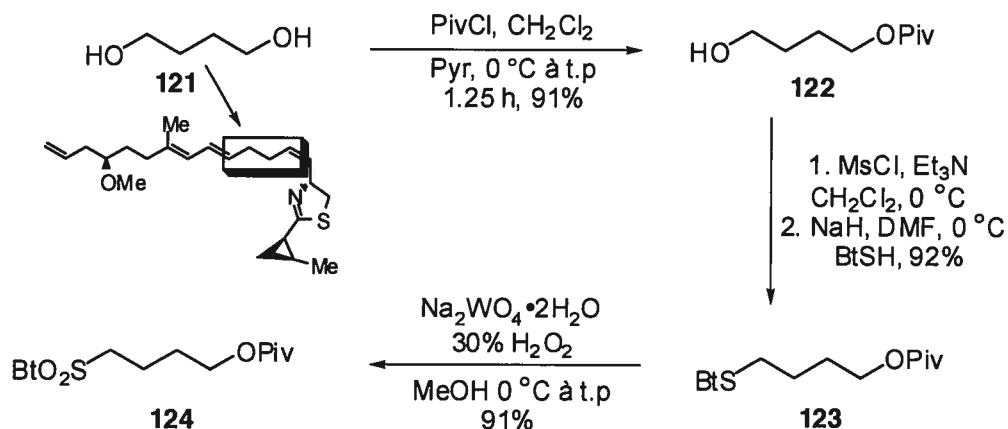


Entrée	Réactif	temps (h)	Solvant	Rend. (%)	Ratio <i>E</i> : <i>Z</i>
1	IBX	0.75	DMSO	81	3.2:1
2	Dess-Martin	1	CH ₂ Cl ₂	95	19:1
3	Dess-Martin Pyridine	1	CH ₂ Cl ₂	95	28:1
4	TPAP 1.5 mol%, NMO tamis 3 Å	3.5	CH ₂ Cl ₂	96	99:1

2.7.5 Synthèse de la benzothiazolyl sulfone

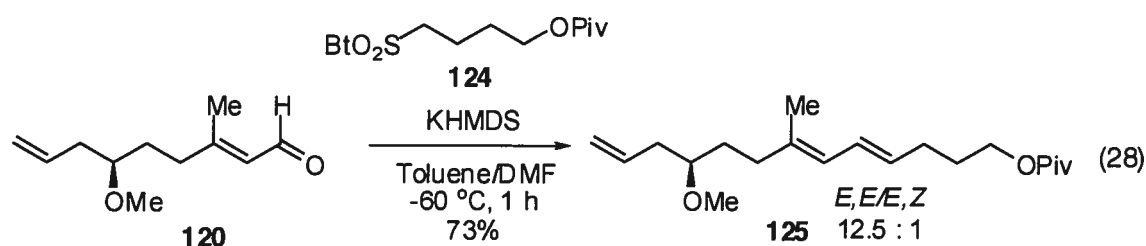
Le substrat de départ utilisé pour préparer le deuxième élément nécessaire à l'oléfination de Julia (soit la sulfone aliphatique **124**) est le 1,4-butanediol (Schéma 18). Ce dernier a tout d'abord été monoprotégé à l'aide du chlorure de pivaloyle pour ainsi obtenir l'alcool **122**, qui, lui, a été transformé en mésylate dans les conditions standard, puis traité avec le thiolate de sodium du 2-mercaptobenzothiazole pour ainsi donner accès au thiol **123**. L'oxydation de ce dernier, utilisant le tungstate de sodium en quantité catalytique en présence de peroxyde d'hydrogène, a mené à la sulfone **124** dans un excellent rendement. L'utilisation de cet agent oxydant est le fruit d'une optimisation effectuée par Carl Berthelette et David St-Martin au sein de notre groupe de recherche. Une étude comparative de différents agents oxydants (MoOPh, *m*-CPBA, molybdate d'ammonium, oxone) a été publiée en 2001⁷⁵ et a démontré que le tungstate de sodium était le plus efficace et ce, même en présence d'alcènes.

Schéma 18 Synthèse de l'alkyle sulfone



2.7.6 Synthèse du diène de la curacine A

Après avoir synthétisé l'aldéhyde **120** et la sulfone **124**, les deux fragments étaient à présent prêts à être couplés. Selon les études menées par Hélène Lebel,^{72b} l'utilisation d'un solvant complexant comme le DMF devait nous permettre d'obtenir le diène *trans* majoritairement. Patrick Lacombe et Carl Berthelette avaient déjà fait un couplage similaire en utilisant une autre sulfone ainsi que le KHMDS comme base, et ils avaient obtenu une sélectivité de l'ordre de 12.5:1 (*E,E/E,Z*) et un rendement de 67%. Dans notre cas, le diène **125** a été obtenu dans un rendement de 73% et un rapport de 12.5:1 (*E,E/E,Z*) à la suite de l'addition d'une solution de KHMDS 0.5M dans le toluène à un mélange de l'aldéhyde et de la sulfone dans le DMF à -60 °C (équation 28). Ce mélange d'isomères était inséparable par chromatographie sur gel de silice.



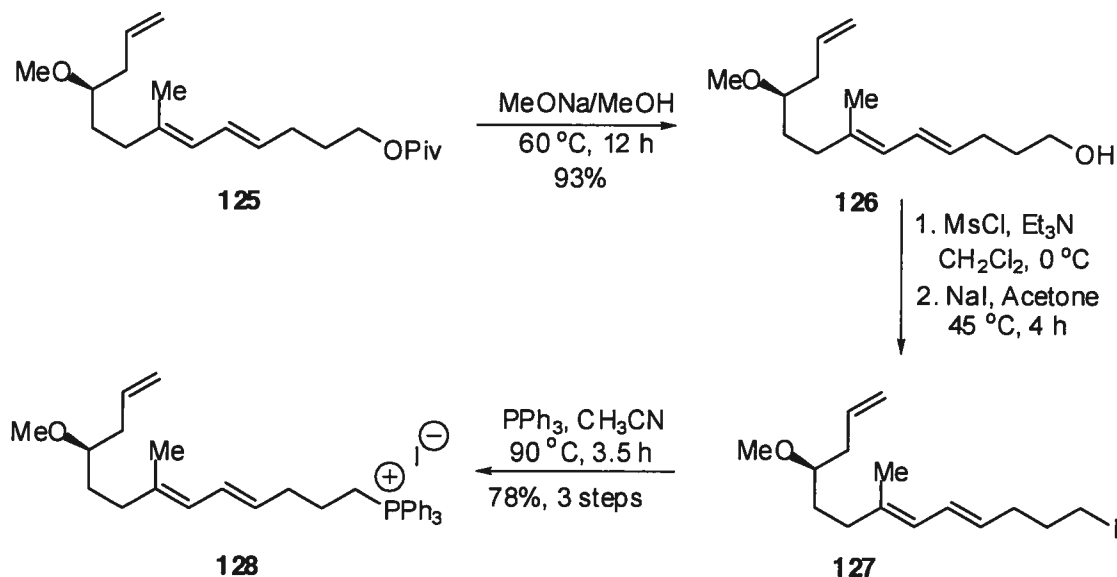
2.8 Formation de l'alcène Z via l'oléfination de Wittig

Au cours des prochaines sous-sections, il sera question de la formation de l'alcène de géométrie *Z*, qui sera obtenu à la suite d'une réaction entre un sel de phosphonium comprenant la chaîne latérale de la curacine A et un aldéhyde dérivé de la cystéine. De plus, la synthèse de ces réactifs sera décrite de façon détaillée.

2.8.3 Synthèse du sel de phosphonium

La préparation du sel de phosphonium (Schéma 19) a été faite à partir de la chaîne latérale synthétisée préalablement *via* l'oléfination de S. Julia. Dans un premier temps, l'alcool **126** a été obtenu par déprotection du pivaloate **125** suite à un traitement avec une solution 25% de méthanolate de sodium dans le méthanol à 60 °C durant une période de 12 heures.

Schéma 19 Synthèse du sel de phosphonium **128**



Cet alcool a été transformé en iodure **127** suite à un déplacement nucléophile de l'iodure de sodium sur le mésylate correspondant, lequel a été formé en utilisant des conditions standard. À noter que l'iodure de sodium a été préalablement cristallisé dans l'acétone, car nous avons constaté que, si nous ne le purifions pas au préalable, la géométrie du diène passait de 12.5:1 (*E,E/E,Z*) à 3:1 au cours de la réaction. Ceci signifiait donc que les traces d'iode étaient suffisantes pour isomériser le diène. Malgré cela, l'iodure **127** a été obtenu dans un rapport de 10:1 (*E,E/E,Z*) en utilisant l'iodure de sodium fraîchement

recristallisé. Ce mélange d'isomères a, une fois de plus, été inséparable par chromatographie sur gel de silice. Par la suite, l'addition de la triphénylphosphine dans l'acétonitrile à reflux a conduit au sel de phosphonium **128** dans un rendement de 78% pour les trois dernières étapes.

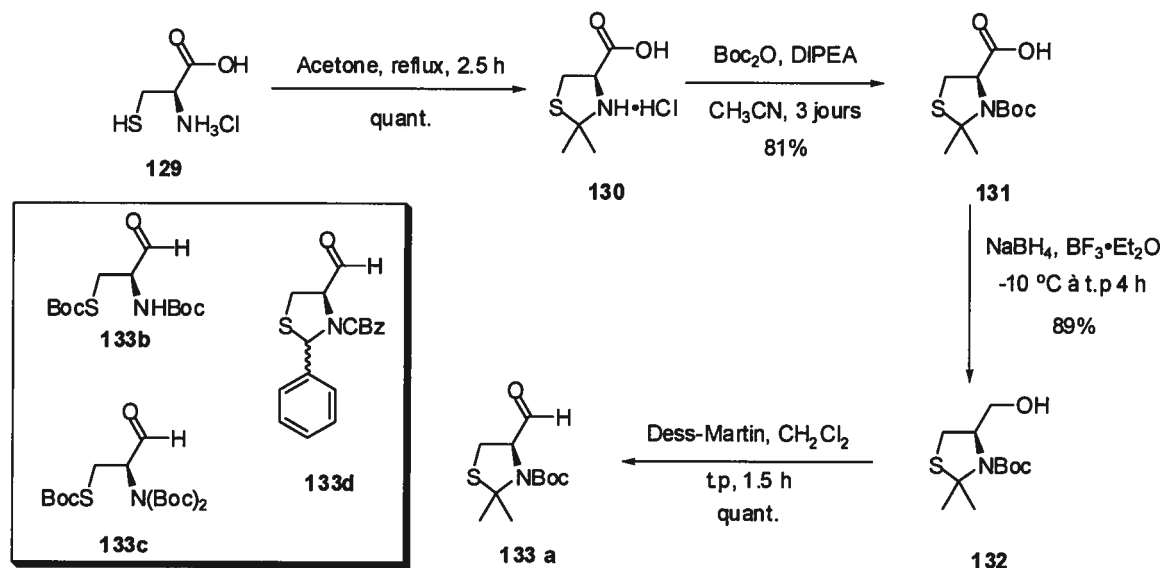
2.8.4 Synthèse de l'aldéhyde dérivé de la cystéine

Dans les précédentes synthèses, Kobayashi et Iwasaki ont utilisé la cystéine protégée pour effectuer une réaction de Wittig et ainsi former l'aldéhyde servant de structure de base pour la construction de la thiazoline. Pour notre part, nous avons décidé de synthétiser le même aldéhyde en y apportant quelques modifications (Schéma 20). D'abord, le sel d'hydrochlorure de la L-cystéine **129** a été chauffé dans l'acétone à reflux pour une période de 2.5 h, et l'acétonide **130** a ainsi pu être obtenu. Ensuite, ce dernier a été traité avec le Boc₂O en présence de diisopropyléthylamine dans l'acétonitrile et, après 3 jours de réaction, l'acide **131** a été obtenu dans un rendement de 81%.⁷⁶ Cette réaction procède, dans un premier temps, par l'attachement du Boc sur la fonction acide puis, dans un deuxième temps, entraîne le transfert du Boc de l'acide à l'amine. Le transfert du Boc devient alors l'étape limitante de ce processus en raison de l'encombrement stérique autour de la fonction amine, et ceci explique un temps de réaction très long.

La réduction de l'acide en alcool **132** a été effectuée avec une source de borane formé *in situ* à l'aide du borohydrure de sodium en présence du trifluoroborane complexé à l'éther. Nous avons ainsi obtenu l'alcool voulu dans un rendement de 89%. Nous avons tenté de réduire ce même acide en utilisant du borane complexé au diméthylsulfure dans le THF, mais le rendement n'était que de 79%. Par contre, en traitant l'alcool **132** dans des conditions d'oxydation avec le réactif de Dess-Martin,⁷⁷ nous avons obtenu l'aldéhyde **133a** de façon quantitative. D'autres aldéhydes tels **133b**, **133c**, **133d** ont été synthétisés et

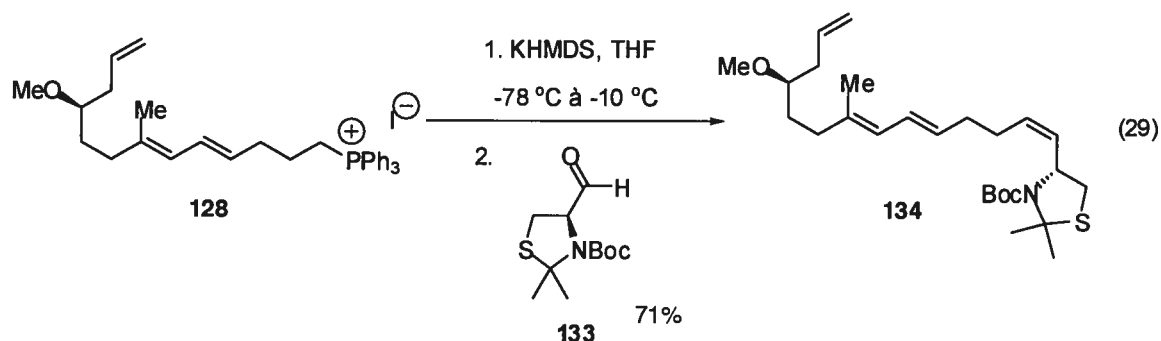
n'ont simplement pas été retenus compte tenu des rendements faibles qui ont été obtenus au cours de l'oléfination de Wittig.

Schéma 20 Synthèse de l'aldéhyde 133a



2.8.5 Oléfination de Wittig

Ayant le sel de phosphonium 128 et l'aldéhyde 133a en main, nous étions prêts à effectuer la réaction de Wittig (équation 15).



Iwasaki avait déjà fait ce couplage et avait obtenu un rendement de 60% avec une sélectivité de 20:1 en utilisant le LiHMDS comme base à $-78 ^\circ\text{C}$ dans le

THF. Pour notre part, l'utilisation du KHMDS sur le sel de phosphonium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nous a permis de former l'ylure correspondant, et, après avoir additionné l'aldéhyde à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, nous avons obtenu le tétraène **134** dans un rendement de 71%. Seul l'isomère Z a pu être détecté. La géométrie du diène était alors de 9.7:1, mais ce mélange n'était toujours pas séparable.

2.9 Formation de la thiazoline de la curacine A

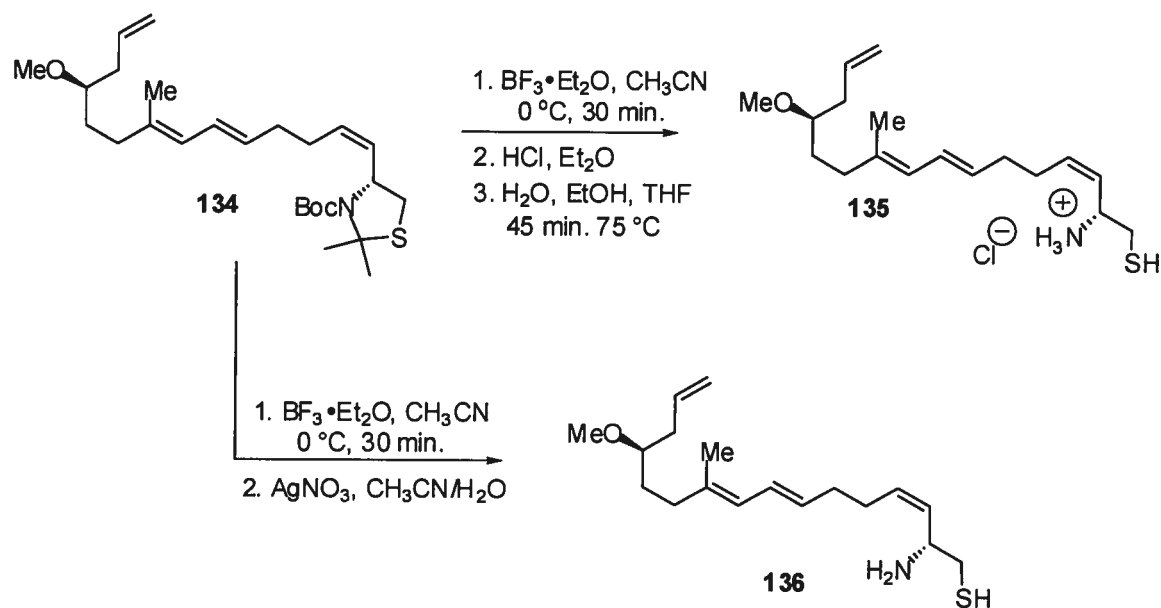
Au cours des deux prochaines sous-sections, il sera question de la formation de l'aminothiols de la chaîne latérale et de la synthèse du cyclopropylamide. Ces deux produits seront par la suite couplés *via* la méthodologie d'activation électrophilique d'amides, développée au sein de notre groupe pour ainsi obtenir la curacine A.

2.9.3 Formation de l'aminothiols

Pour permettre d'appliquer la méthodologie de formation de thiazoline développé par Peter Chua, qui utilise un aminothiols libre, il nous a fallu déprotéger le tétraène **134**. Pour ce faire, deux conditions de réaction ont été utilisées (Schéma 21). Dans un premier temps, nous avons clivé le groupement Boc en utilisant le trifluoroborane complexé à l'éther, ce qui nous a permis de former l'amine libre. Cette dernière a été transformée en sel d'hydrochlorure correspondant en la traitant avec une solution 1M de HCl dans l'éther. Le sel obtenu a ensuite été chauffé dans un mélange de THF/H₂O/Et₂O à $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour ainsi former l'aminothiols **135** sous forme de sel d'hydrochlorure. L'aminothiols n'a pas pu être purifié d'aucune façon à cause de sa grande sensibilité. En effet, il s'oxydait très facilement en dimérisant pour former un lien disulfure. En plus, il se décomposait rapidement lorsque nous tentions de le purifier par chromatographie sur gel de silice. Pour ces raisons, cet aminothiols a donc été utilisé brut pour la dernière étape de la synthèse. Parallèlement, nous avons utilisé le nitrate d'argent pour effectuer la déprotection de l'acétonide et nous avons obtenu

l'aminothiols libre, qui a été engagé directement dans l'étape finale. L'utilisation de ces deux aminothiols nous a permis de déterminer, à l'issue de l'étape finale, quelle méthode de déprotection était la plus efficace.

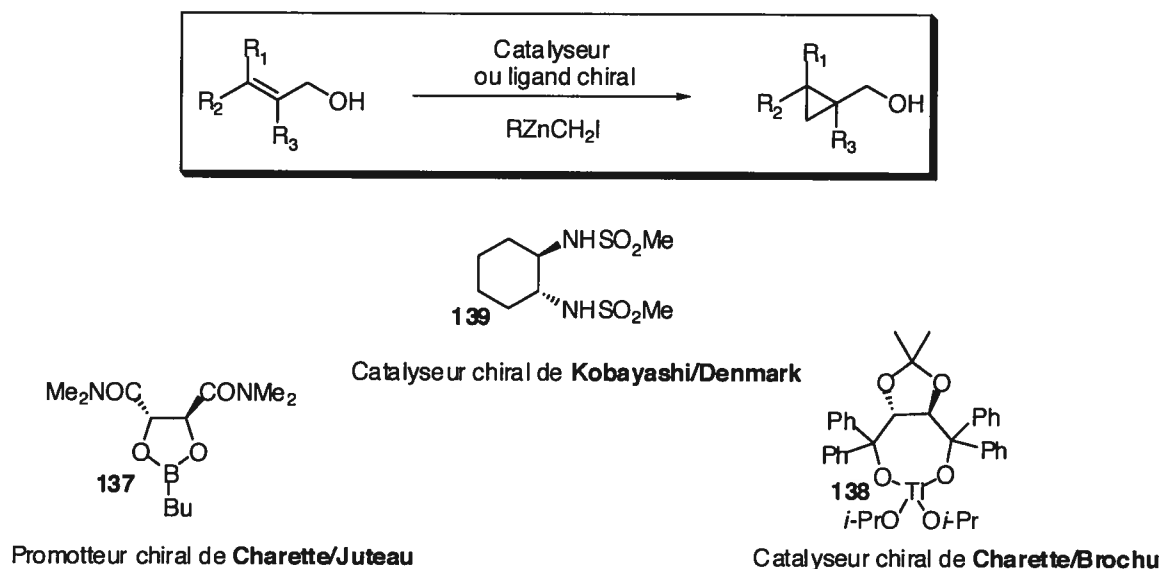
Schéma 21 Formation d'aminothiols



2.9.4 Synthèse du cyclopropylamide par la cyclopropanation de Charette/Juteau

Les méthodes les plus récentes et les plus efficaces de cyclopropanation asymétriques qui utilisent des carbenoïdes de zinc ont été développées par notre groupe de recherche, de même que par Kobayashi et Denmark (Figure 4).⁷⁸ En effet, le catalyseur chiral **138**⁷⁹ que nous avons mis au point, dérivé du TADDOL, est capable de cyclopropaner de façon très efficace les alcools allyliques. Cependant, les énantiosélectivités sont modestes pour les alcènes qui ne sont pas conjugués et celles de géométrie Z.

Figure 4 Ligands et catalyseurs chiraux pour la cyclopropanation d'alcools allyliques

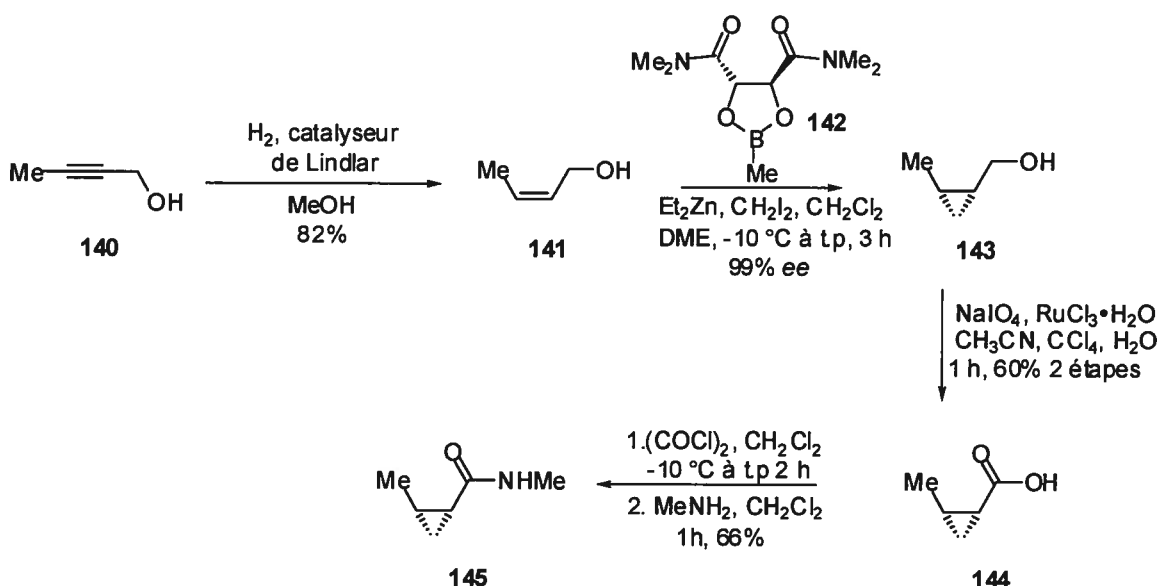


Dans le cas du catalyseur de Kobayashi/Denmark **139**, les rendements de cyclopropanation sont toujours très bons. Par contre, ce dernier génère des énantiosélectivités allant de 5 à 81% *ee*. De plus, il est lui aussi plus efficace dans le cas des alcènes de géométrie *E* en position benzylique. Le promoteur chiral **137**⁵³ est le plus versatile de tous. En effet, avec ce dernier, il est possible de cyclopropaner un alcool allylique de géométrie *E* ou *Z*, di-, tri- ou tetrasubstitué. Dans la majorité des cas, les rendements sont supérieurs à 85% et les énantiosélectivités, plus grandes que 90%. Cette méthode reste, encore à ce jour, la plus efficace et la plus utilisée en synthèse d'unités cyclopropyles énantioenrichis à partir d'alcools allyliques.

Il était évident que la synthèse de l'unité cyclopropyle pouvait être effectuée de manière stéréosélective en utilisant la méthodologie développée au sein de notre groupe. La synthèse a donc débuté en utilisant l'alcool propargylique **140**, qui a été réduit par le catalyseur de Lindlar⁸⁰ et a donné

accès à l'alcène **141** (Schéma 22). C'est à ce moment que nous avons appliqué la cyclopropanation énantiosélective en utilisant le dioxaborolane **142**⁸¹ comme promoteur chiral en présence de diéthylzinc, de diiodométhane et de l'alcool allylique. Nous avons ainsi formé le cyclopropylméthanol **143**.

Schéma 22 Synthèse du cyclopropyle amide

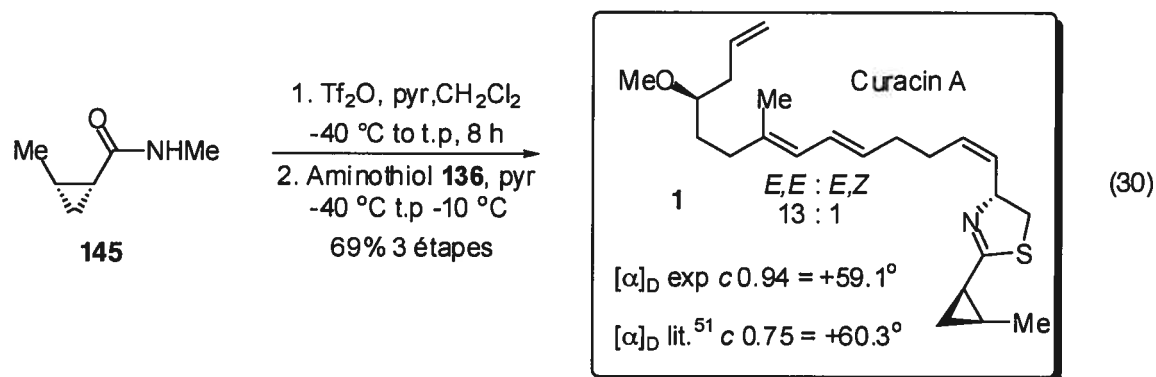


La pureté énantiomérique a été déterminée par l'ester de Mosher correspondant (99% ee). Puisque cet alcool avait la caractéristique d'être très volatil, il a été utilisé sans purification et ainsi transformé en acide carboxylique **144** en utilisant les conditions de Sharpless. L'acide a donc été facilement transformé en amide **145**, suite à la formation du chlorure d'acide dans des conditions standard. Ensuite, il y a eu l'addition d'une solution de diméthylamine dans le dichlorométhane.

2.9.3 Couplage final

Ayant maintenant le cyclopropylamide **145** en notre possession, nous étions maintenant prêts à effectuer son couplage avec l'aminothiols **135** ou **136** pour former la thiazoline. Pour ce faire, nous avons traité l'amide **145** avec l'anhydride triflique en présence de pyridine pour ainsi former le triflate de pyridinium. Cette étape d'activation a été, en premier lieu, suivie par RMN ^1H pour connaître la température et la période de temps menant à une conversion maximale. Des études RMN ont déjà été effectuées au sein de notre groupe en utilisant des amides beaucoup moins encombrés, et d'après ces résultats, nous nous attendions à ce que la réaction avec **145** soit ralentie en raison de l'encombrement stérique. En effet, l'expérience RMN ^1H a montré que l'activation procédait de façon lente à 0 °C et qu'il était nécessaire de laisser l'activation se dérouler pour une période de 6 heures à la température de la pièce afin d'avoir une activation complète, ce qui ne pouvait être vérifié que de cette façon. Suite à l'optimisation des conditions, nous avons obtenu le meilleur résultat lorsque le Tf_2O était ajouté à l'amide à -40 °C suivi de la pyridine. Nous avons aussi tenté d'activer l'amide **145** uniquement en présence de Tf_2O , mais nous avons observé l'épimérisation du cyclopropane de *cis* à *trans* à -10 °C. Après avoir déterminé les conditions optimales pour l'activation de l'amide, il nous était maintenant possible de faire le couplage final (équation 30). Après avoir activé l'amide **145**, la réaction a été refroidie à -30 °C et l'aminothiols•HCl **135** a été ajouté pour ainsi obtenir la curacine A dans un rendement de 14.4% pour les trois dernières étapes. Le spectre RMN ^1H brut de l'aminothiols•HCl **135** de départ n'était pas très propre, ce qui était probablement dû à la sensibilité du tétraène en milieu acide lors de sa formation. C'était tout de même notre premier résultat. Par la suite, puisque l'aminothiols **136** était beaucoup plus propre par RMN ^1H , nous avons fait plusieurs autres tentatives pour obtenir la curacine A à partir de ce dernier. Premièrement, nous avons découvert que la quantité de pyridine utilisée était cruciale pour obtenir un rendement optimal. L'utilisation de 3 équivalents de

pyridine au cours de l'activation et de 3.7 équivalents lors de l'ajout de l'aminothiols était nécessaire. Deuxièmement, il était absolument impossible de faire la réaction avec un excès de Tf_2O , car les rendements étaient toujours inférieurs à 25% pour la formation de la thiazoline de la curacine A. De plus, il était nécessaire de purifier la curacine A sur gel de silice avec de la triéthylamine dans l'éluant (2.5% acétate d'éthyle/1.5% Et_3N /hexanes) vu son instabilité en présence de traces d'acides. Finalement, avec les conditions optimales d'activation, nous avons ajouté l'aminothiols **136** et, cette fois, la curacine A a été obtenue dans un rapport de 13:1 (*E,E/E,Z*) avec un rendement de 69% pour les trois dernières étapes. Ce résultat montre bien la force de notre méthodologie de synthèse pour fabriquer des thiazolines, puisque le meilleur résultat obtenu était auparavant de seulement de 40% pour trois étapes.⁴⁷ Le produit synthétique est identique en tous points aux données de la littérature (RMN ^1H , ^{13}C , $[\alpha]_D$).²



2.10 Conclusion

Finalement, la synthèse de la curacine A a été réalisée en 16 étapes linéaires avec un rendement global de 12% à partir d'un produit disponible commercialement, le géraniol. L'époxydation régiosélective du géraniol, suivie d'un clivage oxydatif de type Malaprade, nous a permis d'obtenir l'aldéhyde **114**

de manière efficace. L'allylation catalytique asymétrique de Keck a été, par la suite, utilisée pour former l'alcool chiral dans une excellente pureté énantiomérique de 96%. De plus, l'oléfination de S. Julia a donné accès au diène **125** dans un excellent rendement et une bonne sélectivité de 12.5:1 (*E,E,Z*). L'oléfination de Wittig nous a permis d'obtenir le tétraène **134** avec également une excellente sélectivité. Le cyclopropylamide **145** a été obtenu avec une pureté énantiomérique de 99% à partir de la méthode de cyclopropanation énantiosélective développée par notre groupe. Finalement, la méthode de formation de thiazolines mise au point par Peter Chua a été valorisée au cours du couplage final pour l'obtention de la curacine A. Cette méthode douce démontre aujourd'hui qu'il s'agit d'une méthode de choix pour l'obtention d'une unité thiazoline, car elle évite tous les problèmes rencontrés au cours des synthèses antérieures de la curacine A.

Chapitre 3

Synthèse totale de la curacine B

3.1 Isolation et propriétés de la curacine B

La curacine B (**154**) a été isolée aux abords de la plage de Carmabi aux Caraïbes par Gerwick⁸² en 1995 (soit un an après la curacine A) à partir d'une cyanobactérie marine appelé la *Lyngbya majuscula*. La seule différence entre les curacines A et B réside dans la géométrie du diène. En effet, le diène de la curacine B est de géométrie *E,Z* alors que celui de la curacine A est de géométrie *E,E*. Par ailleurs, elles sont comparables sous plusieurs aspects. Entre autres, la curacine B possède le même mécanisme d'action et se distingue par une activité antimittotique exceptionnelle, similaire à la curacine A et une excellente cytotoxicité contre les cellules cancéreuses de la leucémie (L-1210). La curacine B démontre aussi une grande activité cytotoxique contre le cancer du sein, du rein, du colon et contre la leucémie. À cause de son caractère très sensible, ce produit naturel peut être isomérisé en curacine A après un reflux de trois heures dans le 2,2,4-triméthylpentane. Fait important : aucune synthèse totale de la curacine B n'avait encore été publiée jusqu'à maintenant.

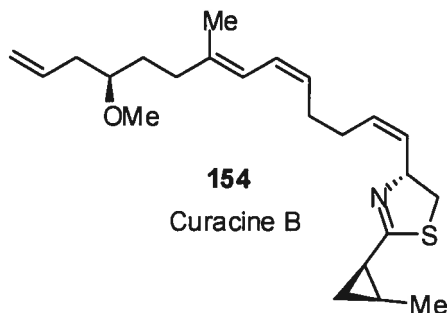
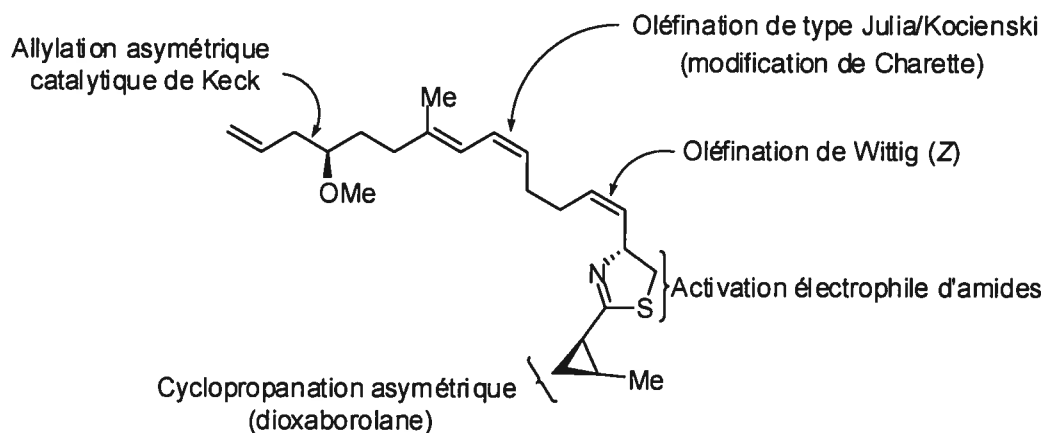


Figure 5 Structure de la curacine B

3.2 Approche rétrosynthétique

Forts de notre excellente stratégie de synthèse (développée au chapitre 2), nous avons décidé de suivre la même voie pour synthétiser la curacine B, en utilisant tous les mêmes précurseurs que pour la curacine A. En effet, l'aldéhyde **120**, précurseur pour l'oléfination de S. Julia (voir section 2.7.1), a servi une fois de plus à l'application d'une nouvelle méthodologie de synthèse de diène *E,Z*, publiée en 2001⁷⁵ par Carl Berthelette et David St-Martin de notre groupe de recherche. La synthèse de ce produit naturel nous tenait particulièrement à cœur, car non seulement nous avons la possibilité d'appliquer directement une nouvelle méthodologie du groupe, mais aussi nous pouvions être les premiers à publier la synthèse totale de la curacine B.

Schéma 23 Approche rétrosynthétique de la curacine B

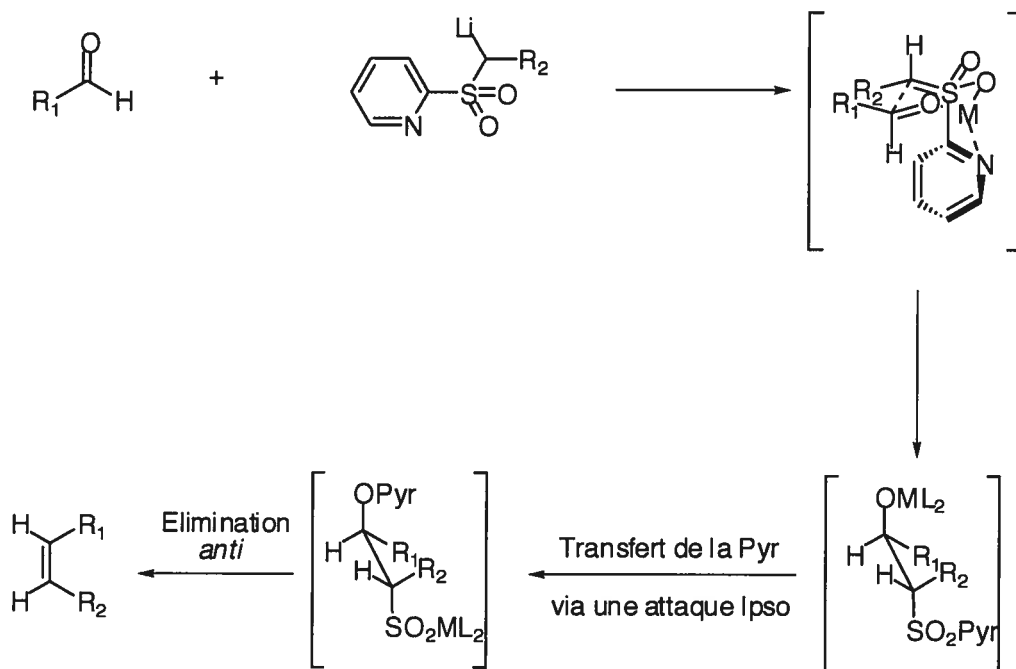


3.3 Oléfination de type Julia/Kocienski (modification de Charette)

La méthodologie de synthèse de diènes *E,Z*, développée au sein de notre groupe en 2001, est principalement basée sur l'oléfination en une étape de

Julia/Kocienski.^{71, 83} Plusieurs conditions de réaction ont été testées au cours de ces travaux pour optimiser la stéréosélectivité du couplage. La réaction d'une sulfone sur laquelle nous retrouvons un groupe 2-pyridyl avec un aldéhyde α,β -insaturé en présence de NaHMDS ou KHMDS dans un solvant non complexant, tel que le toluène, nous a permis d'obtenir d'excellents rapports $E,Z/E,E$. La stéréosélectivité peut s'expliquer en fonction des hypothèses de S. Julia. En effet, il est possible d'avoir un état de transition de type Zimmerman-Traxler⁸⁴ (Schéma 24) qui impliquerait une triple complexation du métal de l'anion par l'azote, l'oxygène de la sulfone ainsi que l'aldéhyde, suivi d'un transfert de l'aryl de la sulfone à l'oxygène de l'aldéhyde *via* une addition *ipso*. L'alcène *Z* serait ainsi formé suite à une élimination *anti*.⁵⁴

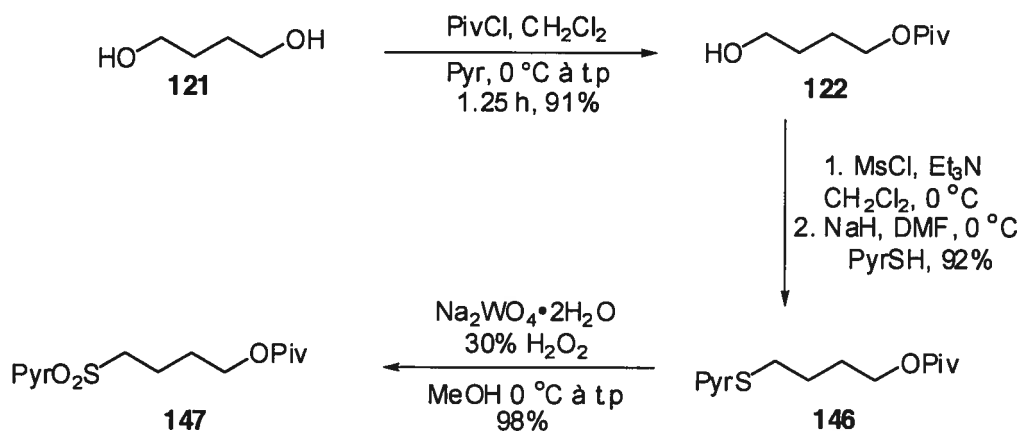
Schéma 24 Modèle d'état de transition de type Zimmerman-Traxler proposé pour la formation d'alcènes *Z* dans les solvants non complexants



3.4 Synthèse de la sulfone

Le substrat de départ utilisé pour fabriquer la sulfone **147** était le même que celui que nous avons utilisé pour la synthèse de la sulfone de la curacine A (schéma 23). Le mésylate a cependant été traité avec le thiolate de sodium de la 2-mercaptopyridine pour donner accès au thiol **146** (Schéma 25). L'oxydation de ce dernier, utilisant le tungstate de sodium en quantité catalytique et en présence de peroxyde d'hydrogène, nous a permis d'obtenir la sulfone **147** dans un excellent rendement de 98%.

Schéma 25 Synthèse de la sulfone

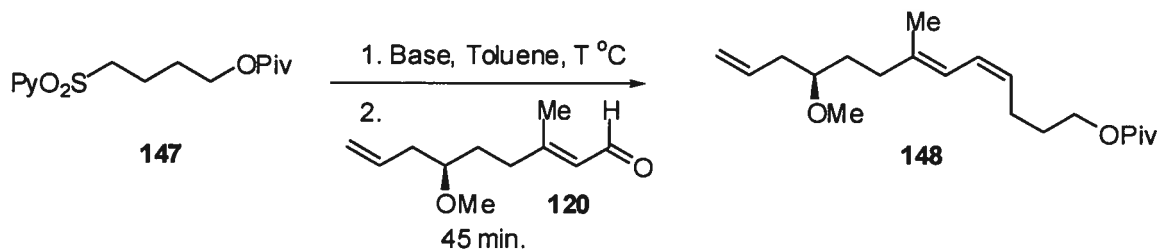


3.5 Formation du diène (*E,Z*) de la curacine B

Nous avons tout d'abord appliqué les conditions de réaction optimales déjà publiées. Les entrées 1 et 2 du Tableau 2 nous ont permis de déterminer la base qui nous procurait la meilleure sélectivité favorisant le composé *E,Z*. Le KHMDS s'est avéré être la meilleure base à utiliser. Toutefois, lorsque nous avons tenté de faire la réaction sur une plus grande échelle (entrée 3), nous

avons obtenu des traces du diène **148** avec beaucoup de décomposition, dont le produit d'auto-condensation de la sulfone. Ce produit d'auto-condensation avait déjà été observé par S. Julia lorsque la sulfone était en présence de base et en absence d'aldéhyde. Comme le montre le tableau 2, la base est toujours ajoutée à la sulfone, suivie d'une période de latence puis de l'ajout de l'aldéhyde. Dans le cas présent, nous avons dû changer un peu les conditions de réaction pour les rendre optimales. Pour ce faire, nous avons d'abord diminué la température à 0 °C (entrée 4). Nous avons tout de même obtenu un bon rapport, mais le rendement était toujours aussi modeste. Ce changement nous a permis de faire la réaction sur une plus grande échelle (entrée 5), mais avec une diminution de la sélectivité et du rendement par rapport à la même réaction sur petite échelle.

Tableau 2 Optimisation de la réaction d'oléfination



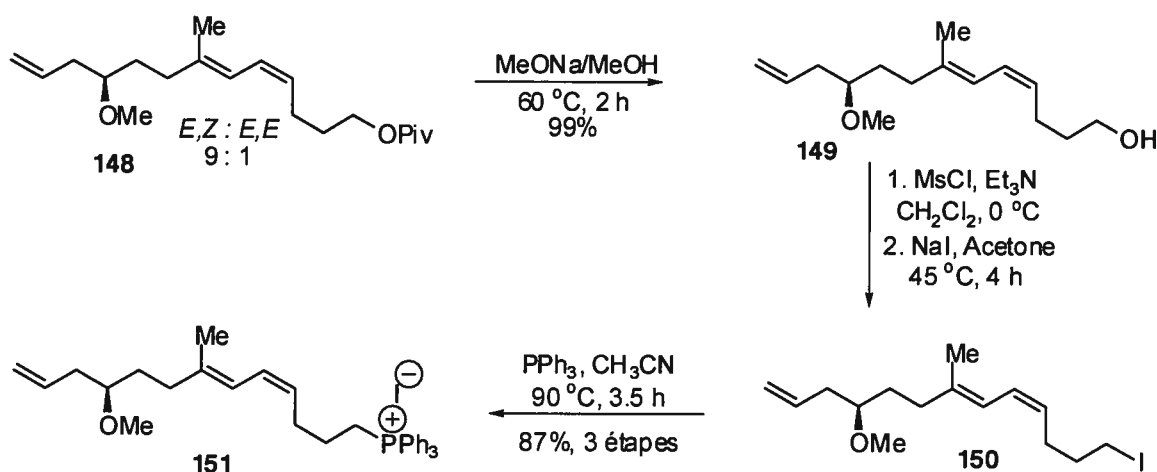
Entrée	Base	Equiv.	T (°C)	120 (mg)	Rend. (%)	Rapport <i>E,Z</i> : <i>E,E</i>
1	NaHMDS	2	25	41	15	6:1
2	KHMDS	2	25	41	42	9.4:1
3	KHMDS	2	25	136	Trace + decomposition	---
4	KHMDS	2	0	70	55	8:1
5	KHMDS	2	0	200	45	7:1
6	KHMDS	1.5	0	1.21 g	79	9:1

Le nombre d'équivalents de base restait le seul paramètre à modifier si nous voulions obtenir un rapport et un rendement acceptables. Lorsque nous avons utilisé 1.5 équivalents de KHMDS sur une échelle de 1.2 g de l'aldéhyde **120** (entrée 6), nous avons obtenu **148** dans un rendement très acceptable de 79% et une excellente sélectivité *E,Z* de 9:1.

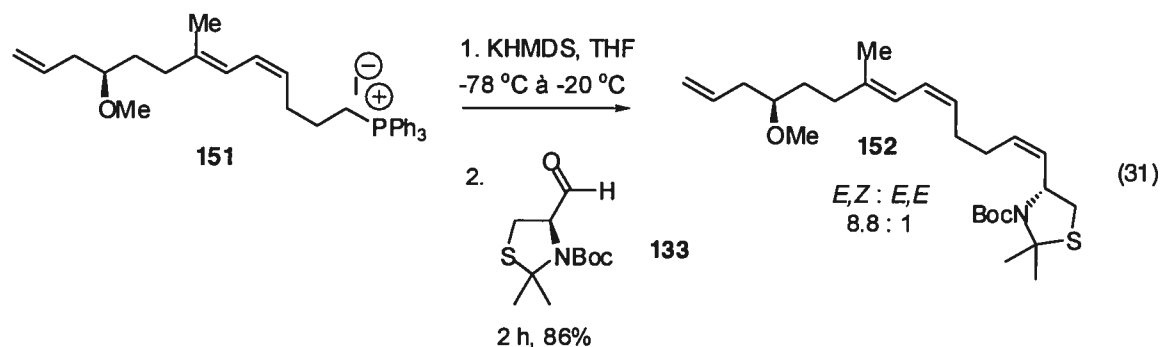
3.6 Oléfination de Wittig

Le diène **148** nous a permis de préparer le sel de phosphonium **151** en suivant la même voie de synthèse que celle que nous avons utilisée à la section 2.8.1. En effet, comme le montre le Schéma 26, le précurseur **148** a été déprotégé en utilisant une solution de 25% de méthanolate de sodium dans le méthanol. L'alcool **149** a été par la suite transformé en sel de phosphonium **151** avec un excellent rendement de 87% pour les 3 étapes.

Schéma 26 Synthèse du sel de phosphonium **151**



Comme nous avons déjà synthétisé l'aldéhyde **133** (voir la section 2.8.2) nous étions prêts à faire l'oléfination de Wittig. Ainsi, nous avons utilisé le KHMDS pour former l'ylure à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ puis, après avoir ramené la température à $-20\text{ }^\circ\text{C}$, nous avons ajouté l'aldéhyde. Après 2 heures d'agitation, nous avons obtenu le tétraène **152** dans un rendement de 86% (équation 31) avec l'isomère *Z* comme seul isomère détecté par RMN. Le rapport $E,Z:E,E$ était alors de 8.8:1, et ce mélange d'isomère était toujours inséparable.

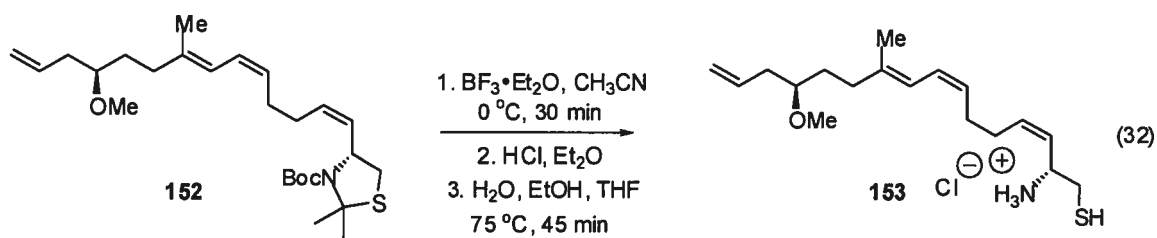


3.7 Formation de la thiazoline de la curacine B

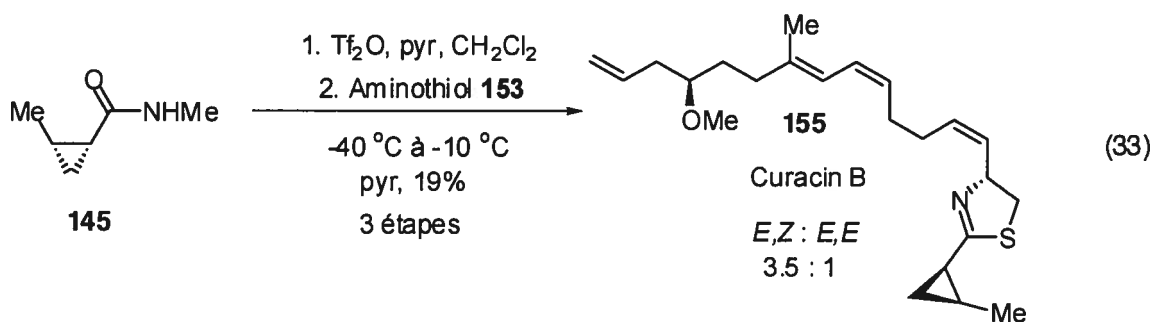
Ayant préalablement synthétisé l'unité cyclopropane (voir la section 2.9.2), nous n'avions plus qu'à obtenir l'aminothiols comprenant la chaîne latérale pour appliquer la méthodologie de formation de la thiazoline développée par Peter Chua et ainsi compléter la synthèse de la curacine B. Toutefois, comme le diène *E,Z* était très sensible, il nous fallait, au préalable, optimiser les conditions de réaction menant à la formation de l'aminothiols afin d'éviter le plus possible l'isomérisation de la double liaison *cis* du diène.

3.7.1 Optimisation des conditions de formation de l'aminothiols

D'abord, nous avons utilisé le trifluoroborane complexé à l'éther pour déprotéger le groupement Boc (équation 32). Puis, nous avons utilisé une solution 1 M de HCl dans l'éther pour former le sel d'hydrochlorure, qui a été par la suite chauffé à 75 °C dans un mélange de THF/H₂O/EtOH pour ainsi obtenir l'aminothiols **153**.



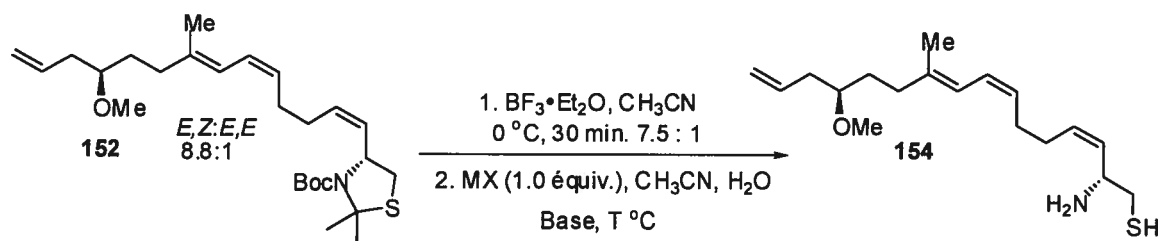
Ce dernier a été utilisé tel quel lors de l'étape finale (équation 33) et ajouté au pyridinium, qui a été obtenu par l'activation de l'amide **145** avec l'anhydride triflique en présence de pyridine. La curacine B **155** a été formée dans un rendement et un rapport *E,Z/E,E* modeste de 19% et de 3.5:1 respectivement.



Comme le diène est thermiquement instable, les conditions de déprotection utilisées n'étaient certes pas idéales. Nous avons donc tenté d'augmenter à la fois le rendement et le rapport en changeant les conditions de clivage de l'acétonide, puisque ce sont elles qui influencent le plus le rapport *E,Z/E,E* (Tableau 3). En effet, après la déprotection du Boc avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, nous avons obtenu un rapport de 7.5:1. Un essai avec le nitrate d'argent nous a permis d'obtenir l'aminothiol libre **154** avec une conversion parfaite, mais le rapport avait alors chuté dramatiquement à 4.5:1 (entrée 2). Sachant que le diène est très sensible aux acides et, qu'au cours de la réaction impliquant le AgNO_3 , il y a formation de 1 équivalent d'acide nitrique, nous avons tenté de tamponner le milieu. Pour ce faire, nous avons ajouté une base inorganique telle que le bicarbonate de sodium (entrée 4) ou une base organique telle que la 2,6-di*tert*butyl-4-méthylpyridine (DTBMP, entrée 5). Cette opération a eu pour effet

d'inhiber complètement la réaction, et nous avons compris que l'acide était nécessaire à l'obtention de l'aminothiols libre. Dans le mécanisme, suite à la formation de l'iminium, l'acide a été neutralisé, ce qui a eu pour effet d'obtenir l'imine en solution. Cette espèce, beaucoup moins électrophile, ne pouvait pas être attaquée par l'eau et ainsi former l'amine. L'utilisation du Ag_2CO_3 nous a seulement permis de voir que l'argent joue un rôle dans l'isomérisation du diène (entrée 6).

Tableau 3 Optimisation des conditions de déprotection de l'aminothiols



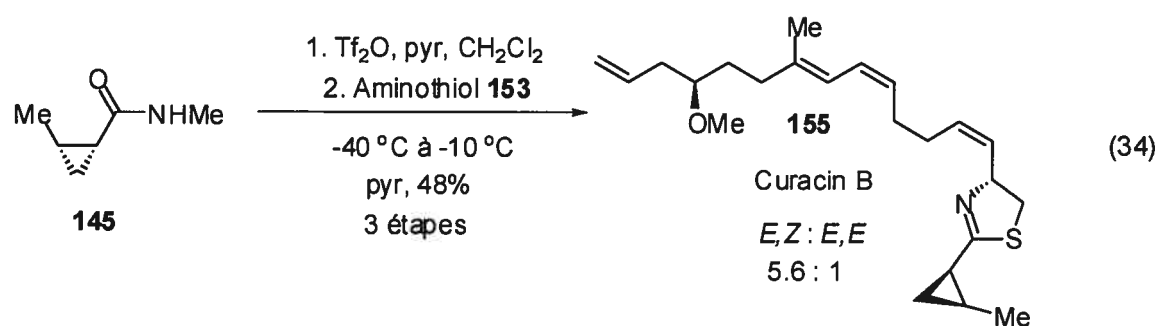
Entrée	MX (equiv)	Base (equiv)	T (°C)	Rapport (E,Z:E,E 154)	Conv. (%)
1	AgNO_3	----	25	4.5:1	100
2	AgNO_3	----	0	4.5:1	100
3	AgNO_3	NaHCO_3 (20)	0	----	0
4	AgNO_3	DTBMP (2)	0	----	0
5	AgPF_6	----	0	5:1	50
6	Ag_2CO_3	----	0	4.5:1	0
7	HgCl_2	CaCO_3 (10)	0	6.5:1	100

Le fait de changer de contre-ion, comme un hexafluorophosphate (entrée 5), nous a permis de générer l'aminothiols voulu, mais le rapport d'isomères était une fois de plus compromis. Le seul métal que nous pouvions utiliser pour effectuer ce genre de déprotection en milieu neutre était le mercure.⁴¹ À juste titre, lorsque nous utilisons le dichlorure de mercure en présence de carbonate de calcium, nous avons réussi à obtenir une conversion complète et un rapport

de 6.5:1 (*E,Z/E,E*). Les aminothiols (entrées 2 et 7) ont tous deux été utilisés lors du couplage final.

3.7 Couplage final

Après l'activation du cyclopropylamide **145**, nous avons ajouté l'aminothiols obtenu à l'entrée 2 du tableau 3 pour ainsi obtenir la curacine B **155** dans un rendement de 21% et un rapport 4.1:1 (*E,Z/E,E*) respectivement. Le meilleur résultat que nous avons obtenu a été un rendement de 48% dans un rapport de 5.6:1 *E,Z/E,E*, lequel a été obtenu à partir de l'aminothiols déprotégé avec HgCl_2 (équation 34).



3.8 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons établi une fois de plus l'efficacité de la méthodologie d'activation électrophile des amides. De plus, nous avons démontré l'utilité de l'oléfination de Julia/Kocienski (modification de Charette) pour l'obtention de diène *E,Z*. Ces deux méthodologies, développées dans nos laboratoires, nous ont permis de faire la toute première synthèse totale de la curacine B en 16 étapes linéaires avec un rendement global de 15%.

Chapitre 4

Synthèse Totale de la cystothiazole A

4.1 Isolation et propriétés de la cystothiazole A

La cystothiazole A a été isolée en 1998 à Kamakura au Japon par Sakagami²⁹ à partir d'une myxobactérie nommée *Cystobacter fuscus*. La structure de ce produit naturel a été élucidée par analyse spectroscopique, et la stéréochimie absolue a été déterminée par dégradation chimique. La cystothiazole A a une activité antibiotique et antifongique des plus intéressantes. Entre autres, elle est capable d'inhiber les cellules cancéreuses du colon (HCT-116) et de la leucémie (K 562). Son activité antifongique semble provenir de l'oxydation du NADH submitochondrial. Structurellement reliée à la myxothiazole,⁸⁵ qui est déjà connue comme antibiotique, la cystothiazole est cependant plus active et moins toxique.

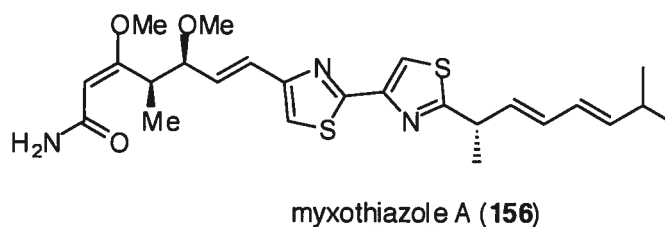
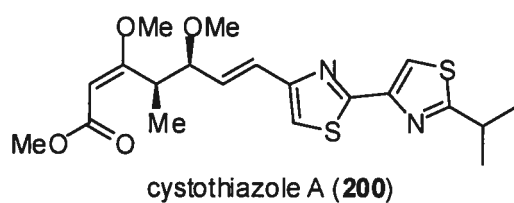


Figure 6 Structure de la cystothiazole A et de la myxothiazole A

4.2 Précédentes synthèses de la cystothiazole A

Depuis la découverte de la cystothiazole A en 1998, deux synthèses totales ont été publiées. En 2001, le groupe de recherche de Williams⁸⁶ a rapporté la toute première synthèse totale, suivi de Akita en collaboration avec Yamamoto en 2002.⁸⁷ Les prochaines sous-sections seront consacrées aux différentes stratégies de synthèse et incluront les étapes clés utilisées par chacun de ces groupes de recherche.

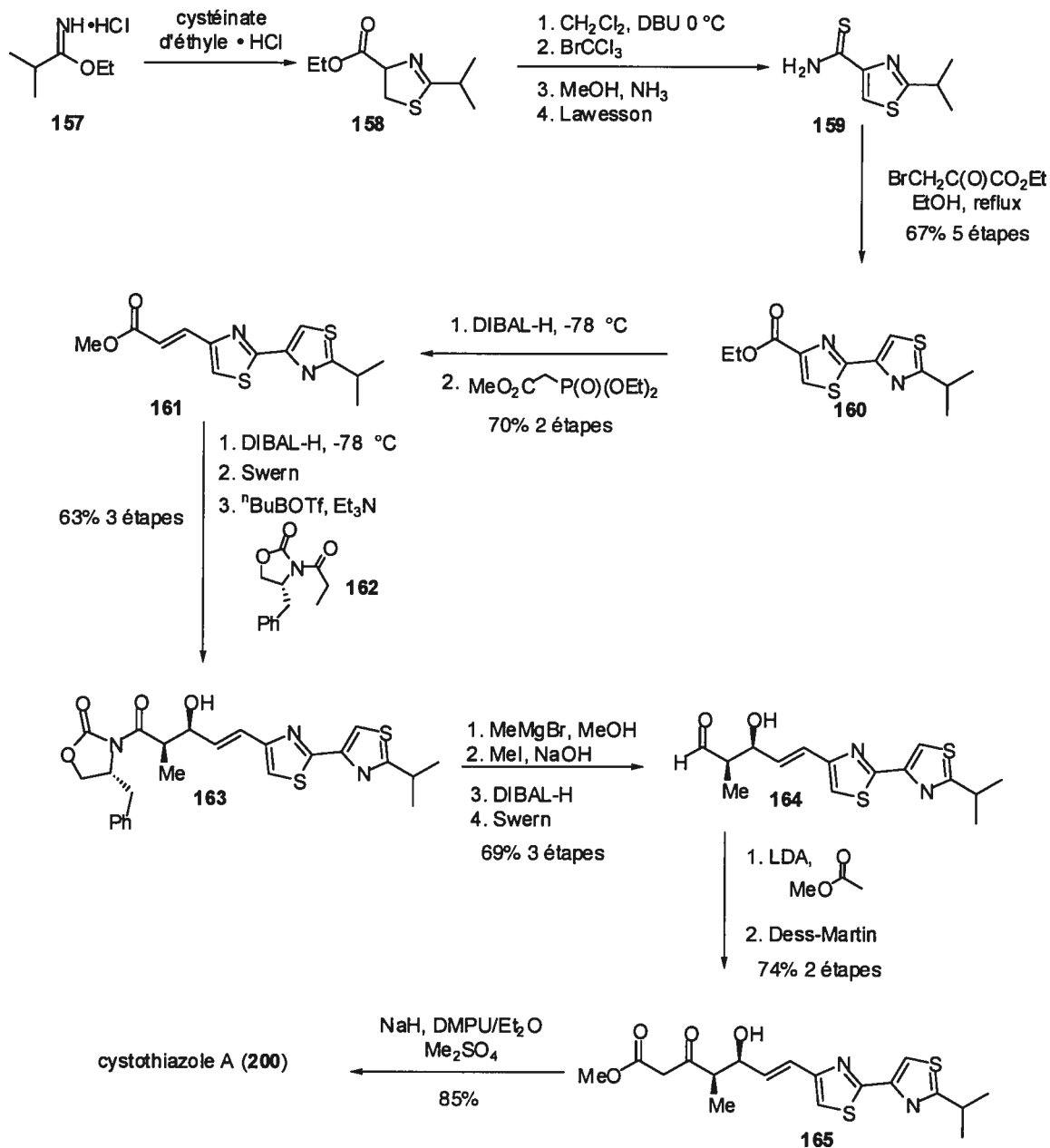
4.2.1 Synthèse de Williams

La synthèse de Williams (Schéma 27) commence avec la thiazoline **158**, synthétisée *via* la condensation de l'imidate **157** avec le chlorohydrate de cystéinate d'éthyle. Suite à une oxydation, il obtient la thiazole, et deux étapes sont nécessaires pour transformer l'ester en thioamide **159**. Une réaction de Hantzsch est utilisée pour former la bis(thiazole) **160**. Suite à une simple réduction et à une homologation de chaîne *via* une oléfination de Horner-Emmons, la bis(thiazole) **161** est obtenue. Cette dernière est par la suite transformée en l'aldéhyde correspondant. Le produit d'aldol **163** de stéréochimie vicinale (4*R*,5*S*) est obtenu dans les conditions d'Evans⁸⁸ avec une excellente diastéréosélectivité. Suite à une séquence de quatre étapes, il obtient l'aldéhyde **164**. L'énolate de l'acétate de méthyle permet d'homologuer la chaîne pour obtenir le β -cétoester **165** après une oxydation. En traitant ce dernier avec du NaH dans un solvant polaire comme le DMPU, il est possible d'obtenir le (*E*)- β -méthoxyacrylate et, par le fait même, la cystothiazole A.

La synthèse de Williams est très linéaire et comporte plusieurs étapes clés. L'aldol d'Evans a permis de synthétiser avec une bonne stéréosélectivité les centres en C₄ et C₅, et l'utilisation de la réaction de Horner-Emmons a permis d'obtenir la double liaison *trans* dans un excellent rendement et une bonne

stéréosélectivité. La cystothiazole A (**200**) a donc été synthétisée en 16 étapes linéaires dans un rendement global de 13%.

Schéma 27 Voie de synthèse de Williams

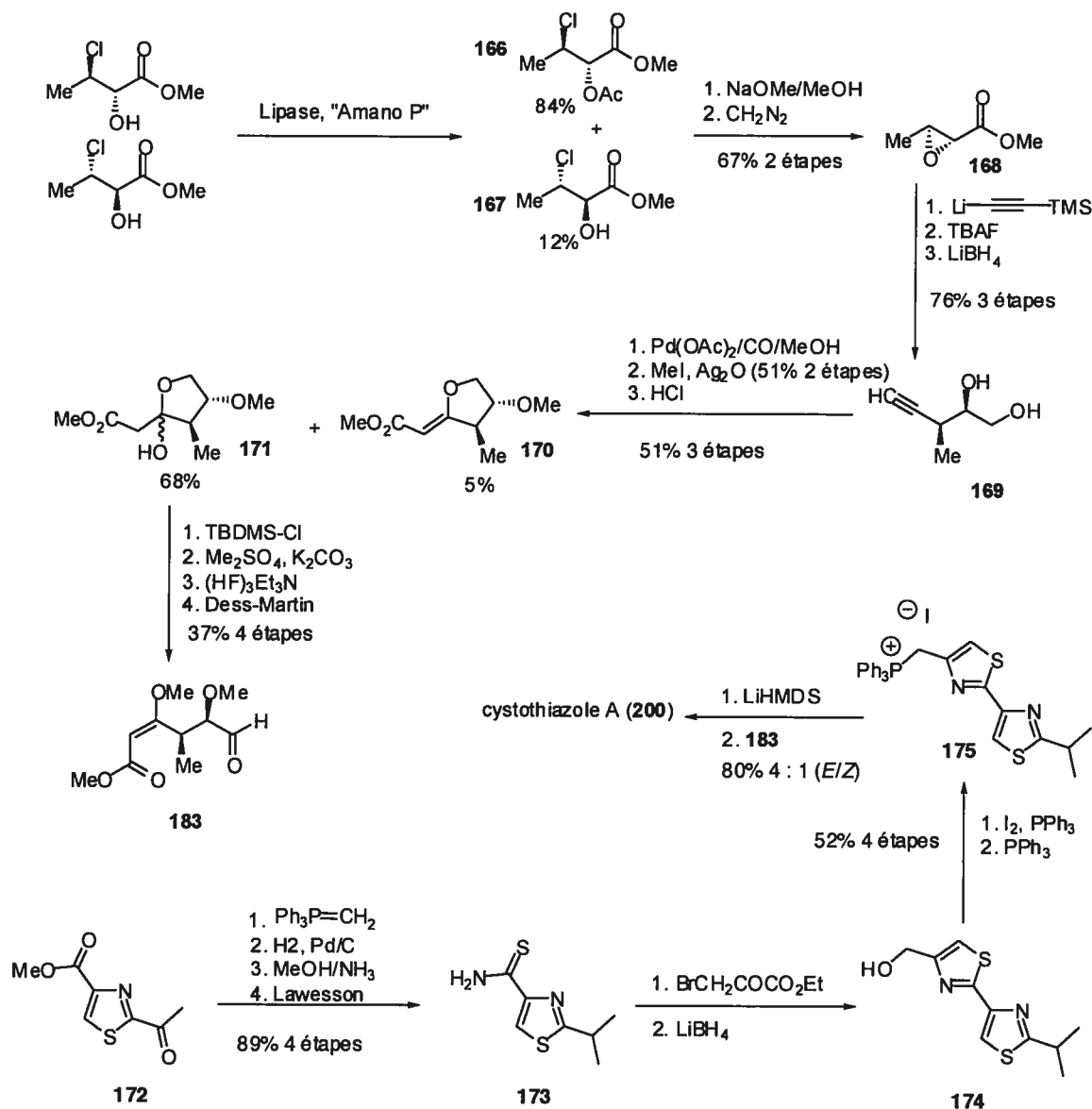


4.2.2 Synthèse de Akita et de Yamamoto

La synthèse de Akita et de Yamamoto (Schéma 28) est très convergente et se termine par une oléfination de Wittig. Ils commencent la synthèse en obtenant l'époxyde chiral **168**⁸⁹ *via* une hydrolyse catalytique asymétrique enzymatique pour obtenir l'halohydrine **166**, suivi d'une saponification et d'une méthylation. L'ouverture de cet époxyde par le lithien du (triméthylsilyl)acétylène en présence de Et₂AlCl et suivi d'une désilylation et d'une réduction permet d'obtenir le diol **169**.⁹⁰ Une réaction de cyclisation-méthoxycarbonylation en présence de palladium leur permet d'homologuer d'un carbone et, suite à une méthylation et à une isomérisation en présence de HCl, ils obtiennent l'alcool **171** dans un rendement global de 51%. Par la suite, l'aldéhyde **183** est obtenu en quatre étapes à partir de l'alcool **171**. La bis(thiazole) **174** est synthétisée *via* la réaction de Hantzsch, tout comme le fait Williams, puis transformée en sel de phosphonium correspondant **175**, et couplée avec l'aldéhyde **183** *via* une oléfination de Wittig pour enfin obtenir la cystothiazole A dans un rapport *E/Z* de 4:1.

La stratégie utilisée au cours de cette synthèse est beaucoup plus convergente que celle de Williams. Cependant, la stéréochimie *E* de la double liaison di-substituée est moins bien contrôlée, et les étapes clés sont moins efficaces. En effet, trois étapes sont nécessaires pour obtenir les centres C₄ et C₅ de stéréochimie *syn* dans un rendement de 56%. Ces chercheurs ont donc synthétisé la cystothiazole A en 14 étapes linéaires avec un rendement global de 3%.

Schéma 28 Voie de synthèse de Akita et de Yamamoto

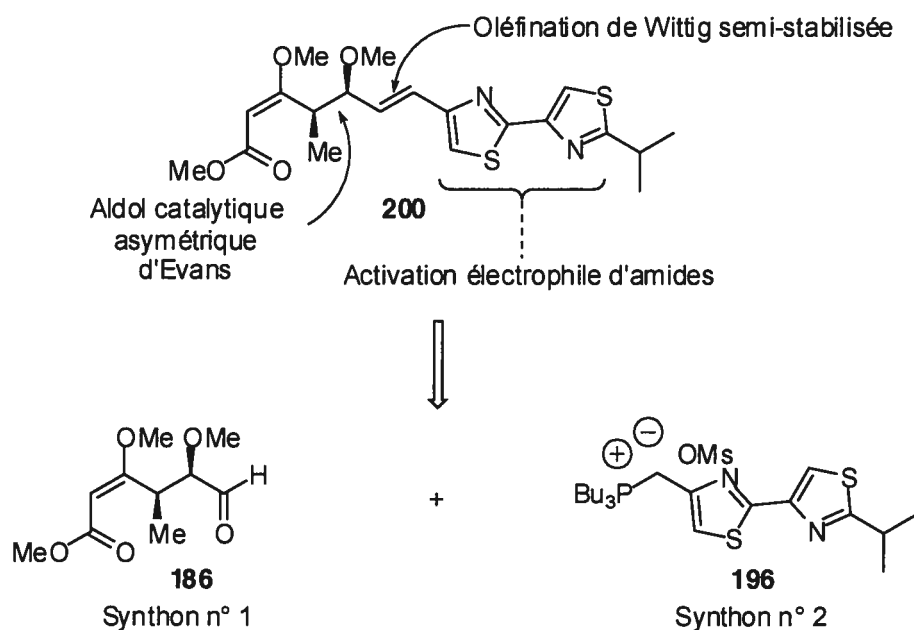


4.3 Approche rétrosynthétique

Le Schéma 29 montre notre approche rétrosynthétique pour obtenir la cystothiazole A. Notre but est de faire une synthèse des plus convergentes en terminant avec une oléfination de Wittig semi-stabilisée pour obtenir l'alcène de géométrie *E* de la même manière que dans la dernière synthèse présentée. Cependant, nous allons utiliser une réaction d'aldol catalytique asymétrique

d'Evans pour obtenir les centres C_4 et C_5 de stéréochimie relative *syn*. La méthodologie d'activation électrophile d'amides, développée dans notre groupe²⁴ et appliquée aux chapitres 2 et 3, va nous permettre de synthétiser l'unité bis(thiazole). Au cours des prochaines sections, nous nous pencherons, dans un premier temps sur la synthèse de l'aldéhyde **186** (synthon n° 1), puis sur la synthèse de sels de phosphonium **196** (synthon n° 2) et, finalement, sur le couplage final de type Wittig.

Schéma 29 Approche rétrosynthétique pour la cystothiazole A



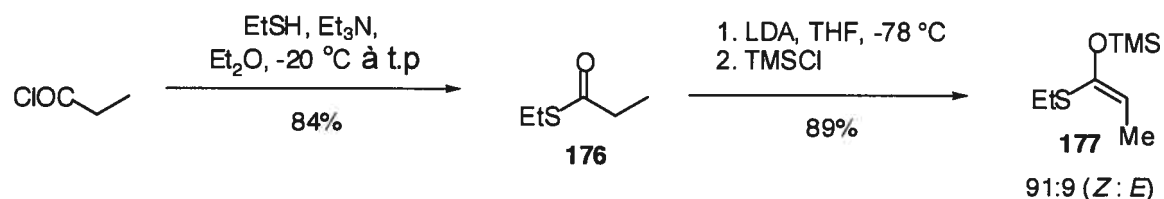
4.4 Synthèse du synthon n° 1

Dans les sous-sections à venir, nous allons élaborer en détail la synthèse de l'aldéhyde **186** et les méthodes employées pour obtenir les centres C_4 et C_5 avec le meilleur rapport *syn:anti* possible et avec une bonne pureté énantiomérique.

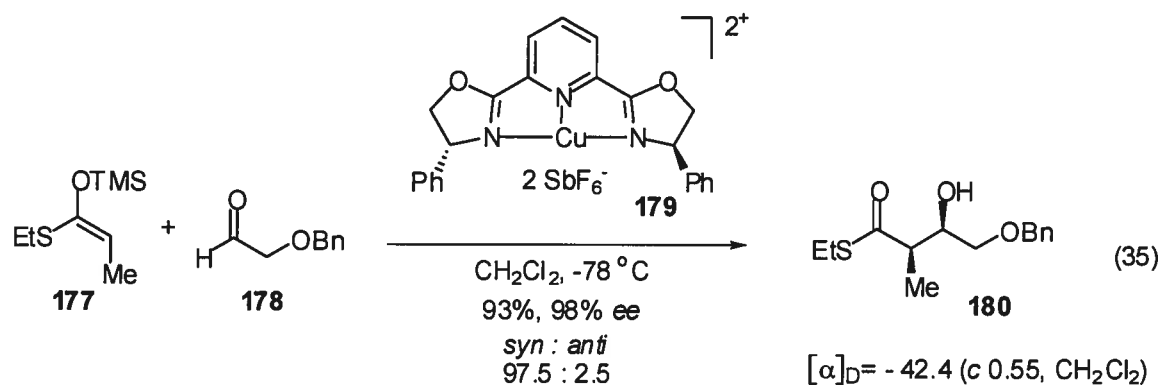
4.4.1 Aldol d'Evans

Afin d'obtenir les centres C₄ et C₅ de stéréochimie *syn*, nous avons pensé à faire une condensation d'aldol. Plusieurs méthodologies d'aldol de stéréosélectivité *syn* ont été développées au cours des dernières années. Pensons, entre autres, à l'aldol de Mukaiyama.⁹¹ Ce dernier permet d'obtenir des produits d'aldol dans des rendements allant de 70 à 80% et avec des stéréosélectivités de 93:7 à 100:1 en faveur du produit *syn* avec des énantiosélectivités toujours supérieures à 90%. De même, l'aldol de Mikami⁹² permet d'obtenir le même genre de produit d'aldol, avec cependant des stéréosélectivités moindres qui vont de 72:28 à 92:8. L'aldol le plus intéressant du point de vue stéréosélectivité/énantiosélectivité est celui d'Evans.⁹³ Avec le ligand PyBOX dérivé de la phénylglycine en notre possession, il nous suffisait de synthétiser le thioacétal nécessaire à la réaction pour ainsi appliquer directement la méthodologie développée par Evans. Pour ce faire, nous avons ajouté l'éthanethiol à une solution du chlorure d'acide correspondant en présence de triéthylamine pour ainsi obtenir, suite à une distillation, le thioester **176** avec 84% de rendement (Schéma 30). Après avoir déprotonné le thioester à -78 °C à l'aide du LDA, nous avons ajouté du chlorure de triméthylsilyle pour obtenir l'acétal du thiocétène **177** dans un rapport de 91:9 (*Z/E*). Notons que, contrairement au protocole plus simple que nous avons choisi, Evans utilise généralement une base plus encombrée, comme la tétraméthylpipéridine de lithium (TMP-Li) afin d'obtenir l'acétal de thiocétène **177** dans un rapport de 95:5 (*Z/E*).⁹³ Malgré une moins bonne sélectivité, Evans a démontré que l'isomère *E* de l'acétal de thiocétène réagit de façon à obtenir le produit *syn*. Toutefois, l'addition se fait beaucoup plus lentement et procure des sélectivités et des énantiosélectivités légèrement moindres que l'isomère *Z*. Pour faire la réaction, nous avons donc utilisé un excès de l'acétal de thiocétène afin de nous assurer que seule l'addition de l'isomère *Z* allait se produire.

Schéma 30 Synthèse de l'acétal de thiocétène

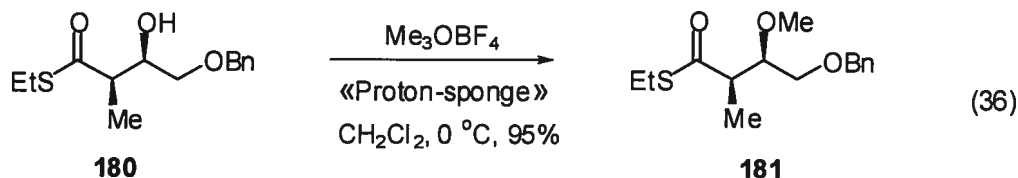


L'équation 35 nous montre que l'aldol d'Evans fonctionne très bien. Nous avons donc répété la réaction d'Evans impliquant le benzyloxyacétaldéhyde **178** avec, cette fois-ci, l'autre énantiomère du catalyseur.⁹⁴ Nous avons donc obtenu le produit d'aldol **180** à 93% de rendement avec un excellent rapport *syn:anti* de 97.5:2.5 et une énantiosélectivité de 98%. Nous avons déterminé le rapport de stéréoisomères par RMN ¹H ainsi que par HPLC. L'énantiosélectivité a été déterminée par HPLC en nous basant sur les temps de rétention obtenus par Evans. Nous avons aussi comparé notre pouvoir rotatoire de -42° avec celui de l'autre énantiomère synthétisé par Evans, qui est de $+41.1^\circ$.⁹³

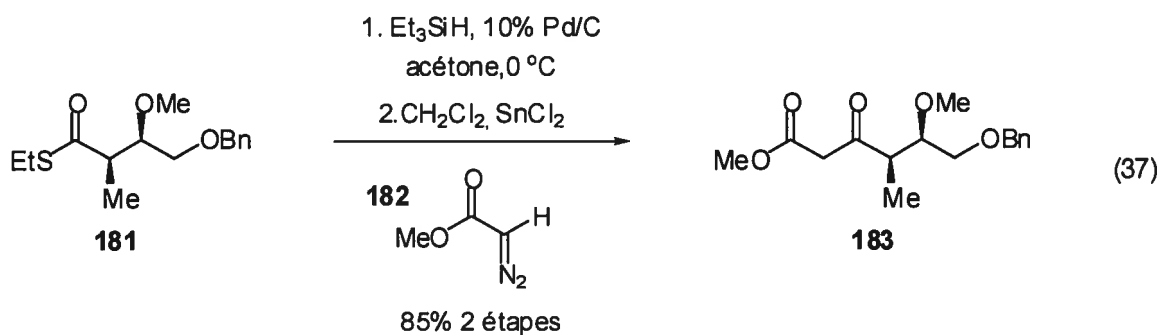


4.4.2 Synthèse de l'aldéhyde (186)

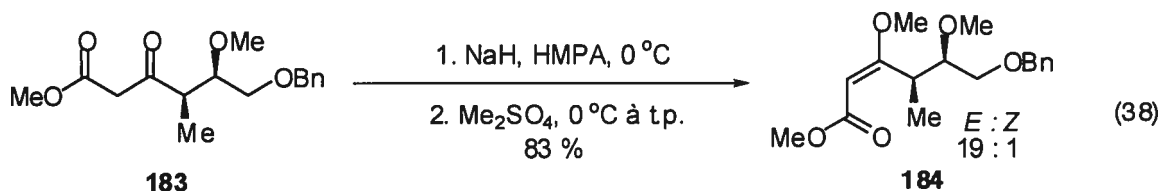
Ayant obtenu une excellente pureté pour notre produit d'aldol, nous n'avions plus qu'à faire quelques dernières transformations pour obtenir l'aldéhyde **186**. Premièrement, nous avons fait la méthylation du produit d'aldol. Puisque ce dernier avait la particularité d'être facilement épimérisable, nous ne pouvions aucunement utiliser les conditions s de méthylation. Nous nous sommes donc servis du sel de Meerwein⁹ en présence de «proton-sponge», qui est une base très encombrée (équation 36). Ces conditions ont déjà été utilisées sur le même genre de substrat⁹⁵ et sont souvent préconisées lorsqu'il y a des centres facilement épimérisables. L'utilisation d'une autre base comme la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine ou d'autres conditions, comme l'oxyde d'argent en présence de l'iodure de méthyle,⁹⁶ se sont révélées être des stratégies moins efficaces.



Par la suite, nous avons dû homologuer la chaîne du côté du thioester de deux atomes de carbone. Dans le but d'obtenir le β -cétoester, nous avons choisi de réduire le thioester en aldéhyde et d'effectuer une addition-migration en utilisant le méthyl diazoacétate.⁹⁷ Comme le montre l'équation 37, nous avons réduit le thioester **181** en aldéhyde en utilisant le triéthylsilane en présence de palladium.⁹⁸ Le brut de cette réaction a été, par la suite, traité avec le méthyl diazoacétate **182**⁹⁹ en présence de dichlorure d'étain pour ainsi obtenir le β -cétoester **183** dans un rendement de 85% pour les deux étapes combinées.

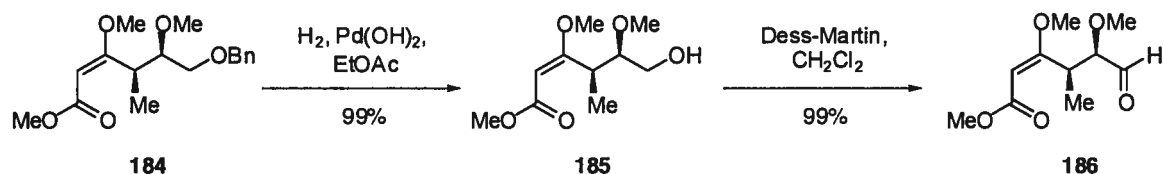


Finalement, nous n'avons plus qu'à transformer le β-cétoester **183** en (*E*)-β-méthoxyacrylate **184** (équation 38). Pour ce faire, nous avons utilisé les conditions de Williams,⁸⁶ qui utilisent l'hydruide de sodium dans le HMPA. Ainsi, l'énolate résultant a pu être trappé à l'aide du diméthylsulfate afin d'obtenir **184** dans un excellent rapport de 19:1 (*E* : *Z*), les deux isomères étant séparables par chromatographie sur gel de silice.



L'utilisation d'un solvant polaire a permis d'éloigner le contre-ion sodium pour ainsi faciliter la *O*-alkylation versus la *C*-alkylation. La réaction a été stéréocontrôlée et a permis de former la double liaison *E* en minimisant l'interaction des dipôles. Par la suite, nous avons déprotégé le groupement benzyle en utilisant l'hydroxyde de palladium pour ainsi obtenir l'alcool **185** (Schéma 31). Il était très important de suivre la réaction, car nous avons déjà observé l'hydrogénation de la double liaison lors du premier essai de clivage du benzyle. Finalement, nous avons oxydé l'alcool primaire **185** à l'aide du réactif de Dess-Martin pour obtenir l'aldéhyde **186**.^{100a,b}

Schéma 31 Hydrogénolyse/Oxydation du dérivé benzyle **184**



4.4.3 Conclusion

Au cours des dernières sous-sections, nous avons décrit une voie de synthèse très efficace pour obtenir l'aldéhyde **186**. Les centres C_4 et C_5 ont été très bien contrôlés *via* l'aldol catalytique asymétrique d'Evans, et la stéréochimie de l'alcène α , quant à elle, été respectée. Nous avons donc obtenu l'aldéhyde **186** en sept étapes linéaires avec un rendement global de 61%.

4.5 Synthèse du synthon n° 2

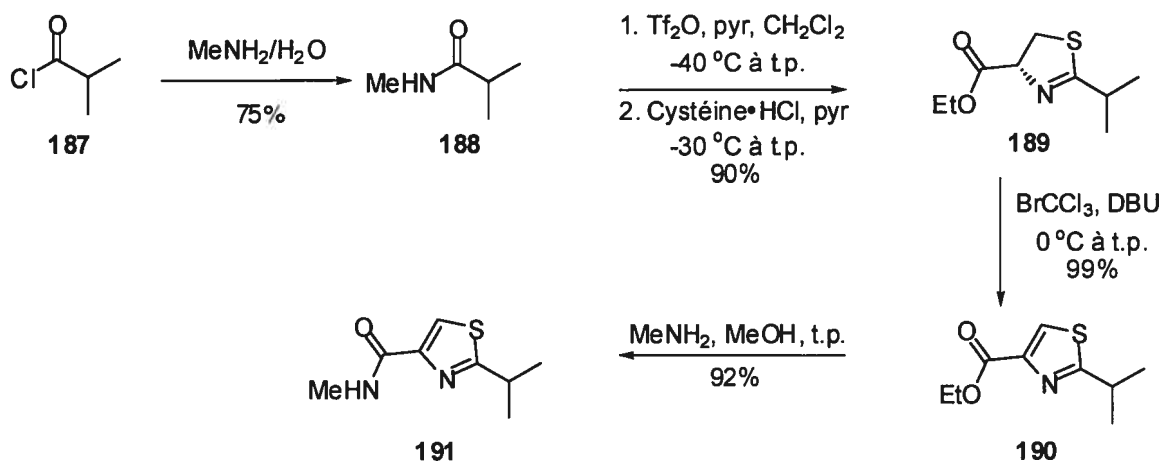
Après avoir synthétisé notre aldéhyde nécessaire à l'oléfination de type Wittig, il nous restait à synthétiser le sel de phosphonium comprenant la deuxième partie de la molécule ciblée. Pour ce faire, nous avons utilisé la méthodologie d'activation électrophile d'amides que nous avons déjà utilisée au cours des chapitres précédents pour former des thiazolines.

4.5.1 Synthèse de la bis(thiazole) *via* la méthode de Charette

Nous avons commencé la synthèse de notre synthon n° 2 en transformant le chlorure d'acide **187** en amide correspondant **188**¹⁰¹ et en utilisant une solution de méthylamine à 40% dans l'eau (Schéma 32). Par la suite, nous avons appliqué la méthodologie d'activation en utilisant l'anhydride triflique en présence de pyridine. Suite à l'ajout de la *L*-cystéine, nous avons obtenu la thiazoline **189** dans un excellent rendement de 90%. Cette dernière a été oxydée en utilisant le bromotrichlorométhane en présence de DBU pour ainsi former à 99% la thiazole

190.¹⁰² Compte tenu de son efficacité, cette méthode a été préférée à toutes les autres méthodes d'oxydation de thiazoline. Un traitement avec une solution de méthylamine dans le méthanol¹⁰³ nous a permis d'obtenir l'amide **191** dans un rendement de 92%.

Schéma 32 Synthèse de la première thiazole

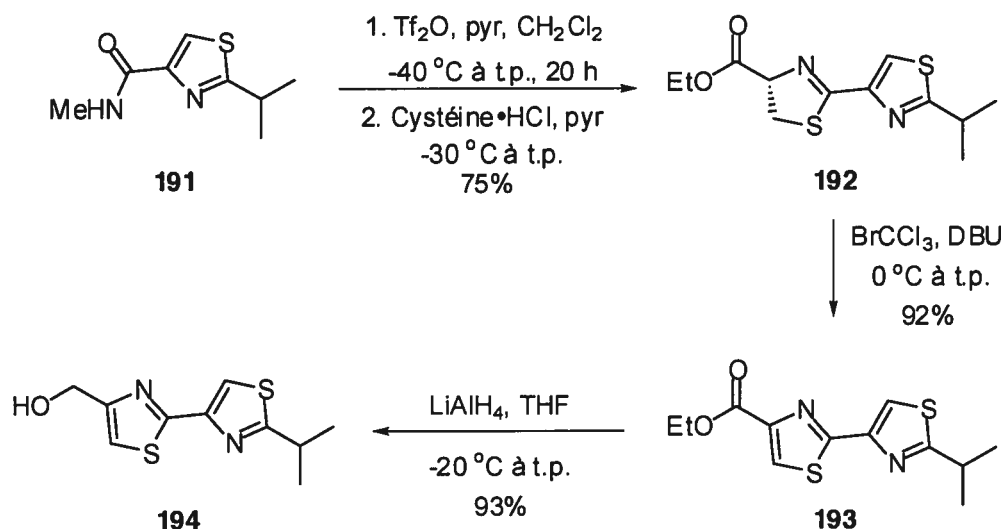


4.5.2 Synthèse du sel de phosphonium 196

L'amide **191** a été utilisé comme précurseur pour la synthèse de la deuxième thiazole pour ainsi obtenir la section bis(thiazole) comprise dans la cystothiazole A. D'abord, nous avons utilisé les mêmes conditions d'activation/oxydation utilisées lors de la formation de la première thiazole. Or, les premières tentatives ont été infructueuses, et le meilleur résultat obtenu était de 38%, le reste de la masse récupérée étant composée de l'amide de départ. Pour remédier à ce problème, nous avons laissé la réaction d'activation procéder plus longtemps. Ainsi, après environ 15 heures d'activation, nous avons obtenu une meilleure conversion. La bis(thiazole) **193**¹⁰⁴ a été obtenue suite à une oxydation de la thiazoline dans un rendement de 69% après deux étapes

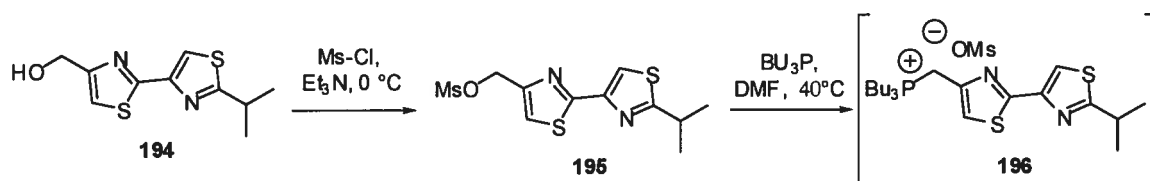
(Schéma 33). Nous avons fait directement l'oxydation sans purifier l'intermédiaire thiazoline-thiazole, car le mélange brut de la réaction était très propre et le produit s'oxydait partiellement à l'air.

Schéma 33 Formation de la deuxième thiazole de la cystothiazole A



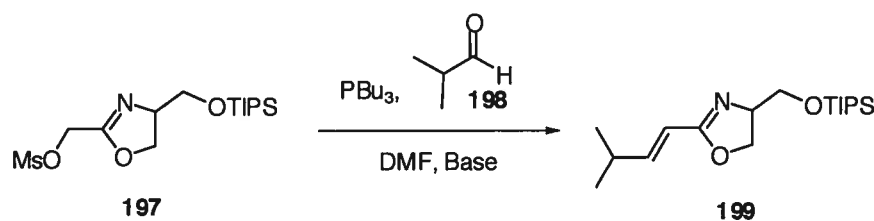
Par la suite, la fonction ester a été réduite afin d'obtenir l'alcool **194** en utilisant le LiAlH_4 comme agent réducteur. Cet alcool a été transformé, d'abord en mésylate **195**, puis traité avec de la tributylphosphine pour ainsi obtenir le sel de phosphonium correspondant **196** (Schéma 34).

Schéma 34 Formation du sel de phosphonium 196



Ce sel de phosphonium nous a, par la suite, permis ainsi d'utiliser les conditions d'oléfination de type Wittig, optimisées par Evans¹⁰⁵ lors de la synthèse totale de la phorboxazole B. La condition optimale d'Evans (Tableau 4) utilisait le mésylate **197** en présence de tributylphosphine et de l'aldéhyde **198** α -substitué, et il ajoutait le LDA à 0 °C (entrée 1) pour ainsi former l'alcène **199** dans un excellent rapport *E/Z* de 27:1.

Tableau 4 Condition d'oléfination de Wittig

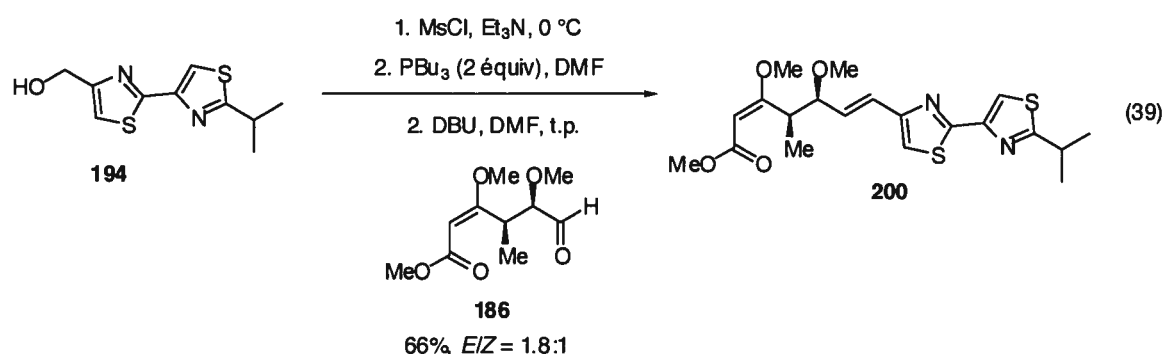


base (équiv.)	T (°C)	Temps de réaction	Rend. (%)	rapport (E/Z)
LDA (1)	0	15 min	88	27:1
DBU (1)	25	45 min	94	21:1
Et ₃ N (5)	25	48 h	92	21:1

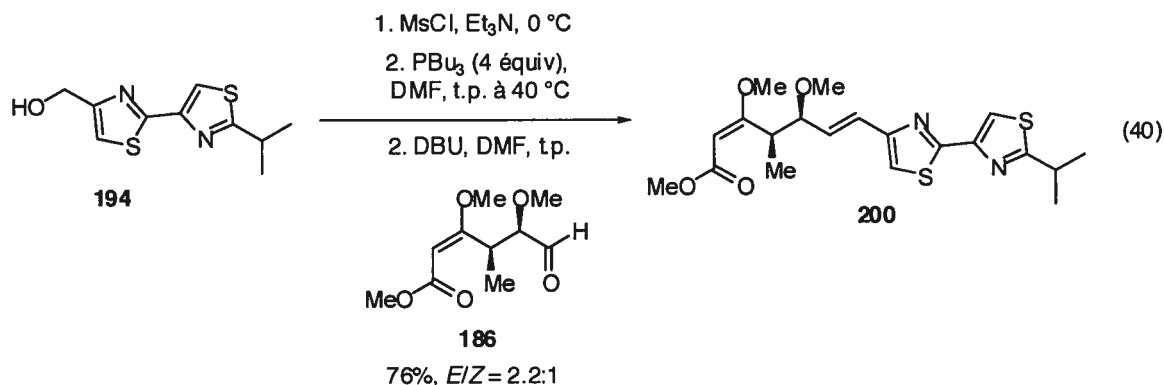
4.6 Couplage final

Nous étions alors en position d'effectuer l'oléfination de Wittig, en joignant ainsi les deux fragments de la molécule. Nous avons simplement appliqué les conditions développées par Evans. Nous avons décidé d'utiliser le DBU comme base afin d'être dans des conditions de réaction plus douces comparativement à celles qui utilisent le LDA. Nous avons donc transformé l'alcool **194** en mésylate (équation 39) et nous avons généré le sel de phosphonium *in situ* en ajoutant de

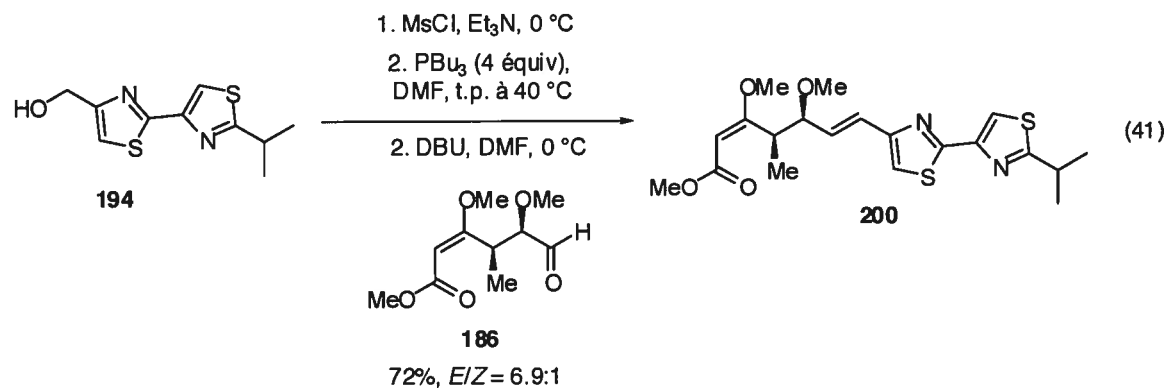
la tributylphosphine à une solution du mésylate dans le DMF. L'aldéhyde **186**, fraîchement synthétisé, a été ajouté à la solution du sel de phosphonium; le DBU a été ajouté, et puis la réaction a été agitée pendant une heure à la température de la pièce. Nous avons obtenu la cystothiazole dans un rendement de 66% avec un rapport *E/Z* de 1.8:1.



À la fin de cette réaction, nous avons récupéré le mésylate de départ ainsi que l'aldéhyde, ce qui explique le rendement moyen obtenu. Nous avons décidé de changer légèrement les conditions développées par Evans. Pour ce faire, nous avons utilisé deux fois plus de tributylphosphine, soit 4 équivalents par rapport au mésylate, et nous avons laissé agiter 15 h à la température de la pièce. Cependant, lorsque nous suivions la formation du sel de phosphonium par CCM, nous avons remarqué que la réaction n'était toujours pas complète donc nous avons décidé de chauffer légèrement la réaction. Seulement 30 minutes à 40 °C ont été nécessaires pour obtenir une consommation complète du mésylate de départ. Nous avons donc ramené la réaction à la température de la pièce et ajouté l'aldéhyde **186**, suivi du DBU pour ainsi obtenir la cystothiazole A (**200**) dans un rendement de 76% avec une sélectivité *E/Z* de 2.2:1 (équation 40).



Grâce à cette modification, nous avons été en mesure d'augmenter le rendement de la réaction sans toutefois obtenir un rapport *E/Z* acceptable comme c'était le cas d'Evans pour les dérivés oxazoles. À la suite de ce résultat, nous avons décidé d'effectuer la même réaction en prenant soin d'en varier la température. Ainsi, suite à l'ajout de l'aldéhyde **186** à la solution de phosphonium à la température de la pièce, nous avons porté la solution à une température de -20 °C. Puis, nous avons ajouté le DBU et laissé la réaction agiter 4 h. Aucun produit n'a été observé par CCM. C'est seulement à 0 °C que nous avons commencé à observer la formation de la cystothiazole A. Nous avons donc laissé agiter 24 h à cette température pour enfin obtenir la cystothiazole A (**200**) dans un rendement de 72% avec un excellent rapport *E/Z* de 6.9:1 déterminé par RMN ¹H (équation 41).



4.7 Conclusion

Finalement, la synthèse de la cystothiazole A a été réalisée en 9 étapes linéaires avec un rendement globale de 38%. La réaction d'aldol, développée par Evans, nous a permis d'obtenir les centres C₄ et C₅ de façon très efficace. De plus, la méthode de formation de thiazoline a été encore une fois valorisée au cours de la synthèse de l'unité bis(thiazole). Ainsi le couplage de Wittig semi-stabilisé nous a permis d'obtenir l'acène *E* final dans un excellent rendement et une sélectivité acceptable. Si nous comparons notre synthèse aux deux autres précédentes, nous pouvons conclure qu'elle est de beaucoup plus efficace autant du point de vue du rendement global que du nombre d'étape.



Partie expérimentale



Notes générales

Les réactions sous atmosphère d'argon ont été effectuées avec de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous argon. Les solvants (THF, CH_2Cl_2 , DMF, Et_2O , benzène, toluène, CH_3CN , hexanes) ont été séchés par un système de filtration de solvants GlassContour constitué de deux colonnes de zéolites sous pression d'argon. La triéthylamine, le chlorure de triméthylsilyle, la pyridine et la diisopropyléthylamine ont été distillés sur de l'hydrure de calcium. Le diméthoxyéthane (DME) a été distillé sur du sodium/benzophénone. Le diiodométhane a été lavé avec une solution de Na_2SO_3 et distillé sur du cuivre. Le diéthylzinc provient de chez AkzoNobel et a été utilisé sans aucune purification. Le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a été distillé sur CaH_2 ou $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Les autres produits ou solvants sont de qualité réactif.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (Merck GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après l'élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : UV, iode/ SiO_2 , solution aqueuse de molybdate d'ammonium cérique (CAM) et solution aqueuse de permanganate de potassium. Les purifications par chromatographie éclair ont été réalisées avec le gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 μm ; 230-240 mesh).

Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 (Na). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante, et la concentration est exprimée en g/100 mL.

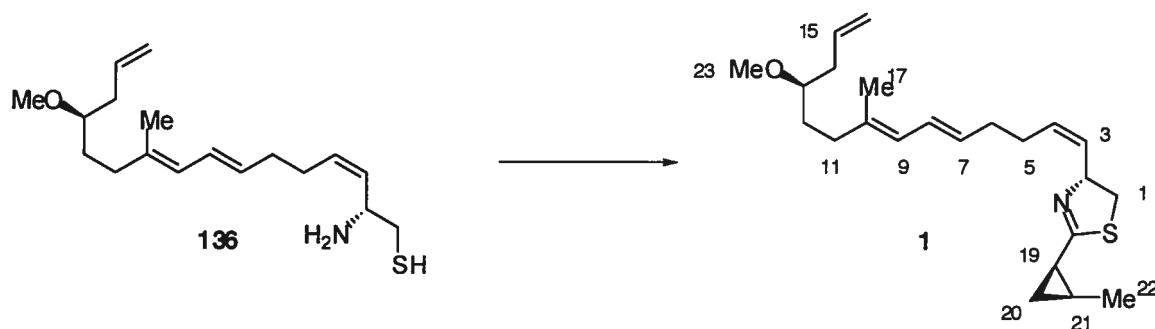
Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F et DEPT 135 ont été enregistrés sur les appareils Bruker AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 160 MHz) AV-400 (400 MHz, 100 MHz) et ARX-400 (400 MHz, 100 MHz, 213 MHz). Les déplacements chimiques pour les spectres ^1H sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne du solvant résiduel non deutéré (chloroforme, 7.26 ppm ou benzène 7.16 ppm). L'analyse des spectres est

présentée en spécifiant le déplacement chimique, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage en Hz, de l'intégration et de l'assignation. Les déplacements chimiques des spectres ^{13}C sont exprimés en ppm en utilisant le pic central du deutérochloroforme (77.00 ppm) comme référence interne. Les déplacements chimiques pour les spectres ^{31}P sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne d'une solution H_3PO_4 85%.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 783 ou un Perkin-Elmer Spectrum One entre deux plaques de NaCl pour les huiles et les solides. Les bandes d'absorption majeure sont exprimées en cm^{-1} . Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Büchi et n'ont pas été corrigés.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés purifiés par chromatographie avec des solvants qualité HPLC et séchés sous vide pendant au moins 24 heures. Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés soit au Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil de type Autospec Vg de géométrie EBEQQ, soit sur un appareil LC Agilent 110 équipé d'un détecteur UVV en utilisant les techniques d'ionisation "electrospray" ou APCI. Les masses exactes ont été déterminées sur un spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI) ou par "Fast Atom Bombardement" (FAB). Pour la masse, nous avons utilisé aussi un appareil LC Agilent 1100 équipé d'un "electrospray" ou d'un détecteur APCI. Purification de la cystothiazole et rapport E/Z déterminés à l'aide d'un LCMS (LC:liquid handler de chez Gilson, MS: MSQ Surveyor de chez Thermo Finigan). Colonne Alltech de type Prevail C 18 5μ , length:250 mm, ID:22mm.

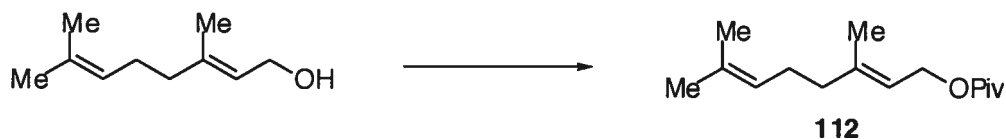
Curacin A (1).



À une solution du cyclopropylamide **145** (19.0 mg, 0.167 mmol) dans le CH_2Cl_2 (1.0 mL) à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère d'argon est ajouté goutte à goutte le Tf_2O (28 μL , 0.167 mmol). Cette solution est agitée pendant 10 min, puis de la pyridine (41 μL , 0.504 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La solution résultante est agitée pendant 15 min, toujours à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, réchauffée jusqu'à $0\text{ }^\circ\text{C}$, puis agitée pendant 2 h. La solution jaune pâle résultante est par la suite réchauffée à la température de la pièce et agitée pendant 6 h. La réaction est refroidie à $-30\text{ }^\circ\text{C}$, puis est ajoutée la solution de l'aminothiols libre **136** suivie de la pyridine (49 μL , 0.611 mmol) et la réaction est agitée pendant 30 min. à cette même température. Le mélange réactionnel est réchauffé à la température de la pièce et agité pendant 1 h. Le mélange réactionnel est filtré sur silice en éluant avec un mélange 5% acétate d'éthyle / 2% Et_3N / hexanes. Le filtrat est concentré sous pression réduite et l'huile jaune pâle résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (2.5% acétate d'éthyle / 1.5% Et_3N / hexanes) pour obtenir **1** (39.1 mg, 69%, 13:1 *E,E,E,Z*) sous forme d'huile visqueuse incolore.

R_f 0.29 (15% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +59.1^\circ$ (c 0.94, CHCl_3), lit⁴⁷. $[\alpha]_D^{20} +61.3^\circ$ (c 0.75, CHCl_3), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.34 (dd, J = 15.0, 10.8 Hz, 1H, H-8), 5.98 (d, J = 10.8, 1H, H-9), 5.83 (ddt, J = 16.8, 10.4, 7.1 Hz, 1H, H-15), 5.66 (dd, J = 10.7, 9.2 Hz, 1H, H-3), 5.53 (dt, J = 15.0, 6.4 Hz, 1H, H-7), 5.41 (dt, J = 10.6, 6.5 Hz, 1H, H-4), 5.09-5.02 (m, 3H, H-2 et H-16),

3.14 (s, 3H, OCH₃-23), 3.07-3.02 (m, 1H, H-13), 3.05 (dd, $J = 10.0, 8.1$ Hz, 1H, H-1), 2.75 (dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1H, H-1), 2.26-2.00 (m, 8H, H-5, H-6, H-11 et H-14), 1.69-1.56 (m, 3H, H-12 et H-19), 1.66 (s, 3H, CH₃-17), 1.14 (m, 1H, H-20), 1.14 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃-22), 0.90 (ddq, $J = 14.8, 8.5, 6.0$ Hz, 1H, H-21), 0.67 (td, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H, H-20); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 168.44, 136.44, 135.33, 131.36, 131.30, 130.86, 127.89, 125.53, 116.80, 79.92, 74.32, 56.33, 39.95, 38.03, 35.79, 33.13, 32.16, 28.14, 20.12, 16.58, 15.99, 14.22, 12.33; IR (film) ν 2925, 1617, 1439, 1096, 963 cm⁻¹; HRMS (FAB) calculé pour C₂₃H₃₅NOS [M]⁺: 374.2518, trouvé : 374.2524.

(2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyl pivalate (112).

À une solution de geraniol (44.5 g, 289 mmol) à 0 °C sous atmosphère d'argon dans le CH₂Cl₂ anh. (250 mL) est ajoutée de la pyridine (35 mL, 433 mmol) puis est ajouté goutte à goutte du chlorure de triméthylacétyle (42.6 ml, 346 mmol). La réaction est amenée à la température de la pièce et agitée pendant 1 h. La solution résultante est arrêtée par l'ajout d'eau (300 mL). Les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (400 mL), séchée avec du MgSO₄ anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est distillée sous vide de pompe (p. é. 95 °C, 5 mmHg) pour obtenir **112** (67.8 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.68 (10% acétate d'éthyle/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CHCH₂OPiv), 5.12-5.05 (m, 1H, CH=C(CH₃)₂), 4.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂OPiv), 2.13-2.00 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 9H, CO(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 141.8, 131.8, 123.9, 118.9, 61.4, 39.6, 38.8, 27.4, 26.4, 25.8, 17.8, 16.6; IR (film) ν 2969, 2930, 1728, 1480, 1458, 1281, 1149, 1032 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₅H₂₆O₂ [M]⁺:238.1927, trouvé : 238.1933.

(2E)-5-(3,3-dimethylloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-enyl pivalate (113).

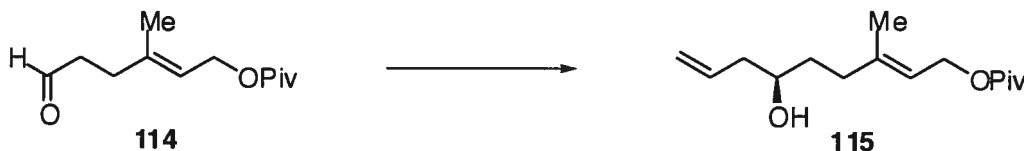
À une solution d'acide *m*-chloroperbenzoïque (30.0 g, 126 mmol) dans le CH₂Cl₂ (460 mL) est ajoutée une solution de **112** (30.0 g, 126 mmol) dans le CH₂Cl₂ (600 mL) à 0 °C et la réaction est agitée pour une période de 30 min. La réaction est arrêtée par l'ajout d'hydroxyde de calcium (39.7 g, 535 mmol) et la suspension résultante est agitée pendant 1 h. La suspension est filtrée et rincée avec du CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Le filtrat est séché sur MgSO₄ anh., puis filtré et concentré sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par distillation (p. é. 125 °C, 5 mmHg) pour obtenir **113** (26.9 g, 84%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.16 (5% acétate d'éthyle/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CHCH₂OPiv), 4.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂OPiv), 2.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CHCH₂CH₂), 2.26-2.10 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.78 (s, 3H, CH₃), 1.69-1.60 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 9H, CO(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.4, 140.6, 119.4, 63.8, 61.2, 58.3, 38.7, 36.2, 27.2, 27.1, 24.9, 18.8, 16.4; IR (film) ν 2961, 2930, 1725, 1480, 1459, 1377, 1281, 1147, 1032 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₅H₂₆O₃ [M]⁺:254.1882, trouvé : 254.1876.

(2E)-3-methyl-6-oxohex-2-enyl pivalate (114).

À une solution d'acide periodique (11.13 g, 48.8 mmol) dans l'eau (40 mL) est ajoutée une solution de l'époxyde **113** (11.3 g, 44.4 mmol) dans le THF (90 mL) à 0 °C. La réaction est agitée durant 1 h, puis est arrêtée par l'ajout d'eau (40 mL). Le matériel organique est extrait avec de l'éther (3 x 100 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (200 mL) et encore lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL). La phase organique résultante est séchée avec du MgSO₄ anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **114** (8.10 g, 86%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.23 (7% acétate d'éthyle/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, CHO), 5.34 (tq, *J* = 16.9, 1.3 Hz, 1H, CHCH₂OPiv), 4.57 (d, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂OPiv), 2.57 (td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 2H, CHOCH₂CH₂), 2.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CHOCH₂CH₂), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 9H, CO(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 201.9, 178.6, 139.6, 119.8, 61.1, 41.9, 38.8, 31.6, 27.3, 16.7; IR (film) ν 2972, 2720, 1721, 1480, 1459, 1281, 1149, 1032 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₂H₂₀O₃ [M]⁺:212.1412, trouvé : 212.1408.

(2E,6R)-(+)-6-hydroxy-3-methylnona-2,8-dienyl pivalate (115).

À une solution de (S)-(-)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle (1.62 g, 5.65 mmol) dans le CH₂Cl₂ (50 mL) est ajouté le tamis moléculaire 4 Å (8.0 g) suivi du Ti(O*i*Pr)₄ (842 µL, 2.83 mmol). La solution rouge est portée à reflux 45 min. puis refroidie à la température de la pièce. Une solution de l'aldehyde **114** (6.00 g, 28.3 mmol) dans le CH₂Cl₂ (5 mL) est ajoutée, et la solution résultante est agitée pendant 15 min. La réaction est refroidie à -78 °. L'allyltributylétain (13.2 mL, 42.4 mmol) est ajouté, et la réaction est placée dans un bain thermostaté à -20 °C. Après 48 h, la réaction est arrêtée en ajoutant une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), et la solution résultante est agitée 1 h à température de la pièce, puis filtrée sur célite. Le matériel organique est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (5-10% acétate d'éthyle /hexanes) pour obtenir **115** (6.58 g, 92%, 96% ee par l'ester de Mosher) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.35 (15% acétate d'éthyle/hexanes); [α]_D²³ +6.2° (c 1.12, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.87-5.72 (m, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.35 (tq, J = 7.0, 1,2 Hz, 1H, CHCH₂OPiv), 5.13 (d, J = 11.9 Hz, 2H, CH₂=CHCH₂), 4.55 (d, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.67-3.56 (m, 1H, CHOH), 2.34-2.03 (m, 4H, 2X(CH₂_{allyl}), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.64-1.53 (m, 2H, CH₂CHOH), 1.18 (s, 9H, CO(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.8, 141.7, 134.9, 119.2, 118.5, 70.4, 61.4, 42.2, 39.0, 35.9, 34.8, 27.4, 16.7; IR (film) ν 3444, 2973, 2933, 1726, 1480, 1282, 1151 cm⁻¹; HRMS (FAB) calculé pour C₁₅H₂₆O₃ [M]⁺: 255.1956, trouvé : 255.1960.

(1R, 4E)-1-allyl-6-(benzyloxy)-4-methyl-4-hexyl (2R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (117)

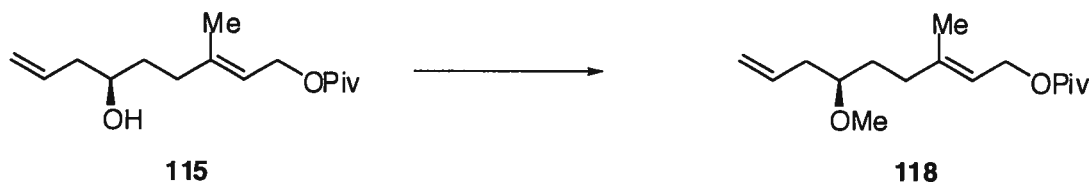
L'alcool **115** (9.6 mg, 37.8 mmol) est dissout dans le CH_2Cl_2 (1 mL) sous atmosphère d'argon à la température de la pièce. La triéthylamine (26 μL , 189 mmol), le DMAP (10.5 mg, 41.6 mmol) et le chlorure d'acide **116** sont ajoutés. La réaction est agitée pendant 1 h et filtrée sur silice éluant avec 20% d'acétate d'éthyle/hexanes pour obtenir l'ester de Mosher désiré **117** (16.7 mg, 99%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.62 (20% acétate d'éthyle/hexanes); RMN ^1H (300 Mz, CDCl_3) δ 7.56 (m, 2H, CH_{Aro}), 7.39 (m, 3H, CH_{Aro}), 5.75 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.15 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ et CHCH_2OPiv), 4.54 (d, $J = 7.02$ Hz, 2H, CH_2OPiv), 3.57 (d, $J = 1.22$ Hz, 3H, OCH_3), 2.44 (t, $J = 6.86$, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 1.92 (m, 2H, CHCH_2CH_2), 1.72 (m, 2H, CHCH_2CH_2), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.19 (s, 9H, $\text{CO}(\text{CH}_3)_3$) RMN ^{19}F (300 MHz, CDCl_3) δ -71.6 (1), -71.7 (0.0301): 94% ee.

(1R, 4E)-1-allyl-6-(benzyloxy)-4-methyl-4-hexyl (2(S+R))-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (117B)

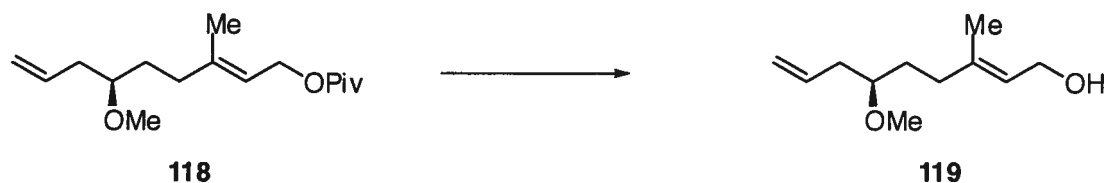
L'alcool **115B** est préparé à partir du (S+R)-(-)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle suivant la même procédure décrite pour **115**. L'ester de Mosher **117B** est préparé de la même façon que **117**.

RMN ^{19}F (300 MHz, CDCl_3) δ -71.6 (1.0), -71.7 (1.0).

(2E,6R)-(+)-6-methoxy-3-methylnona-2,8-dienyl pivalate (118).

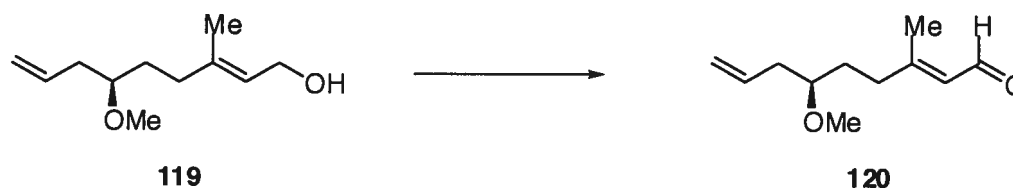
À une solution de l'alcool homoallylique **115** (6.87 g, 27.0 mmol) dans un mélange de THF: DMF (112 mL/25 mL) à -10 °C sous atmosphère d'argon est ajouté par petites portions l'hydrure de sodium (1.30 g, 54.1 mmol). Ensuite est ajouté de l'iodure de méthyle (3.53 mL, 56.8 mmol). Par après, la réaction est réchauffée jusqu'à la température de la pièce et agitée pendant 7 h à cette température. La réaction est arrêtée avec de l'eau (100 mL), et le matériel organique est extrait avec de l'éther (3 x 100 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (200 mL) et encore lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL). La phase organique est séchée avec du MgSO₄ anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle /hexanes) pour obtenir **118** (6.44 g, 89%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.55 (15% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{23} +3.6^\circ$ (c 1.16, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.86-5.72 (m, 1H, CH₂=CHCH₂), 5.32 (tq, $J = 6.9$, 1.2 Hz, 1H, CHCH₂OPiv), 5.11-5.02 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 4.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (qn, $J = 5.9$ Hz, 1H, CHOCH₃), 2.33-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.15-1.98 (m, 2H, CH₂), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.62-1.52 (m, 2H, HOCHCH₂CH₂), 1.17 (s, 9H, CO(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 141.7, 134.9, 119.2, 117.2, 80.0, 61.4, 56.8, 38.9, 37.9, 35.3, 31.7, 27.4, 16.6; IR (film) ν 2975, 2933, 1726, 1480, 1457, 1281, 1148, 1095, 1032 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₆H₂₈O₃ [M]⁺: 268.2038, trouvé : 268.2043.

(2E,6R)-(+)-6-methoxy-3-methylnona-2, 8-dien-1-ol (119).

À une solution de **118** (5.72 g, 21.3 mmol) dans le MeOH (45 mL) est ajoutée une solution 25% de méthoxyde de sodium dans le MeOH (5.85 mL, 25.6 mmol), et le mélange est chauffé à 50 °C pour une période de 3 h. La solution est par la suite refroidie à la température de la pièce et arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (150 mL). Puis le matériel organique est extrait à l'éther (3 x 100 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (15-25% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **119** (7.81 g, 97%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.29 (15% acétate d'éthyle/hexanes); [α]_D²³ +5.7° (c 0.81, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.85-5.74 (m, 1H, CH₂=CH), 5.43 (tq, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H, CHCH₂OH), 5.13-5.02 (m, 2H, CH₂=CH), 4.16 (dd, J = 7.0, 0.5 Hz, 2H, CH₂OH), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (qn, J = 5.9 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.31-2.25 (m, 2H, CH₂), 2.16-1.98 (m, 2H, CH₂), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.65-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.34, (br, 1H, OH); RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ 139.4, 134.6, 123.4, 117.0, 79.8, 59.3, 56.5, 37.6, 35.0, 31.4, 16.2; IR (film) ν 3400, 3090, 2990, 2940, 2860, 2830, 1675, 1650, 1445, 1380, 1360, 1235, 1195, 1095, 1000, 910 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₁H₂₀O₂ [M]⁺:184.1463, trouvé : 184.1462. Anal. calculé pour C₁₁H₂₀O₂: C, 71.70; H, 10.94. trouvé: C, 71.69; H, 10.86.

(2E,6R)-(+)-6-methoxy-3-methylnona-2,8-dienal (120).

À une solution de l'alcool allylique **119** (2.84 g, 15.4 mmol), dans le CH₂Cl₂ (50 mL) et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés le NMO (2.71 g, 23.1 mmol), le tamis moléculaire 4 Å (7.70 g) et le TPAP (41 mg, 0.012 mmol). La solution résultante est agitée pour une période de 3.5 h. La réaction est filtrée sur silice en éluant avec du CH₂Cl₂ (100 mL), puis le CH₂Cl₂ est évaporé sous pression réduite pour obtenir **120** (2.82 g, 100%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.45 (15% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{23} +12.2^\circ$ (c 1.00, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CHO), 5.87 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, CH=CHO), 5.83-5.70 (m, 1H, CH=CH₂), 5.14-5.03 (m, 2H, CH₂=CH), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (qn, J = 5.9 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.38-2.19 (m, 4H, CH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃), 1.70-1.60 (m, 2H, CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 191.4, 164.2, 134.3, 127.4, 117.6, 79.6, 56.8, 37.6, 36.4, 31.1, 17.7; IR (film) ν 3514, 3076, 2930, 1675, 1640, 1439, 1380, 1195, 1094 cm⁻¹; HRMS (FAB) calculé pour C₁₁H₁₈O₂ [M]⁺:183.1385, trouvé : 183.1390. Anal. calculé pour C₁₁H₁₈O₂: C,72.49; H, 9.95. trouvé: C,72.49; H,10.11.

4-hydroxybutyl pivalate (122).

À une solution de **121** (30.0 g, 333 mmol) dans le CH₂Cl₂ anh. (500 mL) est ajoutée de la pyridine (14.8 mL, 183 mmol) à 0 °C sous argon, et le chlorure de triméthylacétyle (20.5 mL, 166 mmol) est ajouté goutte à goutte. La solution résultante est agitée à 0 °C durant 30 min., puis agitée 30 min. à la température de la pièce. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (500 mL), et la phase organique est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). Les phases organiques combinées sont par la suite lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, une solution aqueuse de NaCl sat., puis séchées avec du MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (20-30% acétate d'éthyle /hexane) pour obtenir **122** (26.4 g, 91%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.30 (30% acétate d'éthyle/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OH), 2.55 (br, 1H, OH), 1.72-1.64 (m, 2H, CH₂CH₂OPiv), 1.62-1.53 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 1.58 (s, 9H, (CH₃)₃CO); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 178.9, 64.3, 62.2, 38.8, 29.2, 27.3, 25.2; IR (film) ν 3339, 2959, 2873, 1727, 1481, 1286, 1159, 1040 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₉H₁₈O₃ [M+H]⁺: 175.1334, trouvé : 175.1342.

4-(1,3-benzotriazol-2-ylthio)butyl pivalate (123).



À une solution de **122** (32.7 g, 188 mmol) dans le CH₂Cl₂ anh. (240 mL) à 0 °C est ajoutée de la triéthylamine (40 mL, 282 mmol) suivi du chlorure de méthanesulfonyle (17.4 mL, 225 mmol) goutte à goutte. La réaction est agitée pour une période de 45 min à 0 °C et arrêtée par l'ajout d'eau (250 mL). Le matériel organique est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 250 mL). Les phases organiques combinées sont par la suite lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, une solution aqueuse de NaCl sat., puis séchées avec du MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir le mésylate correspondant (47.0 g, 99 %) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.38 (40% acétate d'éthyle /hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂OMs), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.01 (s, 3H, CH₃SO₃R), 1.88-1.71 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.19 (s, 9H, (CH₃)₃CO); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 69.4, 63.4, 38.8, 37.5, 27.2, 25.9, 24.9; IR (film) ν 2968, 1721, 1481, 1352, 1284, 1157, 1034, 973, 935 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₀H₂₀O₅S [M+H]⁺: 253.1110, trouvé 253.1112.

À une solution de 2-mercaptobenzothiazole (3.98 g, 23.8 mmol) dans le DMF anh. (60 mL) à 0 °C sous atmosphère d'argon est ajouté par petites portions le NaH 60% en suspension dans l'huile (569 mg, 23.8 mmol), et la solution est agitée à cette température pour une période de 15 min. Le mésylate (5.00 g, 19.8 mmol) est ajouté, et la solution résultante est chauffée à 60 °C pour la nuit (12 h). La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (50 mL), suivi par l'ajout d'une solution aqueuse de 10% HCl (100 mL) et le matériel organique est extrait à l'éther. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaOH 2 N, avec une solution aqueuse

saturée de NH_4Cl et séchées avec du MgSO_4 anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle/hexane) pour obtenir **123** (5.81 g, 92%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.70 (30% acétate d'éthyle/hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dq, $J = 8.2, 0.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{ortho\text{S}}$), 7.76 (dq, $J = 8.0, 0.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{ortho\text{N}}$), 7.41 (td, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, CH), 7.30 (td, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, CH), 4.12 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2OPiv), 3.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2SBt), 1.98-1.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPiv}$), 1.87-1.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SBt}$), 1.19 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 178.5, 166.7, 153.3, 135.3, 126.1, 124.3, 121.6, 121.0, 63.7, 38.8, 33.1, 27.8, 27.3, 26.0; IR (film) ν 3062, 2957, 2869, 1723, 1479, 1457, 1426, 1283, 1149, 993, 755 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$: 323.1014, trouvé : 323.1014.

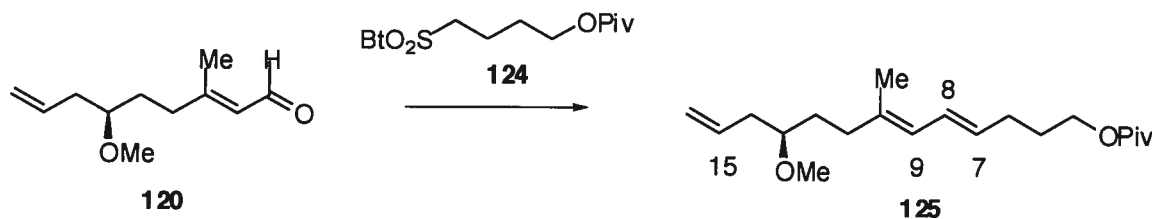
4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ylsulfonyl)butyl pivalate (124).



À une solution de **123** (5.60 g, 17.3 mmol) dans le MeOH (170 mL) à 0 °C est ajouté le tungstenate de sodium dihydrate (2.86 g, 8.7 mmol) suivi de l'ajout d'une solution de peroxyde d'hydrogène 30% dans l'eau (7.0 mL, 69.3 mmol). La solution résultante est par la suite réchauffée jusqu'à la température de la pièce et agitée à cette même température pour une période de 7 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de métabisulfite de sodium (200 mL) et la solution résultante est agitée pour une période de 15 min. La majorité du MeOH est évaporé sous pression réduite, et la phase aqueuse résultante est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées avec du MgSO₄ anh. filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% à 20% acétate d'éthyle/hexane) pour obtenir **124** (5.67 g, 91%) sous forme de solide blanc.

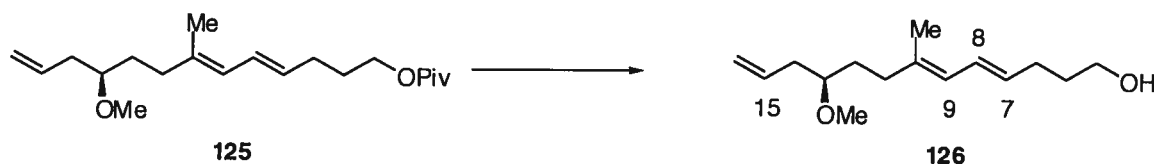
m.p 61-63 °C ; R_f 0.43 (30% acétate d'éthyle/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, CH), 8.00 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.70-7.50 (m, 2H, CH), 4.06 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.59-3.50 (m, 2H, CH₂SO₂Bt), 2.03-1.89 (m, 2H, CH₂CH₂OPiv), 1.84-1.75 (m, 2H, CH₂CH₂SO₂Bt), 1.11 (s, 9H, (CH₃)₃CO); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.5, 165.7, 152.8, 136.8, 128.2, 127.8, 125.6, 122.5, 63.1, 54.3, 38.8, 27.4, 27.2, 19.5; IR (solide) ν 3000, 2966, 1716, 1472, 1455, 1306, 1285, 1170, 1142, 1022, 766cm⁻¹; Anal. calculé pour C₁₆H₂₁NO₄S₂: C, 54.06; H, 5.95; N, 3.94; trouvé: C, 54.02; H, 6.02; N, 3.84.

(4E,6E,10R)-(-)-10-methoxy-7-methyltrideca-4,6,12-trienyl pivalate (125).



À une solution de la sulfone **124** (5.23 g, 14.7 mmol) et de l'aldéhyde **120** (2.69 g, 14.7 mmol) dans le DMF anh. (90 mL) à -60 °C sous atmosphère d'argon est ajoutée une solution (0.5 M) de KHMDS (5.88 g, 29.5 mmol) dans le toluène (60 mL). La réaction est agitée à cette température pour une période de 1 h, puis réchauffée jusqu'à 0 °C et agitée pour une période de 15 min. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (150 mL) et le matériel organique est extrait à l'éther (3 x 100 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (1-3% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **125** (3.45 g, 73%, 12.5:1 *E,E,E,Z*) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.74 (15% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{23}$ -2.02° (c 0.60, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (dd, J = 15.0, 4.2 Hz, 1H, H-8), 5.84-5.73 (m, 2H, H-9 et H-15), 5.57 (dt, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H, H-7), 5.14-5.03 (m, 2H, H₂-16), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (qn, J = 5.9 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.31-2.22 (m, 2H, CH₂allyl), 2.20-1.98 (m, 4H, 2 CH₂allyl), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.76-1.65 (qn, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 1.59 (dt, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H, CH₂), 1.19 (s, 9H, CO(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.8, 136.9, 135.0, 130.9, 127.7, 124.8, 117.1, 80.11, 64.0, 56.7, 39.0, 37.9, 35.6, 31.8, 29.5, 28.7, 27.4, 16.7; IR (film) ν 2929, 1729, 1480, 1458, 1283, 1155, 1097 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₂₀H₃₄O₃ [M]⁺:322.2508, trouvé : 322.2512.

(4E,6E,10R)-(-)-10-Methoxy-7-methyltrideca-4,6,12-trien-1-ol (126).

À une solution de **125** (3.34 g, 10.4 mmol) dans le MeOH (25 mL) est ajoutée une solution 25% de méthoxyde de sodium dans le méthanol (7.10 mL, 31.1 mmol) et la réaction est chauffée à 60 °C durant une période de 12 h. La réaction est par la suite refroidie à la température ambiante et arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (150 mL), puis le matériel organique est extrait à l'éther (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et avec une solution aqueuse saturée de NaCl, elles sont séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (20-30% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **126** (2.47 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.23 (20% acétate d'éthyle/hexanes); [α]_D²³ -3.1° (c 2.98, CHCl₃), lit.^{45c} [α]_D²⁰ -2.8° (c 2.53, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.27 (dt, J = 15.0, 10.7, 1.4 Hz, 1H, H-8), 5.86-5.74 (m, 2H, H-9 et H-15), 5.57 (dt, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H, H-7), 5.12-5.03 (m, 2H, H₂-16), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂OH), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (qn, J = 5.9 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.30-2.00 (m, 6H, 3 CH₂_{allyl}), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.70-1.56 (m, 4H, 2 CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 136.5, 134.7, 131.4, 127.2, 124.6, 116.9, 79.9, 62.4, 56.5, 37.6, 35.3, 32.4, 31.52, 29.2, 16.5; IR (film) ν 3380, 2920, 1670, 1435, 1350, 1085, 950, 900 cm⁻¹; HRMS (FAB) calculé pour C₁₅H₂₆O₂ [M]⁺:238.1933, trouvé : 238.1940. Anal. Calculé pour C₁₅H₂₆O₂: C, 75.58; H, 10.99. Trouvé : C, 75.59; H, 10.93.

**(4E,6E,10R)-(+)-10-Methoxy-7-methyltrideca-4,6,12-trien-1-yl
Triphenylphosphonium Iodide (128).**

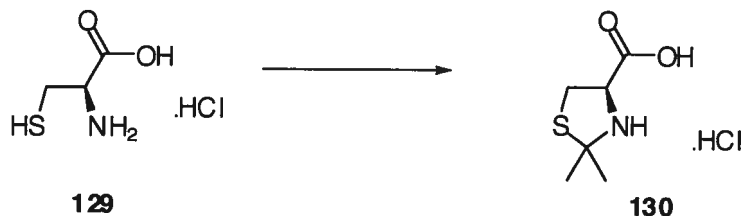


À une solution de **126** (1.51 g, 7.3 mmol) dans le CH₂Cl₂ anh. (10 mL) à 0 °C est ajoutée la triéthylamine (1.52 mL, 10.9 mmol) suivi de l'addition goutte à goutte du chlorure de méthanesulfonyle (675 µL, 7.6 mmol). Après 1 h d'agitation, la solution est réchauffée à la température de la pièce, concentrée sous pression réduite, et le résidu est dilué avec de l'acétone anh. (25 mL). À cette solution est ajouté l'iodure de sodium (4.36 g, 29.1 mmol) et la réaction est chauffée à 45 °C pour une période de 4 h. La réaction est filtrée sur silice éluant avec un mélange 20 % acétate d'éthyle /hexanes. Le filtrat est évaporé sous pression réduite, et l'huile jaune pâle résiduelle est diluée dans l'acétonitrile anh. (35 mL). À cette solution est ajoutée la triphénylphosphine (2.86 g, 10.89 mmol), et la réaction est amenée à reflux pour une période de 12 h. La solution est par la suite concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie sur gel de silice (5% MeOH/CH₂Cl₂) pour obtenir **128** (3.46 g, 78%) sous forme de mousse jaune pâle.

R_f 0.30 (5% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{23}$ +1.13° (c 1.77, CHCl₃), lit.⁴⁷ $[\alpha]_D^{20}$ +0.4° (c 11.30, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.72 (m, 9H, 9 CH_{Aro}), 7.71-7.64 (m, 6H, CH_{Aro}), 6.31 (dd, J = 15.0, 11.0 Hz, 1H, H-8), 5.82-5.68 (m, 2H, H-9 et H-15), 5.41 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H, H-7), 5.08-4.99 (m, 2H, H₂-16), 3.70-3.59 (m, 2H, CH₂P⁺Ph₃I⁻), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.18 (tt, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.49 (dt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.26-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.10-1.93

(m, 2H, CH_2), 1.76-1.65 (m, 2H, CH_2), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.58 (dt, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 2H, CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) d 137.4, 134.8 (d, $J = 3$ Hz), 134.2, 133.2 (d, $J = 10$ Hz), 130.2 (d, $J = 12.5$ Hz), 128.6 (d, $J = 11$ Hz), 123.8, 118.1, 116.9, 116.6, 79.3, 56.1, 37.1, 34.9, 32.7 (d, $J = 16.4$ Hz), 31.1, 22.2 (d), 21.6, 16.3; IR (mousse) ν 3429, 2932, 1640, 1438, 1267, 1112, 996, 968, 733, 691 cm^{-1} ; HRMS (FAB) calculé pour $C_{33}H_{40}IPO$ $[M-I]^+$: 483.2816, trouvé : 483.2832.

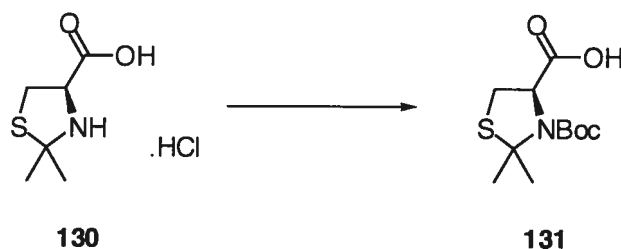
(4*R*)-2,2-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid hydrochloride (130).



Une suspension de *L*-Cystéine•HCl **129** (15.00 g, 95.2 mmol) dans l'acétone (600 mL) est portée à reflux sous atmosphère d'argon pour une période de 2.5 h. La réaction est par la suite refroidie à la température de la pièce, et le solide blanc cristallin est récupéré suite à une filtration sur un entonnoir fritté. Le solide est rincé avec de l'acétone (2 x 100 mL) et séché sous vide de pompe pour obtenir l'acide **130** (16.72 g, 100%) sous la forme d'un solide blanc.

p. f. 165-167 °C (lit.⁷⁶, p. f. 169-170 °C); R_f 0.30 (15% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{23}$ -104° (c 0.67, H₂O), RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 4.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H, CHNHR), 3.58 (dd, J = 12.2, 8.2 Hz, 1H, CH_aS), 3.44 (dd, J = 12.2, 8.1 Hz, 1H, CH_bS), 1.72 (s, 3H, CH₃acét.), 1.71 (s, 3H, CH₃acét.); RMN ¹³C (75 MHz, D₂O) δ 170.5, 73.6, 62.8, 32.3, 28.5, 27.4; IR (solide) ν 2833, 2685, 2639, 2437, 1738, 1549, 1450, 1376, 1243, 1225, 1162, 793, 647 cm⁻¹; Anal. calculé pour C₆H₁₂CINO₂S: C, 36.45; H, 6.12; N, 7.09; S, 16.22. Trouvé: C, 36.72; H, 6.,32; N, 7.06; S, 16.25.

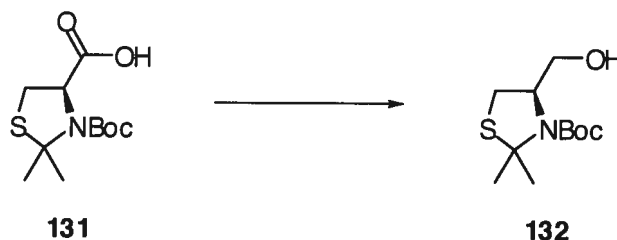
(4*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid (131**).**



À une suspension de l'acide **130** (5.74 g, 29.2 mmol) et de di-*tert*-butyl dicarbonate (8.26 g, 37.9 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (80 mL) sous atmosphère d'argon est additionnée la diisopropyléthylamine (5.6 mL, 32.0 mmol). La réaction est agitée durant trois jours à la température de la pièce. L'acétonitrile est par la suite évaporé sous pression réduite. Le résidu est dilué avec une solution 10% HCl (150 mL), et cette phase aqueuse acide et par la suite extraite avec de l'éther (3 x 150 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl_(aq) puis séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% MeOH/CH₂Cl₂) pour ainsi obtenir **131** (6.80 g, 89%) sous forme de solide blanc.

p. f. 114-115 °C (lit.⁷⁶, p. f. 113-114 °C); R_f 0.68 (15% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{23}$ -85.1° (c 0.6, CHCl₃), lit.⁷⁶ $[\alpha]_D^{20}$ -85° (c 1.34, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.98 and 4.82 (br, 1H, rotamères, CHNBoc), 3.35-3.10 (m, 2H, CH₂S), 1.86 and 1.79 (s, 6H, rotamères, CH₃acét.), 1.50 and 1.42 (s, 9H, rotamères, (CH₃)₃C); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 177.5, 176.4, 153.6, 151.8, 81.8, 81.1, 72.0, 70.4, 66.1, 65.4, 31.0, 30.4, 30.0, 29.7, 28.8, 28.5, 28.4, 28.1; IR (solide) ν 3707, 3681, 3193, 2973, 2922, 2865, 2844, 1755, 1675, 1454, 1365, 1167, 1148, 1055, 1033, 1015 cm⁻¹; Anal. calculé pour C₁₁H₁₉NO₄S: C, 50.55; H, 7.33; N, 5.36; trouvé: C, 50.46; H, 7.68; N, 5.38.

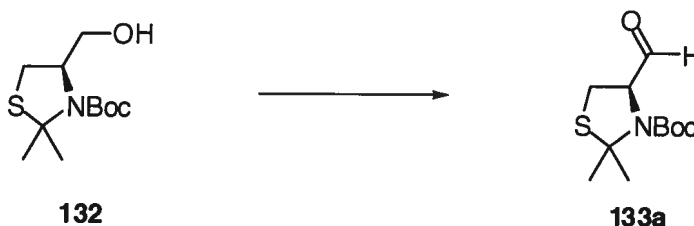
***tert*-butyl-(4R)-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-thiazolidine-3-carboxylate (132).**



À une suspension de borohydrure de sodium (2.44 g, 64.5 mmol) dans le THF (120 mL) à -10 °C sous atmosphère d'argon est ajouté par portion solide **131** (10.52 g, 40.3 mmol) suivi de l'ajout du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10.2 mL, 80.6 mmol). Le mélange réactionnel résultant est agité pendant 1 h at -10 °C. Le ballon réactionnel est enlevé du bain, et la réaction est agitée 3 h à la température de la pièce. La réaction est arrêtée par addition lente d'eau (20 mL), suivi de l'ajout d'une solution de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (150 mL), et le mélange est extrait avec du CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ puis séchées sur MgSO_4 anh., filtrées et concentrées sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle/hexane) pour obtenir **132** (8.41g, 89%) sous forme de solide blanc.

p. f. 72-74 °C ; R_f 0.31 (30% acétate d'éthyle/ hexane); $[\alpha]_D^{23}$ -37° (c 1.75, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (br, 1H, CHNBoc), 3.82 (br, 1H, CHOH), 3.77 (m, 1H, CHOH), 3.20 (dd, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 1H, CH_aS), 2.85 and 2.83 (br, 1H, CH_bS), 1.77 and 1.75 (s, 6H, $\text{CH}_{3\text{acét.}}$), 1.49 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 81.0, 70.0, 66.1, 63.0, 30.3, 29.6, 28.5; IR (solide) ν 3681, 3445, 2973, 2866, 2844, 1660, 1455, 1390, 1361, 1055, 1033, 1017 cm^{-1} ; Anal. calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C, 53.41; H, 8.56; N, 5.66; S, 12.96; trouvé: C, 53.31; H, 8.76; N, 5.51; S, 12.82.

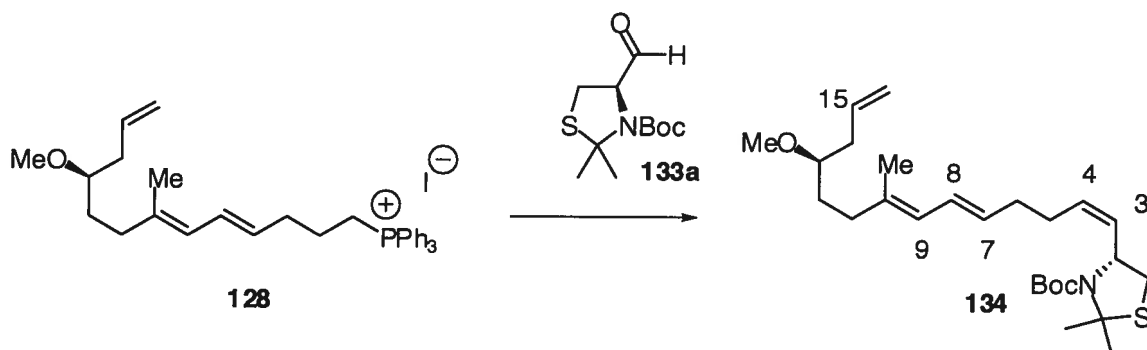
***tert*-butyl-(4R)-4-formyl-2,2-dimethyl-1,3-thiazolidine-3-carboxylate
(133a).**



À une solution de l'alcool **132** (1.50 g, 6.1 mmol) dans le CH₂Cl₂ (40 mL) à la température de la pièce sous atmosphère d'argon est introduit le périodinate de Dess-Martin (2.70 g, 6.4 mmol) en un pot, et la solution résultante est agitée pendant 1 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse de 10% Na₂S₂O₃ (50 mL) et le mélange est extrait avec du CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl_(aq) puis séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous vide pour obtenir **133a** (1.49 g, 100%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.48 (20% acétate d'éthyle/ hexane); $[\alpha]_D^{23}$ -94.5° (c 0.6, CHCl₃) (lit.^{45c} $[\alpha]_D^{20}$ -99.1° (c 0.94, CHCl₃)); RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆ 70 °C) δ 9.38 (s, 1H, CHO), 4.30 (br, 1H, CHNBoc), 2.61 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H, CH_aS), 2.57 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H, CH_bS), 1.79 and 1.70 (s, 6H), 1.34 (s, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 195.6, 149.5, 77.9, 68.5, 26.8, 26.0, 25.4, 25.0; IR (film) ν 2978, 2931, 1740, 1680, 1450, 1355, 1328, 1167, 1067, 848, 768 cm⁻¹.

tert-butyl (4R)-4-[(1Z,5E,7E,11R)-11-methoxy-8-methyltetradeca-1,5,7,13-tetraenyl]-2,2-dimethyl-1,3-thiazolidine-3-carboxylate (134).

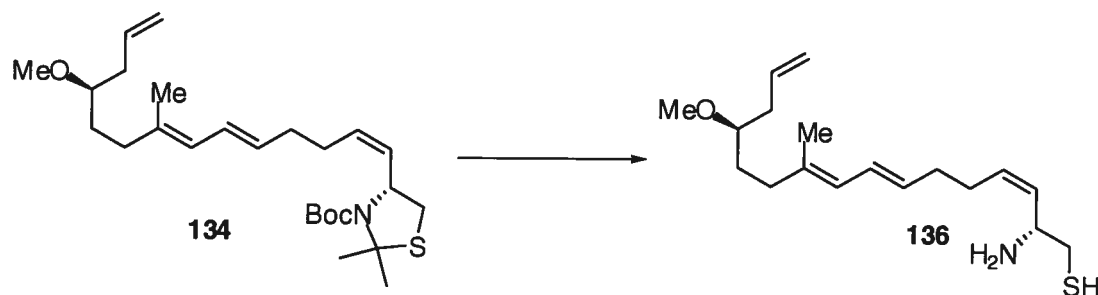


À une solution de KHMDS (1.05 M) dans le THF anh. (5.5 mL, 5.47 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution du sel de phosphonium **128** (3.34 g, 5.47 mmol) dans le THF anh. (50 mL) at -78 °C sous atmosphère d'argon. La solution orangée résultante est agitée à -78 °C pour une période de 5 min., puis réchauffée par la suite jusqu'à -10 °C et agitée pour une période de 30 min. Par la suite, est ajoutée une solution de l'aldéhyde **133a** (1.34 g, 5.47 mmol) dans le toluène anh. (5 mL) goutte à goutte. Le mélange obtenu est agité à -10 °C pour 30 min. additionnelles, et la réaction est réchauffée jusqu'à la température de la pièce et agitée pour une période de 2.5 h. La réaction est filtrée sur célite, et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **134** (1.74 g, 71%, 9.7:1 *E,E:E,Z*) sous forme d'huile jaune pâle.

R_f 0.53 (10% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{23} +48^\circ$ (c 0.91, CHCl_3), lit.⁴⁵ $[\alpha]_D^{25} +55.2^\circ$ (c 0.99, CHCl_3), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz, 1H, H-8), 5.86-5.75 (m, 2H, H-9 et H-15), 5.69 (dd, $J = 10.5, 9.0$ Hz, 1H, H-3), 5.56 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H, H-7), 5.42 (dt, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 1H, H-4), 5.12-5.04 (m, 3H, H₂-16 et CHNBoc), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.24 (dd, $J = 14.7, 6.0$, 1H, CHS), 3.19 (qn, $J = 5.9$ Hz, 1H, CHOCH_3), 2.56 (dd, $J = 11.5, 1.82$ Hz, 1H, CHS), 2.33-2.01 (m, 8H, 4 CH_2 Allyl), 1.79 (s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 1.73 (s,

3H, CH_3), 1.59 (td, $J = 7.9, 5.9$ Hz, 2H, CH_2CHOCH_3), 1.45 (s, 9H, $NCO(CH_3)_3$);
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.4, 136.6, 134.7, 131.6, 131.3, 129.49, 127.3,
124.6, 116.9, 79.9, 70.7, 61.0, 56.5, 37.6, 35.3, 34.3, 32.8, 31.6, 30.2, 29.7, 28.5,
27.6, 16.5; IR (film) ν 3419, 2978, 2931, 1690, 1455, 1366, 1265, 1169, 1089,
738 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $C_{26}H_{43}NO_3S$ $[M]^+$:449.2949, trouvé :
449.2964.

(2*R*,3*Z*,7*Z*,9*E*,13*R*)-2-amino-13-methoxy-10-methylhexadeca-3,7,9,15-tetraene-1-thiol (136).



À une solution de **134** (68.3 mg, 0.15 mmol) dans CH₃CN anh. (2 mL) à 0 °C est ajouté le BF₃•Et₂O (38.5 µL, 0.30 mmol), et la solution résultante est agitée à cette même température pour une période de 1 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse de NaOH 2 N (1.0 mL) et agitée pendant 10 min. Le matériel organique est extrait à l'éther (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau et séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile visqueuse résiduelle est diluée avec un mélange 1:1 de CH₃CN/H₂O (5.0 mL) et agitée sous atmosphère d'argon. Le nitrate d'argent (51.6 mg, 0.30 mmol) est ajouté, et cette solution résultante est agitée pour une période de 15 min. La réaction est arrêtée par l'ajout de l'hydrochlorure de 2-aminoéthanethiol (86.4 mg, 0.76 mmol). La solution résultante est agitée durant 15 min. Puis une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5.0 mL) est ajoutée, et le matériel organique est extrait avec de l'éther (3 x 5 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir ainsi l'aminothiols libre **136**. Cette huile résiduelle est immédiatement mise sous atmosphère d'argon et diluée avec du CH₂Cl₂ anh.(2.0 mL). Cette solution est utilisée telle quelle lors de la prochaine étape.

(2Z)-but-2-en-1-ol (141).

À une solution de l'alcyne **140** (8.00 g, 114 mmol) dans le MeOH (150 mL) est introduit le catalyseur de Lindlar (150 mg), et le mélange hétérogène est agité à la température de la pièce sous atmosphère d'hydrogène (1 atm) pendant une période de 20 h. La solution est par la suite filtrée sur célite et le MeOH est enlevé par distillation. Le résidu est purifié par distillation pour ainsi obtenir l'alcène **141** (6.70 g, 82%) sous forme d'huile incolore.

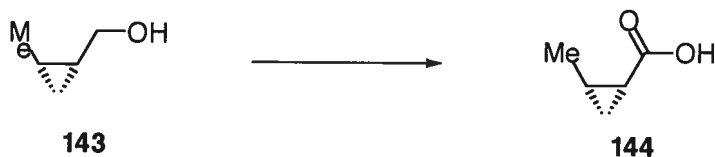
p. é. 123 °C à 760 mm de Hg; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.65-5.60 (m, 2H, CH=CH), 4.23-4.20 (m, 2H, CH₂OH), 1.68 (dt, *J* = 4.3, 0.8 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (s, 1H, OH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) d 129.5, 127.1, 58.2, 13.1; IR (film) ν 3318, 3023, 2921, 2863, 1440, 1027, 972, 909, 731 cm⁻¹.

[(1*R*,2*S*)-2methylcyclopropyl]methanol (142**).**



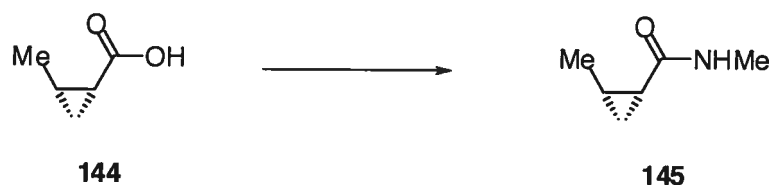
À une solution de DME (2.90 mL, 27.6 mmol) dans le CH₂Cl₂ (90 mL) à -10 °C sous atmosphère d'argon est ajouté le diéthylzinc (2.8 mL, 27.5 mmol). Le diiodométhane (4.4 mL, 55.1 mmol) est ajouté sur une période de 15 min en prenant soin de maintenir la température entre -8 °C et -12 °C (thermomètre à thermocouple). Après l'ajout de ce dernier, la solution claire est agitée pendant 10 min. À cette solution est ajoutée une solution de dioxaborolane **142** (3.77 g, 16.5 mmol) dans le CH₂Cl₂ (12 mL) sur une période de 5 min. en prenant soin de ne pas dépasser -5 °C. Une solution de l'alcool **141** (0.99 g, 13.8 mmol) dans le CH₂Cl₂ (12 mL) est immédiatement ajoutée sur une période de 5 min. en prenant soin, encore une fois, de rester sous la barre du -5 °C. La réaction est par la suite agitée à la température de la pièce pendant une période de 3 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (10 mL) et d'une solution aqueuse 10% HCl (30 mL). Le mélange est dilué par la suite avec de l'éther, et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées, puis une solution 2 N d'hydroxyde de sodium (50 mL), mélangée à une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène 30% (10 mL), est ajoutée. La solution biphasique résultante est agitée vigoureusement pendant 5 min. Les phases sont séparées, et la phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse 10% HCl (50 mL), une solution aqueuse saturée de Na₂SO₃ (50 mL), une solution saturée de NaHCO₃ (50 mL) et finalement une solution saturée de NaCl_(aq). La phase organique est séchée avec du MgSO₄ anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile jaune pâle résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (30-50% ether/pentane) pour obtenir **143** (497 mg, 42 %) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.30 (50% éther/pentane); $[\alpha]_D^{23}$ +39.3° (c 0.43, CH₂Cl₂), lit.⁴¹ $[\alpha]_D^{23}$ +43.4° (c 0.90, CH₂Cl₂); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (dd, J = 11.3, 11.3 Hz, 1H, CH_aOH), 3.52 (dd, J = 22.3, 6.5 Hz, 1H, CH_bOH), 1.46 (br, 1H, OH), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.13-1.03 (m, 1H, CH_{cyclo}), 0.98-0.85 (m, 1H, CH_{cyclo}), 0.69 (td, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H, CH_{cyclo}), -0.06 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H, CH_{cyclo}); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 63.4, 18.3, 13.3, 10.8, 9.9; IR (film) ν 3325, 2994, 2931, 2959, 2873, 1455, 1308, 1016 cm⁻¹.

(1*R*,2*S*)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (144).

À une solution de **143** (480 mg, 5.58 mmol) dans un mélange de CH₃CN/CCl₄/H₂O (5.0 mL/5.0 mL/7.5 mL) est ajouté en une portion le NaIO₄ (3.6g, 16.84 mmol) suivi par le RuCl₃•H₂O (36.0 mg, 0.173 mmol). La réaction est agitée pendant 1 h et filtrée sur célite, puis extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). La phase organique est séchée avec du MgSO₄ anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile noire résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle/hexane) pour obtenir **144** (499 mg, 89%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.50 (50% acétate d'éthyle/hexane); [α]_D²³ -37.9° (c 0.34, EtOH), lit.⁵ [α]_D²⁵ -25° (c 1.4, EtOH); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (ddd, *J* = 8.7, 7.9, 5.5 Hz, 1H, CH_{cyclo}), 1.45-1.30 (m, 1H, CH_{cyclo}), 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 1.12-1.00 (m, 1H, CH_{cyclo}), 0.93 (dt, *J* = 6.9, 5.0 Hz, 1H, CH_{cyclo}); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 179.9, 18.7, 17.3, 15.5, 12.3 IR (film) ν 3011, 2958, 2936, 2879, 1690, 1448, 1433, 1229 cm⁻¹; LRMS (APCI, neg) calculé pour C₅H₈O₂ [M-H]: 100.05, trouvé : 99.1.

(1*R*,2*S*)-N,2-dimethylcyclopropanecarboxamide (145).

À une solution de **144** (700 mg, 6.99 mmol) dans le CH₂Cl₂ anh. (25 mL) à -10 °C sous atmosphère d'argon est ajoutée une goutte de DMF suivi par l'addition du chlorure d'oxalyle (1.2 mL, 13.98 mmol). La réaction est réchauffée à température de la pièce et agitée 2 h à cette température. Cette solution est par la suite ajoutée *via* une canule à une solution aqueuse 40% de méthylamine (6 mL) à 0 °C, la réaction est réchauffée à température de la pièce et la solution résultante est agitée pendant 2 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (30 mL), et la phase organique est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont par la suite lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, une solution aqueuse de NaCl_(sat), séchée avec du MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. Le solide blanc résultant est purifié par chromatographie sur gel de silice (50% acétate d'éthyle/hexane) pour obtenir **145** (524.0 mg, 66%) sous forme d'un solide blanc cristallin.

R_f 0.35 (60% acétate d'éthyle/hexane); [α]_D²³ +6.0° (c 1.0, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (br, 1H, NHMe), 2.83 (d, J = 4.9 Hz, 3H, NHCH₃), 1.45-1.35 (m, 1H, CHCO), 1.16 (d, J = 2 Hz, 3H, CH₃), 1.08-1.23 (m, 1H, CH_{cyclo}), 0.95-0.85 (m, 2H, CH_{cyclo}); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 26.7, 20.7, 14.8, 12.6, 12.4; IR (solide) ν 3315, 3075, 3005, 2880, 1650, 1560, 1395, 1250, 1160, 1080 cm⁻¹; Anal. calculé pour C₆H₁₁NO: C, 63.68; H, 9.8; N, 12.38; trouvé: C, 63.58; H, 10.18; N, 12.02.

4-(pyridin-2-ylthio)butyl pivalate (146).

À une solution de **122** (32.7 g, 188 mmol) dans le CH₂Cl₂ anh. (240 mL) à 0 °C est ajoutée de la triéthylamine (40 mL, 282 mmol) suivi du chlorure de méthanesulfonyle (17.4 mL, 225 mmol) goutte à goutte. La réaction est agitée pour une période de 45 min à 0 °C et arrêtée par l'ajout d'eau (250 mL). Le matériel organique est extrait au CH₂Cl₂ (3 x 250 mL). Les phases organiques combinées sont par la suite lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, une solution aqueuse de NaCl sat., séchées avec du MgSO₄ anh., filtrée et concentrées sous pression réduite pour obtenir le mésylate correspondant (47.0 g, 99 %) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.38 (40% acétate d'éthyle/hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂OMs), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.01 (s, 3H, CH₃SO₃R), 1.88-1.71 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.19 (s, 9H, (CH₃)₃CO); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 69.4, 63.4, 38.8, 37.5, 27.2, 25.9, 24.9; IR (film) ν 2968, 1721, 1481, 1352, 1284, 1157, 1034, 973, 935 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₀H₂₀O₅S [M+H]⁺: 253.1110, trouvé : 253.1112.

À une solution de 2-mercaptopyridine (3.70 g, 33.3 mmol) dans le DMF anh. (80 mL) à 0 °C sous atmosphère d'argon est ajouté par petites portions le NaH 60% en suspension dans l'huile (796 mg, 33.3 mmol), et la solution est agitée à cette température pour une période de 15 min. Ensuite, le mésylate (7.00 g, 27.8 mmol) est ajouté. La solution résultante est chauffée à 60 °C pour la nuit (12 h). La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (50 mL) puis d'une solution aqueuse 10% HCl (200 mL), et le matériel organique est extrait à l'Et₂O. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaOH 2 N, avec une solution aqueuse saturée de

NH_4Cl et séchées avec du MgSO_4 anh. filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle/hexane) pour obtenir **146** (6.80 g, 92%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.68 (30% acétate d'éthyle/hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (dq, $J = 4.0, 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{ortho}\text{N}$), 7.47 (ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.1$ Hz, 1H, CH_{para}N), 7.17 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, CH_{ortho}), 6.98 (ddd, $J = 7.3, 5.0, 1.0$ Hz, 1H, CH_{meta}N), 4.12-4.09 (m, 2H, CH_2Piv), 3.23-3.20 (m, 2H, CH_2SPy), 1.84-1.78 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.19 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 178.5, 159.0, 149.4, 135.8, 122.3, 119.3, 63.8, 38.7, 29.5, 27.9, 27.2, 26.0; IR (film) ν 2969, 1727, 1579, 1556, 1480, 1454, 1414, 1284, 1155, 1125, 888 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 267.1293, trouvé : 267.1286.

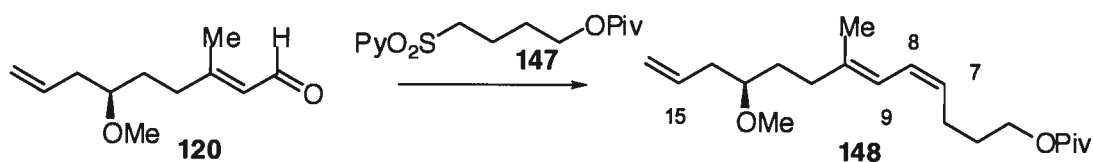
4-(pyridin-2-ylsulfonyl)butyl pivalate (147).



À une solution de **146** (5.54 g, 20.7 mmol) dans le MeOH (200 mL) à 0 °C est ajouté le tungstenate de sodium dihydrate (3.42 g, 10.4 mmol) suivi de l'ajout d'une solution de peroxyde d'hydrogène 30% dans l'eau (8.5 mL, 83.0 mmol). La solution résultante est par la suite réchauffée jusqu'à la température de la pièce et est agitée à cette même température pour une période de 7 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de métabisulfite de sodium (200 mL) et la solution résultante est agitée pour une période de 15 min. La majorité du MeOH est évaporé sous pression réduite, et la phase aqueuse résultante est extraite avec du CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées avec du MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (15% to 20% acétate d'éthyle/hexane) pour obtenir **147** (6.34 g, 98%) sous forme de solide blanc.

m.p 45-46 °C ; R_f 0.22 (30% acétate d'éthyle/hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 4.6, 1.0 Hz, 1H, CH), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.99 (dt, *J* = 7.8, 6.1 Hz, 1H, CH), 7.59-7.56 (m, 1H, CH), 4.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.47-3.42 (m, 2H, CH₂SO₂Py), 1.88-1.73 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.16 (s, 9H, (CH₃)₃CO); RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃) δ 178.5, 157.2, 150.4, 138.4, 127.6, 122.3, 63.3, 51.5, 38.5, 27.5, 27.3, 19.2; IR (solide) ν 2970, 1721, 1578, 1480, 1453, 1429, 1302, 1287, 1153, 1113, 1083 cm⁻¹; Anal. calculé pour C₁₄H₂₁NO₄S: C, 56.16; H, 7.07; N, 4.68; trouvé: C, 55.87; H, 7.46; N, 4.65.

(4Z,6E,10R)-(-)-10-methoxy-7-methyltrideca-4,6,12-trienyl pivalate (148).



À une solution de la 2-pyridylsulfone **147** (1.79 g, 6.69 mmol) dans le toluène anh. (150 mL) à 0 °C sous atmosphère d'argon est additionné le KHMDS (1.37 g, 10.03 mmol) solide en un pot, et la solution orange claire est agitée pendant 2 min. Une solution de l'aldéhyde **120** (1.22 g, 6.69 mmol) dans le toluène anh. (10 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée pour une période de 45 min à 0 °C. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (150 mL), et le matériel organique est extrait à l'éther (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur du MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (1-5% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **148** (1.16 g, 79%, 9:1 *E,Z:E,E*) sous forme d'huile incolore.

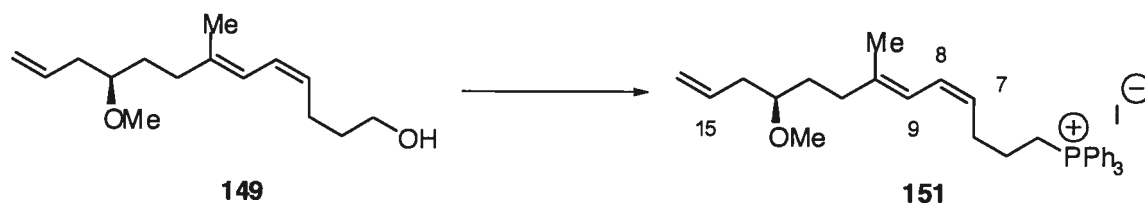
R_f 0.74 (15% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{23}$ -4.9° (c 0.72, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (dd, J = 10.7, 10.7 Hz, 1H, H-8), 6.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H-9), 5.87-5.74 (m, 1H, H-15), 5.31 (dt, J = 10.8, 10.2 Hz, 1H, H-7), 5.11-5.04 (m, 2H, H₂-16), 4.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂OPiv), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (qn, J = 5.8 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.35-2.00 (m, 6H, 3 CH₂Allyl), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.79-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.20 (s, 9H, CO(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 139.2, 134.9, 128.4, 125.7, 120.0, 117.2, 80.1, 64.0, 56.8, 39.0, 37.9, 36.1, 31.9, 29.0, 27.5, 24.1, 16.6; IR (film) ν 2931, 1728, 1480, 1456, 1283, 1152, 1096 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) calculé pour C₂₀H₃₄O₃ [M+H]⁺: 322.25, trouvé : 323.30.

(4Z,6E,10R)-(-)-10-Methoxy-7-methyltrideca-4,6,12-trien-1-ol (149).

À une solution de **148** (2.11 g, 6.53 mmol) dans le MeOH (50 mL) est ajoutée une solution 25% de méthoxyde de sodium dans le méthanol (6.0 mL, 26.13 mmol), et la réaction est chauffée à 60 °C pour une période de 12 h. La réaction est refroidie à la température de la pièce, puis arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (20 mL). Le matériel organique est extrait à l'éther (3 x 100 mL). Par la suite, les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (20% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **149** (1.54 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.23 (20% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{23}$ -6.2° (c 0.37, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (dd, J = 11, 11 Hz, 1H, H-8), 6.09 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H-9), 5.87-5.74 (m, 1H, H-15), 5.35 (dt, J = 10.5, 10.2 Hz, 1H, H-7), 5.10-5.04 (m, 2H, H₂-16), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂OH), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (qn, J = 5.8 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.35-2.00 (m, 6H, 3 CH₂Allyl), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.68-1.53 (m, 4H, 2 CH₂), 1.49 (br, 1H, OH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 139.1, 134.9, 129.1, 125.5, 120.1, 117.2, 80.1, 62.6, 56.7, 37.8, 36.1, 32.7, 31.9, 24.3, 16.6; IR (film) ν 3369, 2929, 1641, 1431, 1080 cm⁻¹; LRMS (APCI, pos) calculé pour C₁₅H₂₆O₂ [M+H]⁺: 238.19, trouvé : 239.2.

**(4Z,6E,10R)-(-)-10-Methoxy-7-methyltrideca-4,6,12-trien-1-yl
Triphenylphosphonium Iodide (151).**

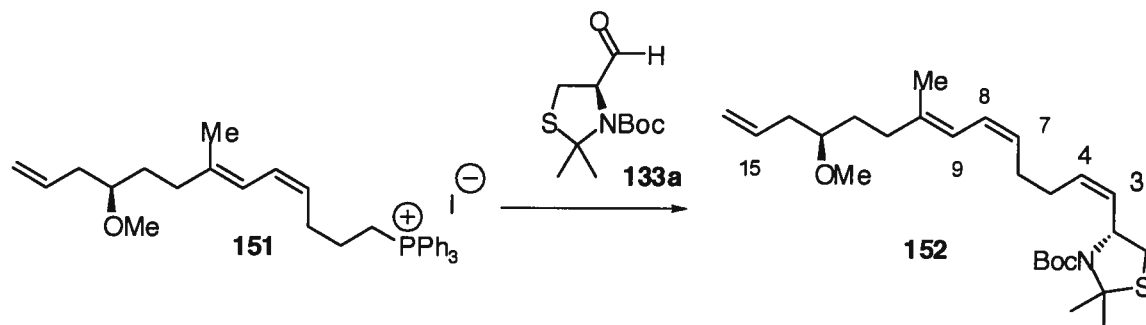


À une solution de l'alcool **149** (1.48 g, 5.15 mmol) dans le CH₂Cl₂ anh. (50 mL) est ajoutée la triéthylamine (1.1 mL, 7.72 mmol) à 0 °C suivi de l'ajout du chlorure de méthanesulfonyle (478 µL, 6.2 mmol) goutte à goutte. Après 1 h d'agitation, la réaction est réchauffée à la température de la pièce et concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissout dans l'acétone anh. (25 mL), et l'iodure de sodium (3.09 g, 20.59 mmol) est ajouté. Puis le mélange est chauffé à 45 °C pour une période de 4 h. La réaction est alors filtrée sur silice en éluant avec un mélange 20% acétate d'éthyle /hexanes. Le filtrat est alors concentré sous pression réduite, et l'huile jaune pâle est diluée dans l'acétonitrile (100 mL), et la triphenylphosphine (2.45 g, 9.34 mmol) est ajoutée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous atmosphère d'argon pendant une période de 3.5 h. La réaction est concentrée à sec avant d'être purifiée par chromatographie sur gel de silice (5% MeOH/CH₂Cl₂) pour obtenir le sel de phosphonium **151** (3.30 g, 87%) sous forme de mousse.

R_f 0.30 (5% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{23}$ -3.88° (c 2.5, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.63 (m, 15H, 3 C₆H₅), 6.17 (dd, J = 11.3, 11.3 Hz, 1H, H-8), 5.95 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H-9), 5.80-5.65 (m, 1H, H-15), 5.20 (dt, J = 10.7, 10.5 Hz, 1H, H-7), 5.05-4.92 (m, 2H, H₂-16), 3.60-3.45 (m, 2H, CH₂P⁺Ph₃l⁻), 3.27 (s, 3H, OCH₃), 3.14 (qn, J = 6.0 Hz, 1H, CHOCH₃), 2.45-2.35 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.15 (m, 2H, CH₂), 2.13-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.76-1.64 (m, 2H, CH₂), 1.55-1.45 (m, 2H, CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 135.2 (d, J = 3 Hz), 134.7, 133.6 (d, J = 10 Hz), 130.6 (d, J = 12.5 Hz), 126.7 (d, J = 39.7 Hz),

119.6, 118.5, 117.4, 117.0, 79.9, 56.7, 37.6, 35.9, 31.9, 27.8 (d, $J = 16.2$ Hz),
22.7 (d, 11.2 Hz), 22.2, 16.5; IR (film) ν 3353, 2922, 2853, 1438, 1112, 724 cm^{-1} ;
LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{IPO}$ $[\text{M-I}]^+$: 483.29, trouvé : 483.3

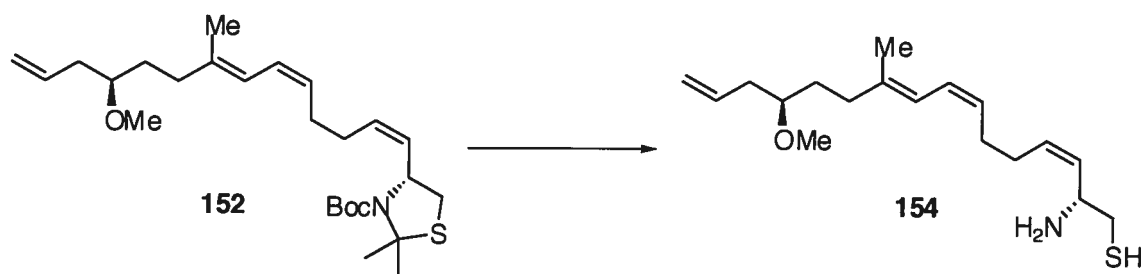
***tert*-butyl-(4*R*)-4-[(1*Z*,5*Z*,7*E*,11*R*)-11-methoxy-8-methyltetradeca-1,5,7,13-tetraenyl]-2, 2-dimethyl-1,3-thiazolidine-3-carboxylate (**152**).**



À une solution du sel de phosphonium **151** (3.25 g, 5.32 mmol) dans le THF anh. (100 mL) à -78 °C est ajouté le KHMDS (1.12 g, 5.59 mmol) en six portions solides sous atmosphère d'argon. La solution orange résultante est agitée à cette même température pendant 15 min. Puis la réaction est transférée dans un bain à -20 °C et agitée 5 min. Une solution de l'aldéhyde **133a** (1.44 g, 5.86 mmol) dans le toluène anh. (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 30 min. de plus, puis amenée à la température de la pièce pour une période de 2 h. La réaction est alors filtrée sur célite, et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (2-5% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **152** (2.06 g, 86%, 8.8:1 *E,Z:E,E*) sous forme d'huile incolore.

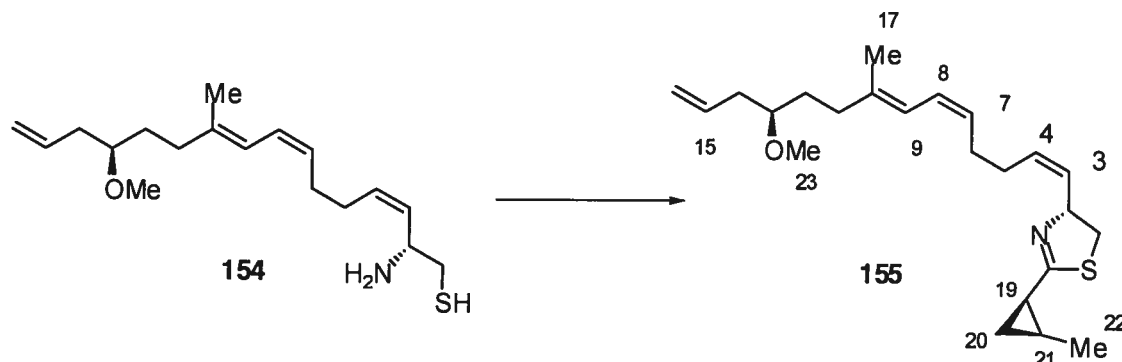
R_f 0.53 (10% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{23} +37^\circ$ (c 0.30, CHCl_3), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.19 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1H, H-8), 6.07 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-9), 5.80 (m, 1H, H-15), 5.68 (dd, $J = 10.6, 9.1$ Hz, 1H, H-3), 5.46-5.40 (m, 1H, H-4), 5.37-5.31 (m, 1H, H-7), 5.12-5.02 (m, 3H, H_2 -16 et CHNBOC), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.28-3.15 (m, 2H, CHOCH_3 et CHS), 2.58 (dd, $J = 11.5, 9.6$ Hz, 1H, CHS), 2.35-2.01 (m, 8H, 4 CH_2 Allyl), 1.79 (s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.65-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.45 (s, 9H, $\text{CO}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152.6, 139.0, 134.9, 131.8, 129.8, 129.0, 125.4, 120.2, 117.2, 80.1, 61.3, 56.8, 37.9, 36.1, 34.5, 33.0, 31.9, 30.4, 29.9, 28.7, 27.9, 27.7, 16.6; IR (film) ν 2974, 2926, 2857, 1694, 1454, 1355, 1171, 1059, 1033 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:450.3, trouvé : 449.3.

(2*R*,3*Z*,7*Z*,9*Z*,13*R*)-2-amino-13-methoxy-10-methylhexadeca-3,7,9,15-tetraene-1-thiol (154).



À une solution de **152** (69.3 mg, 0.15 mmol) dans CH₃CN anh. (2.0 mL) à 0 °C est ajouté le BF₃•Et₂O (39.1 µL, 0.31 mmol), et la solution résultante est agitée pour une période de 1 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution de NaOH 2 N (1.0 mL) et agitée 10 min. Le matériel organique est extrait à l'éther (3 x 5 mL), et les phases organiques combinées sont lavées à l'eau (2 x 10 mL) et séchées avec du MgSO₄ anh., puis concentrées sous pression réduite. L'huile visqueuse résiduelle est diluée dans un mélange 1:1 de CH₃CN/H₂O (5 mL), et la solution résultante est agitée sous atmosphère d'argon. À cette réaction est ajouté le dichlorure de mercure (83.8 mg, 0.31 mmol), et le mélange est agité pour une période de 15 min. La réaction est arrêtée par l'ajout d'hydrochlorure de 2-aminoéthanthiol (140 mg, 1.23 mmol). La solution résultante est agitée pour une période de 45 min. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (5.0 mL) est ajoutée, et le matériel organique est extrait à l'éther (3 x 10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir l'aminothiol **154**. L'huile résiduelle est immédiatement placée sous atmosphère d'argon et diluée avec du CH₂Cl₂ anh. (2.0 mL). Cette solution est conservée et utilisée telle quelle dans la prochaine étape.

Curacin B (155).



À une solution de l'amide **145** (17.4 mg, 0.154 mmol) dans le CH_2Cl_2 anh. (1.0 mL) à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère d'argon est ajouté le Tf_2O (26 μL , 0.154 mmol). Le tout est agité durant 10 min., puis la pyridine (37 μL , 0.461 mmol) est ajoutée. La solution résultante est agitée pendant 15 min. à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, puis réchauffée jusqu'à $0\text{ }^\circ\text{C}$ et agitée pendant 2 h. La solution jaune pâle résultante est réchauffée à la température ambiante et agitée pendant 6 h. Par la suite, la réaction est refroidie à $-30\text{ }^\circ\text{C}$, et la solution de l'aminothiols **154** est ajoutée, suivi par l'ajout de la pyridine (45 μL , 0.559 mmol). Ensuite, la réaction est agitée à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 30 min. La réaction amenée à la température de la pièce et agitée pour une période de 1 h. La réaction est filtrée sur silice en éluant avec 5% acétate d'éthyle/2% Et_3N /hexanes. Le filtrat est concentré sous pression réduite, et l'huile jaune pâle résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (2.5% acétate d'éthyle/1.5% Et_3N /hexanes) pour obtenir la curacine B (**155**) (25.0 mg, 48%, 5.6:1 *E,Z:E,E*) sous forme d'huile incolore visqueuse.

R_f 0.29 (15% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +45^\circ$ (c 0.50, CHCl_3), lit⁸². $[\alpha]_D^{20} +62^\circ$ (c 0.84, CHCl_3), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.35-6.26 (m, 2H, H-8 et H-9), 5.88-5.77 (m, 1H, H-15), 5.65 (ddt, $J = 9.3, 7.3, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 5.43 (ddd, $J = 7.4, 6.2, 1.2$ Hz, 1H, H-4), 5.36, dt, $J = 9.4, 7.5$ Hz, 1H, H-7), 5.09-5.02 (m, 3H, H-2 et H-16), 3.14 (s, 3H, H-23), 3.10-3.02 (m, 1H, H-13), 3.05 (dd, $J = 10.7, 8.3$ Hz, 1H, H-1_a), 2.75 (dd, $J = 10.7, 10.6$ Hz, 1H, H-1_b), 2.27-1.99 (m, 8H,

H-5, H-6, H-11 et H-14), 1.73-1.52 (m, 2H, H₂-12 et H-19), 1.65 (s, 3H, H17), 1.21-1.16 (m, 1H, H-20_a), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H-22), 0.98-0.89 (m, 1H, H-21), 0.71 (td, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H, H-20_b); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 168.36, 138.72, 135.32, 131.41, 130.89, 128.82, 125.83, 120.74, 116.81, 79.96, 74.35, 56.35, 39.99, 38.05, 36.25, 32.27, 28.15, 27.78, 20.12, 16.39, 15.97, 14.23, 12.33; IR (film) ν 2926, 1617, 1439, 1096, 963 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₂₃H₃₅NOS [M]⁺: 374.2439, trouvé : 374.2434.

S-ethyl propanethioate (176).

À une solution d'éthanethiol (30 mL, 404 mmol) dans l'éther (300 mL) à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajouté le chlorure de propionyle (36.2 mL, 367 mmol), et la réaction est agitée 1 h à cette même température. Par la suite, la réaction est réchauffée jusqu'à la température de la pièce et agitée pour une période de 12 h. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (250 mL). Les phases sont séparées, et la phase organique est lavée à l'eau (250 mL), puis lavée avec une solution aqueuse de NaHCO₃ (250 mL), séchée sur du MgSO₄ anh., et filtrée. L'éther est distillé. Le résidu est aussi distillé pour obtenir le thioester **176** ($160\text{ }^{\circ}\text{C}$, à 760 mm de Hg, 36.74 g, 84%) sous forme d'huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.86 (q, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H, CH₂S), 2.55 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H, COCH₂) 1.24 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H, CH₃CH₂S), 1.16 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H, COCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 200.2, 37.3, 23.0, 14.7, 9.7.

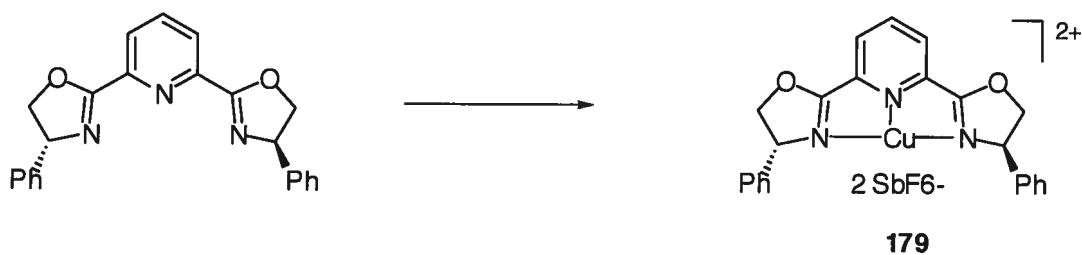
{[(1Z)-1-(ethylthio)prop-1-enyl]oxy}(trimethyl)silane (177).



À une solution de diisopropylamine (5.28 mL, 51 mmol) dans le THF anh. (80 mL) à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée une solution 1.59 M de butyllithium dans le THF. Cette solution est agitée pour une période de 15 min. La réaction est refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis une solution du thioester **176** (6 g, 51 mmol) dans le THF (20 mL) est ajoutée. Après 15 min. d'agitation, le chlorure de triméthylsilyle est ajouté, et la réaction est agitée pendant 1 h, toujours à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La réaction est réchauffée jusqu'à la température de la pièce et diluée avec du pentane (150 mL). La solution est lavée avec un tampon phosphate pH 7 (100 mL). Ensuite, la phase organique est séchée au Na_2SO_4 anh., filtrée, et les volatiles sont distillés. Finalement est ajouté du thioacétal **177** ($66\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 mm de Hg, 8.6 g, 89 %) pour obtenir l'acétal de thiocétène **177** (8.6g, 89%) sous forme d'huile incolore.

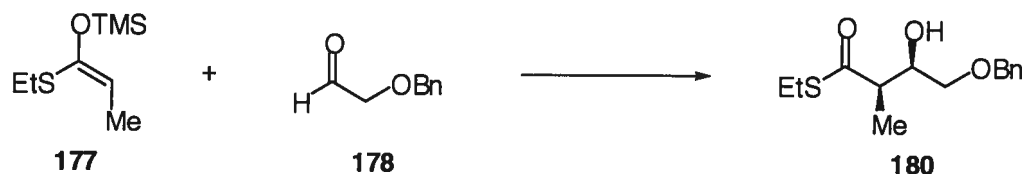
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHCH_3), 2.65 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2S), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 0.26 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Signal caractéristique de l'isomère *E* par RMN ^1H 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.3H).

[Cu((*R, R*)-phenyl-bis(oxazolinyle)pyridine)](SbF₆)₂ (**179**).



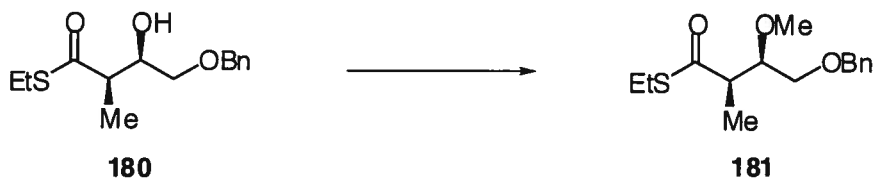
À une solution de (*R, R*)-bisoxazoline (138 mg, 0.375 mmol) dans le CH₂Cl₂ anh. (9 mL) est ajouté le CuCl₂ (51 mg, 0.375 mmol) solide. Après 1 h d'agitation (solution vert lime), le AgSbF₆ (258 mg, 0.750 mmol) est ajouté solide, et la solution résultante est agitée 3 h. Le AgCl est filtré sur coton, et une solution de 0.042 M de couleur bleu marin du catalyseur **179** est ainsi obtenue. Cette solution est utilisée telle quelle pour la réaction suivante.

S-ethyl (2*R*,3*S*)-4-(benzyloxy)-3-hydroxy-2-methoxybutanethioate (180).



La solution du catalyseur de cuivre **179** est diluée dans le CH₂Cl₂ anh. (10 mL) et amenée à -78 °C. Ensuite, le benzyloxyacétaldéhyde **178** (563 mg, 3.75 mmol) est ajouté, suivi du thioacétal **177** (855 mg, 4.50 mmol). Après 12 h d'agitation à -78 °C, la réaction est filtrée sur silice en éluant à l'éther et concentrée sous pression réduite. Le résidu est dilué dans le THF (30 mL), et une solution aqueuse de HCl 10% (6 mL) est ajoutée. La solution résultante est agitée pour une période de 15 min. Ensuite, il faut diluer avec de l'éther (150 mL) et de l'eau (50 mL) puis séparer les phases. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, suivie d'une solution aqueuse saturée de NaCl, et la phase organique est séchée avec du MgSO₄ anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (15-20% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **180** (935.7 mg, 93%, 98% ee, 97:3 (*syn* : *anti*) sous forme d'huile incolore.

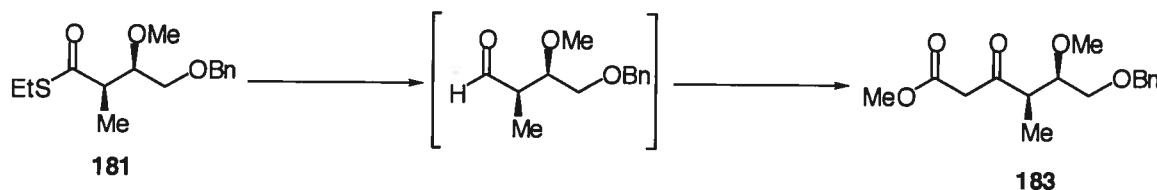
R_f 0.33 (20 % acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -42.4 ° (c 0.55, CH₂Cl₂), lit.⁹³ $[\alpha]_D^{20}$ +41.1 ° (c 3.6, CH₂Cl₂), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.29 (m, 5H, 5 CH_{Aro}), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH_aPh), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CH_bPh), 4.04 (dt, J = 4.4, 5.9 Hz, 1H, CHOH), 3.55-3.45 (m, 2H, CH₂OBn), 2.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂S), 2.81 (m, 1H, CH(CH₃)COS), 2.61 (br, 1H, CHOH), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CHCH₃), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂S); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 202.8, 137.7, 128.4 (2), 127.8 (2), 73.4, 71.5, 71.1, 50.7, 23.2, 14.6, 13.1; IR (film) ν 3442, 2968, 2930, 2870, 1678, 1453, 1096, 1061, 956, 736, 697 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₄H₂₀O₃S [M]⁺:268.1133, trouvé : 268.1135.

S-ethyl (2R,3S)-4-(benzyloxy)-2,3-dimethoxybutanethioate (181).

À une solution de l'alcool **180** (890.9 mg, 3.32 mmol) dans le CH₂Cl₂ (33 mL) à 0 °C est ajouté le « Proton-Sponge » (2.5 g, 13.3 mmol), et la solution est agitée jusqu'à ce que le tout soit limpide (environ 5 min.). Le tétrafluoroborate de tétraméthylxonium est par la suite ajouté en une portion solide, et la réaction est agitée 20 heures. La réaction est filtrée sur silice en éluant avec un mélange 20 % acétate d'éthyle/hexanes et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (20 % acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **181** (892.5 mg, 95%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.40 (15% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -7.9 ° (c 0.355, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 5H, 5 CH_{Aro}), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH_aPh), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH_bPh), 3.66 (q, J = 6.2 Hz, 1H, CHOCH₃), 3.57-3.48 (m, 2H, CH₂OBn), 3.44 (s, 3H, CHOCH₃), 2.98 (t, J = 6.5 Hz, 1H, CH(CH₃)COS), 2.86 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂S), 1.22 (d, J = 7 Hz, 3H, CHCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 201.9, 138.1, 128.3 (2), 127.62 (2), 127.56, 81.0, 73.3, 69.8, 58.79, 58.77, 50.1, 23.2, 14.6, 13.0; IR (film) ν 2972, 2873, 2930, 1679, 1454, 1099, 958 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₅H₂₂O₃S [M]⁺: 282.1290, trouvé : 282.1290.

**methyl 6-O-benzyl-2-deoxy-4,5-di-O-methyl-L-treo-hex-3-ulosonate
(183).**



À une solution du thioester **181** (209.0 mg, 0.74 mmol) dans l'acétone (7 mL) est ajouté en un pot le palladium sur charbon (20 mg) à 0 °C. Le triéthylsilane est ajouté rapidement à cette solution, et la réaction est agitée 10 min. La solution est filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite. L'aldéhyde ainsi obtenu à l'état brut est par la suite dilué dans le CH₂Cl₂ (2 mL) et est ajouté à une suspension de SnCl₂ anh. dans le CH₂Cl₂ (3 mL) avec le méthyldiazoacétate **182** (220 µL). La réaction est agitée vigoureusement pendant 3 heures et filtrée sur silice en éluant avec du 40% acétate d'éthyle/hexanes. Elle est ensuite concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle /hexanes) pour obtenir le β-cétoester **183** (185 mg, 85%) sous forme d'huile incolore. Rapport de 10.5:1 entre β-cétoester **183** et la forme énol.

R_f 0.18 (15% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ -16.0° (c 0.45, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 7.28-7.05 (m, 5H, CH_{Aro}), 4.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH_aPh), 4.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH_bPh), 3.46 (m, 1H, CHOCH₃), 3.35-3.18 (m, 4H, 2 CH₂), 3.30 (s, 3H, CH₃CO), 3.11 (s, 3H, OCH₃), 2.78 (dq, J = 7.0, 5.7 Hz, 1H, CH(CH₃)CO), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CHCH₃); forme énol minoritaire signal caractéristique: RMN ¹H 5.2 (s, 1H), 1.16 (d, J = 6.95 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 204.4, 168.1, 139.1, 129.0 (2), 128.23 (2), 128.17, 81.6, 73.8, 70.2, 58.5, 51.9, 40.1, 48.7, 12.4; IR (film) ν 2937, 1748, 1713, 1454, 1319, 1254, 1095, 1033, 738, 699 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₆H₂₂O₅ [M]⁺:294.1469. Trouvé : 294.1467.

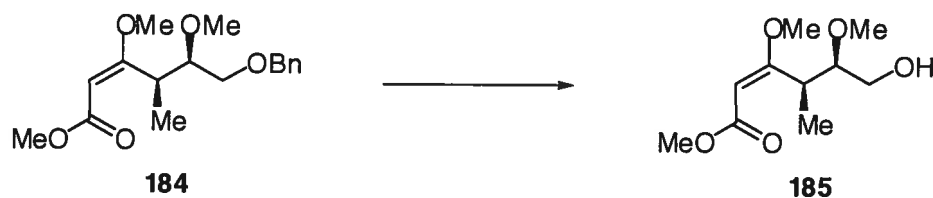
methyl (2E)-6-O-benzyl-2-deoxy-3,4,5-tri-O-methyl-L-treo-hex-2-enoate (184).



Une solution de β -cétoester **183** (126.8 mg, 0.43 mmol) dans le HMPA (1 mL) est ajoutée à une suspension de NaH 60% dans l'huile (38.0 mg, 0.94 mmol) dans le HMPA (1.1 mL) à 10 °C. La réaction est agitée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évolution de gaz. Le diméthylsulfate (89.7 μ L, 0.94 mmol) est ajouté, puis la réaction est réchauffée à la température ambiante et agitée pour une période de 15 min. Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est lavée à l'éther (2 x 10 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄ anh., filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **184** (83%, 110.1 mg) sous forme d'huile incolore (rapport *E/Z* = 19:1).

R_f 0.28 (15% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ +64.0 ° (*c* 0.22, CHCl₃), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.30 (m, 5H, CH_{Aro}), 4.96 (s, 1H, CHCO₂Me), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH_aPh), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH_bPh), 4.12 (quint, *J* = 7.05 Hz, 1H, CHOCH₃), 3.66 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.56 (s, 3H, CHC(OCH₃)CH), 3.54-3.38 (m, 3H, CH₂OBn et CHCH₃), 3.48 (s, 3H, CHOCH₃), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃); Isomère *Z*: signal caractéristique en RMN ¹H δ 5.09 (s, 1H), 1.38 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 176.6, 167.5, 138.4, 128.1(2), 127.4 (2), 127.3, 90.8, 82.3, 73.1, 71.6, 58.6, 55.3, 50.7, 36.54, 14.4; IR (film) ν 2937, 1709, 1620, 1454, 1138, 1097, 1043 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₇H₂₄O₅ [M]⁺ : 308.1624, trouvé : 308.1631.

methyl (2E)-2-deoxy-3,4,5-tri-O-methyl-L-treo-hex-2-enoate (185).



À une solution de **184** (100 mg, 0.32 mmol) dans l'acétate d'éthyle (2 mL) est ajouté le l'hydroxyde de palladium sur charbon 20% (humide) (10 mg). Le mélange est laissé agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 1 h. La réaction est filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite, et purifiée par chromatographie sur gel de silice (40% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir **185** (70.5 mg, 99%) sous forme d'huile incolore.

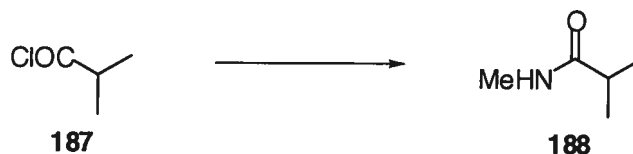
R_f 0.18 (40% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +90.3^\circ$ (c 0.18, CHCl_3), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.04 (s, 1H CHCO_2Me), 4.10 (dq, $J = 8.8, 6.9$ Hz, 1H, CHOCH_3), 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.62 (s, 3H, $\text{CHC}(\text{OCH}_3)\text{CH}$), 3.44 (s, 3H, CHOCH_3), 3.32-3.22 (m, 2H, CH_2OH), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 176.4, 168.5, 91.3, 83.5, 61.2, 57.9, 55.5, 51.1, 35.9, 14.4; IR (film) ν 3418, 2940, 1708, 1618, 1438, 1382, 1266, 1194, 1136, 1087, 1042 cm^{-1} ; LRMS (APCI, pos) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$: 218.11, trouvé : 219.1.

methyl (4E)-5-deoxy-2,3,4-tri-O-methyl-L-treo-hex-4-enuronate (186).



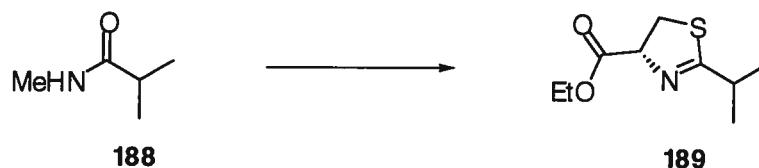
À une solution de l'alcool **185** (48,9 mg, 0.22 mmol) dans le CH_2Cl_2 (3 mL) est ajouté en un pot le réactif de Dess-Martin (104 mg, 0.25 mmol), et la réaction est agitée 1 h à la température de la pièce. La réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL). Après 5 min. d'agitation, l'éther (10 mL) est ajouté et les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec de l'eau (15 mL), séchée sur MgSO_4 anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. L'aldéhyde **186** (48.0 mg, 99%) est obtenu sous forme d'huile et utilisé sans purification lors du couplage final.

R_f 0.57 (40% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{20} +105.0^\circ$ (c 0.46, CHCl_3), lit.⁹³ $[\alpha]_D^{20} +104,7^\circ$ (c 0.55, CHCl_3), RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, CHO), 4.49 (dt, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, CHOCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (dd, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 1H, CHCH₃), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CHCH₃); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 202.1, 174.3, 167.5, 91.8, 87.3, 58.5, 55.6, 50.9, 36.4, 13.8.

***N*,2-dimethylpropanamide (188).**

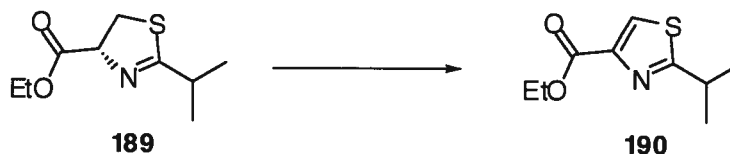
Le chlorure **187** (10g, 93.9 mmol) est dilué dans le CH₂Cl₂ (100 mL), et la solution est amenée à 0 °C. Une solution de MeNH₂ 40% dans l'eau (30 mL, 347 mmol) est ajoutée goutte à goutte, et la solution résultante est réchauffée à la température de la pièce. Après 1 h d'agitation, les phases sont séparées et la phase organique est séchée sur du MgSO₄ anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile jaune est purifiée par distillation Kugelrohr (130 °C, 5 mm de Hg) pour obtenir l'amide **188** (7.07g, 75%) sous forme d'huile jaune pâle.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (br, 1H, NHMe), 2.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, NHCH₃), 2.34 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 177.9, 35.7, 26.4, 19.8; IR (film) ν 3288, 2968, 2935, 1644, 1551, 1469, 1410, 1247, 1159, 663 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₅H₁₁NO [M]⁺:101.0841, trouvé : 101.0838.

ethyl (4*R*)-2-isopropyl-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylate (**189**).

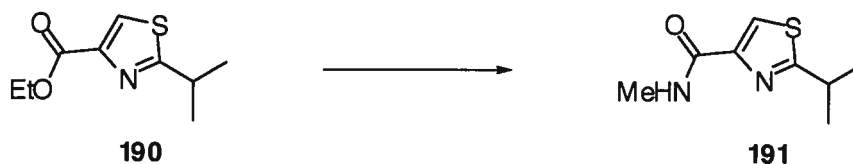
À une solution de l'amide **188** (3 g, 29.6 mmol) dans le CH₂Cl₂ (148 mL) est ajoutée la pyridine (7.2 mL, 89.0 mmol), et la solution est amenée à -40 °C. Le Tf₂O (4.98 mL, 29.6 mmol) est ajouté et la solution résultante est réchauffée à la température de la pièce puis agitée pour une période de 2 h. Le mélange est Refroidi à -30 °C, et le cystéinate d'éthyle (5.0 g, 26.9 mmol) est ajouté suivi de la pyridine (7.2 mL, 89.0 mmol). Le mélange réactionnel est agité 15 min., puis réchauffé à la température de la pièce. Après 1 h d'agitation, la réaction est filtrée sur silice en éluant avec 25% acétate d'éthyle/hexanes, puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (20 % acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir la thiazoline **189** (4.869g, 90%) sous forme d'une huile incolore.

R_f 0.36 (20% acétate d'éthyle/benzène); $[\alpha]_D^{20}$ 94° (c 0.81, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.04 (dd, J = 9.6, 8.6 Hz, 1H, CHN), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.50 (dd, J = 11.2, 8.6Hz, 1H, CH_aS), 3.46 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H, CH_bS), 2.89 (qq, J = 6.8, 7.2 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 180.6, 171.0, 77.8, 61.6, 34.9, 34.1, 21.2, 21.1, 14.1; IR (film) ν 2969, 2935, 1736, 1616, 1465, 1180, 1032 cm⁻¹.

ethyl 2-isopropyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (**190**).

À une solution de la thiazoline **189** (4.86 g, 24.1 mmol) dans le CH₂Cl₂ (90 mL) à 0 °C est ajouté le DBU (7.23 mL, 48.3 mmol). Après 5 min. d'agitation, le bromotrichlorométhane (2.38 mL, 24.1 mmol) est ajouté goutte à goutte, et le mélange réactionnel est réchauffé à la température de la pièce. Après une heure d'agitation, tout est transféré dans une ampoule, et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (2x), séchée sur du MgSO₄ anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir la thiazole **190** (4.8 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

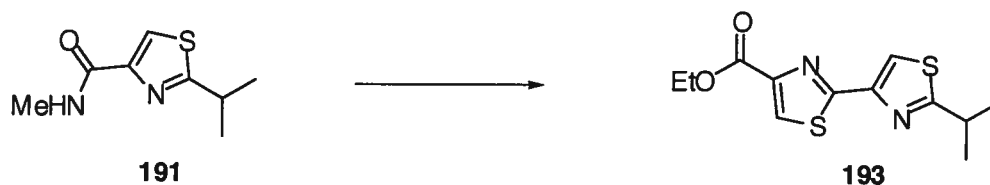
R_f 0.3 (20% acétate d'éthyle/hexanes); (RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H, CHS), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.33 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, (CH₃)₂), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.8, 161.4, 146.4, 126.2, 61.1, 33.4, 23.1, 14.2; IR (film) ν 2983, 1736, 1372, 1253, 1043 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₉H₁₃NO₂S [M]⁺ : 199.0679, trouvé : 199.0669.

2-isopropyl-N-methyl-1,3-thiazole-4-carboxamide (191).

L'ester de thiazole **190** (4.8 g, 24.1 mmol) est dilué dans une solution 2.5M de MeNH₂ dans le MeOH (50 mL), et le mélange est agité 12 heures, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (35-50% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir la thiazole **191** (4.1g, 92%) sous forme d'huile jaune pâle.

R_f 0.26 (35% acétate d'éthyle/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H, CHS), 7.34 (br, 1H, NHMe), 3.27 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.00 (d, J = 4.1 Hz, 3H, NHCH₃), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 177.8, 161.9, 149.3, 121.6, 33.1, 25.9, 22.9; IR (film) ν 3333, 2965, 2932, 1649, 1545, 1493, 1408, 1248 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₈H₁₂N₂OS [M]⁺:184.0670, trouvé : 184.0677.

ethyl (4*R*)-2'-isopropyl-2,4'-bi-1,3-thiazole-4-carboxylate (193).



À une solution du thiazolamide **191** (1.922 g, 10 mmol) dans le CH₂Cl₂ (50 mL) est ajoutée la pyridine (4.22 mL, 52.2 mmol), et cette solution est refroidie à 40 °C. À cette solution est ajouté le Tf₂O (1.76 mL, 10 mmol), et le tout est agité 1 h à cette température, puis amené à -10 °C pour une période de 1 h. Le mélange est réchauffé à la température de la pièce, et la solution jaune claire est agitée pendant 15 h. La réaction est, par la suite, refroidie à -40 °C, et le cystéinate d'éthyle (2.32 g, 12 mmol) est ajouté suivi de la pyridine (4.22 mL, 52.2 mmol). La réaction est réchauffée lentement jusqu'à -10 °C. Après 1 h d'agitation, la réaction est filtrée sur silice en éluant avec 30% acétate d'éthyle/hexanes et concentrée sous pression réduite. L'huile jaune résiduelle (2.23g) est par la suite diluée dans le CH₂Cl₂ (50 mL), et la solution est refroidie à 0 °C. Le DBU (2.38 mL, 15.7 mmol) est ajouté, et le mélange est agité 10 min. Le bromotrichlorométhane (0.77 mL, 7.84 mmol) est ajouté, et la réaction est réchauffée à la température de la pièce. Après 15 min. d'agitation, le tout est filtré sur silice en éluant avec du 20% acétate d'éthyle/hexanes, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (10-20% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir la bithiazole **193** (2.04 g, 69%) sous forme de solide blanc.

p.f 68-70 °C; R_f 0.63 (30% acétate d'éthyle/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H, CHS), 8.02 (s, 1H, CHS), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.36 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃); ; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 163.7, 161.4, 147.7, 147.6, 127.5, 116, 9, 61.4, 33.2, 23.0, 14.3; IR (film) ν 3129, 2959, 1732, 1535,

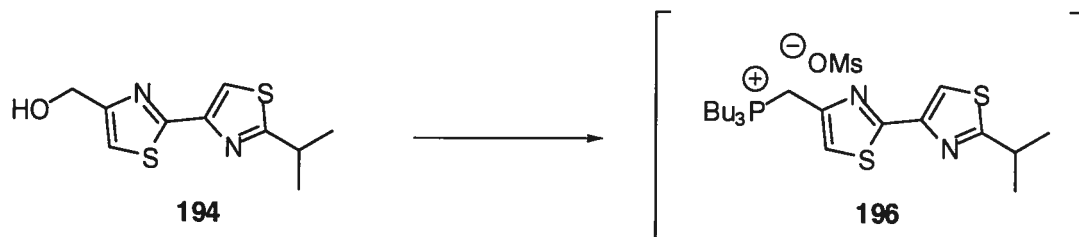
1474, 1196, 1181, 1089, 1032, 747 cm^{-1} ; HRMS (MAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$:282.0503, trouvé : 282.0501. ; Anal. calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: C, 51.04; H, 5.00; N, 9.92; S, 22.71; trouvé: C, 51.10; H, 5.01; N, 9.92; S, 23.09.

(2'-isopropyl-2,4'-bi-1,3-thiazol-4-yl)methanol (194).

À une solution de l'ester **193** (50.0 mg, 0.177 mmol) dans le THF (2 mL) à -20 °C est ajouté le LiAlH₄ (6.72 mg, 0.177 mmol) solide en un pot, et le mélange est agité 5 min., puis réchauffé à la température de la pièce pour une période de 10 min. La réaction est arrêtée par l'ajout de Na₂SO₄•10H₂O solide jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évolution gazeuse. La réaction est filtrée sur célite, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie sur gel de silice (40-50% acétate d'éthyle/hexanes) pour obtenir l'alcool **194** (39.5 mg, 93%) sous forme de solide blanc.

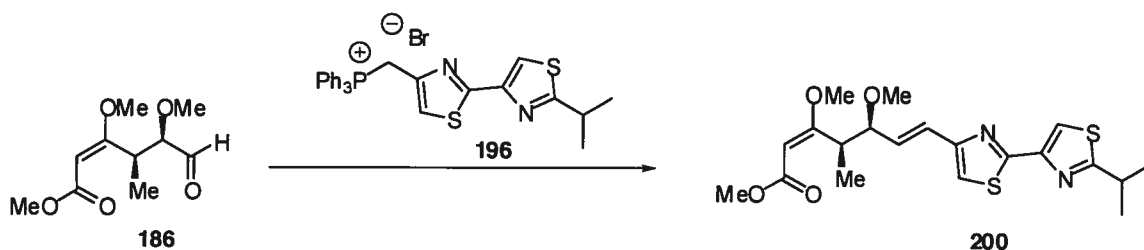
p.f 55-56 °C; R_f 0.20 (40% acétate d'éthyle/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H CHS), 7.18 (s, 1H, CHS), 4.80 (s, 2H, CH₂OH), 3.93 (br, 1H, OH), 3.35 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 163.7, 157.2, 148.2, 115.3, 115.0, 60.6, 33.3, 23.1; IR (film) ν 3232, 3129, 3093, 2962, 1732, 1535, 1446, 1312, 1192, 1067, 1032, 806, 784, 738 cm⁻¹; HRMS (MAB) calculé pour C₁₀H₁₂N₂OS₂ [M]⁺: 240.0391, trouvé : 240.0393.

tributyl[(2'-isopropyl-2,4'-bi-1,3-thiazol-4-yl)methyl] phosphonium mesylate (196).



À une solution de l'alcool **194** (40 mg, 0.17 mmol) dans le CH_2Cl_2 (3 mL) est ajouté la triéthylamine (35.0 μL , 0.25 mmol), et la solution résultante est refroidie à 0 °C. Le chlorure de méthanesulfonyl (15.5 μL , 0.2 mmol) est ajouté. Après 1h d'agitation, la réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 10% (5 mL) et diluée avec de l'éther (15 mL). Les phases sont séparées, et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (10 mL), séchée sur du MgSO_4 anh., filtrée et concentrée sous pression réduite. Le solide blanc obtenu est dissout dans le DMF (5 mL), et la tributylphosphine (166 μL , 0.66 mmol) est ajouté. La réaction est agitée 12 h à la température de la pièce et 30 min. à 40 °C. Cette solution de sel de phosphonium **196** est utilisée telle quelle lors du couplage final.

Cystothiazole (200)



À 1.73 mL de la solution du sel de phosphonium **196** dilué dans le DMF (3.3 mL) est ajouté l'aldéhyde **186** (12 mg, 0.055 mmol), et le mélange est refroidi à -20 °C. Le DBU (17 µL, 0.110 mmol) est ajouté, et la réaction est amenée à 0 °C. Après 24 h d'agitation, la réaction est concentrée à sec et filtrée sur silice en éluant avec 30% acétate d'éthyle/hexanes. Le filtrat est concentré sous pression réduite et pré-purifié par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle /hexanes). La cystothiazole A est ainsi obtenue avec son isomère Z brute dans un rapport de 6.9:1 (72%) en faveur de l'isomère E. Le mélange d'isomère est séparé par HPLC préparatif pour obtenir la cystothiazole A **200** pure sous forme de solide blanc.

R_f 0.27 (20% acétate d'éthyle/hexanes); $[\alpha]_D^{20}$ 104° (c 0.21, CHCl₃), lit.²⁹ $[\alpha]_D^{20}$ 109° (c 0.24, CHCl₃), RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H, CHS), 7.10 (s, 1H, CHS), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH(OMe)CH=CH), 6.40 (dd, J = 15.7 Hz, 1H, CH(OMe)CH=CH), 4.96 (s, 1H, CH=C(OMe)), 4.17 (dq, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H, CHOMe), 3.81 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H, CHCH₃), 3.66 (s, 3H, COCH₃), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (sept, J = 7.1 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); Signaux caractéristiques de l'isomère minoritaire par RMN ¹H: δ 5.07 (s, 1H, CH=C(OMe)), 3.68 (s, 6H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 176.7, 167.7, 162.7, 154.2, 148.4, 131.9, 125.3, 115.2, 114.9, 91.1, 84.4, 57.0, 55.5, 50.8, 39.8, 33.3, 23.1, 14.1; IR (film) ν 2928, 1708, 1623, 1145, 1094 cm⁻¹; HRMS (FAB) calculé pour C₂₀H₂₆N₂O₄S₂ [M+H]: 423.1420, trouvé : 423.1419.

BIBLIOGRAPHIE

¹ (a) Carmeli, S. C.; Moore, R. E.; Paterson, G. M. L.; Corbett, T. H.; Valeriote, F. *A. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8195. (b) Carmeli, S. C.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2593. (c) Bonini, B. F.; Maccagnani, G.; Mazzanti, G.; Abdel-Lateef, G.; Atwa, A.; Zani, P. *Heterocycles* **1990**, *31*, 47. (d) Hawkins, C. J.; Lavin, M. F.; Marshall, K. A.; van den Brenk, A. L.; Watters, D. J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1634. (e) Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J. P. *Synlett* **1995**, 171. (f) Jensen, R.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Jurkiewicz, E.; Hunsmann, M. T. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 629. (g) Toske, S. G.; Fenical, W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8255. (h) Carmeli, S.; Paik, S.; Moore, R. E.; Patterson, G.; Yoshida, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6681.

² Isolation de la curacine A : Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagel, D. G.; Hamel, E.; Blokhin, A.; Slate, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243.

³ Isolation de la kalkitoxine : Wu, M.; Okino, T.; Nogle, L. M.; Marquez, B. L.; Williamson, R. T.; Sitachitta, N.; Berman, F. W.; Murray, T. F.; McGough, K.; Jacobs, R.; Colson, K.; Asano, T.; Yokokawa, F.; Shioiri, T.; Gerwick, W. H. *J. Am. Soc.* **2000**, *122*, 12041.

⁴ Isolement de la thiangazole : Jensen, R.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Jurkiewicz, E.; Hunsmann, M. T. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 629.

⁵ Roy, R. S.; Gerhing, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249.

⁶ Voir pour exemple: (a) Koten, G. V. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1455. (b) Zhou, Q. L.; Pflatz, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467. (c) Evans, D. A.; Miller, S. J.;

Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460. (d) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297.

⁷ Monica, C. D.; Randazzo, A.; Bifulco, G.; Cimino, P.; Aquino, M.; Izzo, I.; De Riccardis, F.; Gomez-Paloma, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5707.

⁸ (a) Pattenden, G.; Thom, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1629. (b) Pattenden, G.; Boyce, R. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7313.

⁹ Meerwein, H; Laasch, P.; Mersch, R.; Spille, J. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 203

¹⁰ Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267.

¹¹ Galéotti, N.; Montagne, C.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807.

¹² Wipf, P.; Miller, C. P.; Venkatraman, S.; Fritch, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6395.

¹³ Pattenden, G.; Boden, C. D. J.; Norley, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 883.

¹⁴ (a) Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1979**, *88*, 6975. (b) Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Nouv. J. Chim.* **1980**, *4*, 43. (c) Nishio, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *34*, 6113.

¹⁵ Lafargue, P, Guenot, Lellouche, J. P. *Synlett* **1995**, 171.

¹⁶ Wipf, P.; Miller, C. P.; Venkatraman, S.; Fritch, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6305.

-
- ¹⁷ (a) Kelly, J. W.; Raman, P.; Razavi, H. *Org. Lett.* **2000**, *21*, 3289. (b) Kelly, J. W.; You, S.-L.; Razavi, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83.
- ¹⁸ Ino, A.; Hasegawa, Y.; Murabayashi, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10283.
- ¹⁹ Krolkiewicz, K.; Vorbruggen, H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353.
- ²⁰ Fukuyama, T.; Wu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8449.
- ²¹ Busacca, C. A.; Dong, Y.; Spinelli, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2935.
- ²² Liu, B.; Davis, R.; Joshi, B.; Reynolds, D. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4595.
- ²³ Forsyth, C. J.; Chen, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1281.
- ²⁴ (a) Chua, P. Thèse de doctorat, Université de Montréal, **1998**. (b) Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908.
- ²⁵ Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163.
- ²⁶ Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245.
- ²⁷ Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677.
- ²⁸ Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499.
- ²⁹ Sakagami, Y.; Ojika, M.; Suzuki, Y.; Tsukamoto, A.; Fudou, R.; Yoshimura, T. *J. Antibio.* **1998**, *51*, 275.

-
- ³⁰ Gerth, K.; Bedorf, N.; Höfle, G.; Irschik, H.; Reichenbach, H. *J. Antibio.* **1996**, *49*, 560.
- ³¹ Pennings, S. C.; Paul, V. J. *Ecology* **1992**, *73*, 1606.
- ³² Evans, D. L. *et al. J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 497.
- ³³ Shiori, T.; Hamada, Y.; Shibata, H.; Sugiura, T.; Kato, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252.
- ³⁴ Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y.-G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331.
- ³⁵ Meyer, A. I.; Tavares, F. X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207.
- ³⁶ Rawlinson, D. J.; Sosnovsky, G. *Synthesis* **1972**, 1.
- ³⁷ Warner, P. M.; Jebaratnam, D. J.; Li, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 778.
- ³⁸ Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8004.
- ³⁹ Verdier-Pinard, P.; White, J. D.; Falk, J. R.; Gerwick, W. H.; Day, B. W.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *53*, 62.
- ⁴⁰ (a) Blokhin, A. V.; Yoo, H.-D.; Gerald, R. S.; Nagle, D. G.; Gerwick, W. H.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *48*, 523. (b) Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259.

⁴¹ (a) White, J. D.; Kim, T.-S.; Nambu, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1189. (b) White, J. D.; Kim, T.-S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5612. (c) White, J. D.; Kim, T.-S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 103.

⁴² (a) Aubé, J.; Hoemann, M. Z.; Agrios, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 953. (b) Aubé, J.; Hoemann, M. Z.; Agrios, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 11087.

⁴³ Kobayashi, S.; Tanakawa, S.; Imai, N.; Ito, H. Aubé, J.; Hoemann, M. Z.; Agrios, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1195.

⁴⁴ (a) Wipf, P.; Xu. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556. (b) Structures et activités d'analogues de la curacine A : Wipf, P.; Reeves, J. T.; Balachandran, R.; Guiliano, K. A.; Hamel, E.; Day, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9391. (c) Wipf, P.; Reeves, J. T.; Balachandran, R.; Hamel, E.; Day, B. W. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1901.

⁴⁵ (a) Iwasaki, S.; Kawai, N.; Shirai, R.; Onoda, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13327. (b) Iwasaki, S.; Koiso, Y.; Shirai, R.; Onoda, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4397. (c) Iwasaki, S.; Kawai, N.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Onoda, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14543. (d) Iwasaki, S.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Hashimoto, Y.; Nishikawa, A. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1997**, *52*, 2657.

⁴⁶ Falk, J. R.; Lai, J.-Y.; Yu, J.; Mekonnen, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7167.

⁴⁷ (a) Pattenden, G.; Muir, J.; Ye, Tao.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2861. (b) Pattenden, G.; Muir, J.; Ye, Tao.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2243.

⁴⁸ Swern, D.; Mancuso, A. J.; Huang, S. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *12*, 2480.

⁴⁹ Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.

-
- ⁵⁰ Negishi, E.-I.; van Horn, D. E.; King, A. O.; Okukado, N. *Synthesis* **1979**, 501.
- ⁵¹ Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.
- ⁵² Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361.
- ⁵³ Revues sur les réactions de cyclopropanation stéréosélectives (a) Charette, A. B.; Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977. (b) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 129, 11943. (c) Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1081. (d) Charette, A. B.; Juteau, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2651.
- ⁵⁴ (a) Julia, S. A.; Baudin, J. B.; Hareau, G.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 9, 1175. (b) Julia, S. A.; Baudin, J. B.; Hareau, G.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336. (c) Julia, S. A.; Baudin, J. B.; Hareau, G.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 58, 856.
- ⁵⁵ Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 333.
- ⁵⁶ Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687.
- ⁵⁷ Takeda, K.; Kobayashi, T.; Saito, K.; Yoshii, E. *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 1092.
- ⁵⁸ Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321.
- ⁵⁹ (a) Krief, A.; Dumont, W.; Pasau, P.; Lecomte, P. H. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3039. (b) Cyclopropanation diastéréosélective similaire : Morikawa, T.; Sasaki, Hanai, R.; Shibuya, A.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 97.

-
- ⁶⁰ Breen, A. P.; Murphy, J. A.; Patterson, C. W.; Wooster, N. F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10643.
- ⁶¹ Keck, G. E.; Tarrbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467.
- ⁶² Rand, C. L.; van Horne, D. E.; Moore, M. W.; Negishi, E.-I. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093.
- ⁶³ Lacombe, P. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, **1996**.
- ⁶⁴ Berthelette, C. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, **1999**.
- ⁶⁵ (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.
- ⁶⁶ Marples, B. A.; Grocock, Estella, L.; Toon, R. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 989.
- ⁶⁷ Corey, E. J.; Yu, C. M.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495.
- ⁶⁸ Tagliavini, E.; Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Trombini, C.; Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001.
- ⁶⁹ Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Jung, W.-H, Lee, S.-S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7095.
- ⁷⁰ Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.

-
- ⁷¹ (a) Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833. (b) Julia, M. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 57, 763.
- ⁷² (a) Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10327. (b) Lebel, H. Thèse de Doctorat, Université de Montréal, **1997**, Chapitre 4.
- ⁷³ Kocienski, P. J.; Smith, N. D.; Street, S. D. A. *Synthesis*, **1996**, 652.
- ⁷⁴ Metternich, R.; Sedrani, R.; Denni, D.; Thai, B. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9632.
- ⁷⁵ Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5149.
- ⁷⁶ Kemp, D. S.; Corey, R. I. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3640.
- ⁷⁷ (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. Ce réactif à été synthétisé au laboratoire en utilisant la procédure standard.
- ⁷⁸ (a) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Shibasaki, M.; Ohno, M.; Imai, N.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 12013. (b) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3390. (c) Denmark, S. E.; O'Connor, S. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 584. (d) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2219. (e) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2215.
- ⁷⁹ Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12168.
- ⁸⁰ Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446.

-
- ⁸¹ Préparation du dioxaborolane : Charette, A. B.; Lebel, H. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 86.
- ⁸² Gerwick, W. H.; Yoo, H.-D. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1961.
- ⁸³ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26. (b) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, 365.
- ⁸⁴ Zimmerman, H.; Traxler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- ⁸⁵ (a) Gerth, K.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Trowitzsch, W. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1474. (b) Trowitzsch, W.; Reifenstahl, G.; Wray, V.; Gerth, K. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1480.
- ⁸⁶ Williams, D. R.; Samarjit, S.; Clark, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *66*, 8463.
- ⁸⁷ Akita, H.; Kato, K.; Nishimura, A.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 643.
- ⁸⁸ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- ⁸⁹ Kato, K.; Ono, M.; Akita, H. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 2295.
- ⁹⁰ Akita, H.; Koshiji, H.; Furuichi, A.; Horikoshi, K.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2009.
- ⁹¹ (a) Mukaiyama, T.; Nakagawa, T.; Fujisawa, H. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 462. (b) Mukaiyama, T.; Nakagawa, T.; Fujisawa, H. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *12*, 1182. (c) Mukaiyama, T.; Fujisawa, H. *Chem. Lett.* **2002**, *2*, 182.

⁹² Mikami, M.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077.

⁹³ Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669.

⁹⁴ Les deux énantiomères sont disponibles commercialement. Le ligand a été synthétisé par Jean Bouchard: Bouchard, J. Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, **2002**.

⁹⁵ Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Herald, D. L.; Lloyd-Williams, P.; Kantoci, D. *et al. J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6287.

⁹⁶ Backhaus, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2087.

⁹⁷ Yajura, T.; Ueki, A.; Kitamura, T.; Tanaka, K.; Nameki, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7461.

⁹⁸ Han, Y.; Giragossian, C.; Mierke, D. F.; Chorev, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5085.

⁹⁹ Préparation du méthyl diazoacétate: Soumis par Womack, E. B.; Nelson, A. B.; Checked by :Shriner R. L.; Tilford, C. H. *Org. Syntheses Coll.* **1955**, *3*, 392.

¹⁰⁰ (a) $[\alpha]_D$ litt. +104.7, c 0.55, CHCl₃, Publié par Williams : voir référence 86. (b) Pour la caractérisation de l'aldéhyde: voir référence 96.

¹⁰¹ (a) De Kimpe *et al. Org. Prep. Proced. Int.* **1978**, *10*, 149, 150, 153. (b) Wakabayashi *et al. Org. Prep. Proced. Int.* **1974**, *6*, 203. (c) Hayon *et al.; J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5388.

¹⁰² Caractérisé par Williams: voir référence 85.

¹⁰³ La solution 2.5M de méthylamine/MeOH est obtenue suite à l'évaporation-condensation de la méthylamine à partir d'une solution aqueuse 40% de MeNH₂/H₂O.

¹⁰⁴ Caractérisé par Williams: voir référence 85.

¹⁰⁵ Evans, D. A.; Fitch, D. M.; Smith, T. E.; Victor, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033.

