

INDEX

INDEX	1
Introduction	2
Figure 1. 6-hydroxythionuplutine B.	2
Figure 2. 5-(R)Thiolactomycine.	3
Figure 3. Méthoxyhexane-3-thiol.	3
Résultats et discussions.	4
Schéma 1	4
Schéma 2	5
Schéma 3	7
Schéma 4	8
Schéma 5	8
Conclusion.	12
Remerciements.	12
Experimental.	13
Références.	14
Spectres.	Error! Bookmark not defined.

Introduction

Les composés comportant un carbone tertiaire en alpha d'un soufre ont reçu une grande attention grâce à leur intérêt pour les applications technologiques, biologiques et synthétiques.

Certains composés soufrés tels que les thioalkaloides sesquiterpenes dimériques (figure 1), ont une activité anti-métastatique potentielle. Un des principaux thioalkaloides 6-hydroxythiobinupharidine sesquiterpenes dimériques inhibe la formation des tumeurs du poumon dans plus de 90% des cas, 10 jours après l'injection dans les cellules d'une souris.⁵

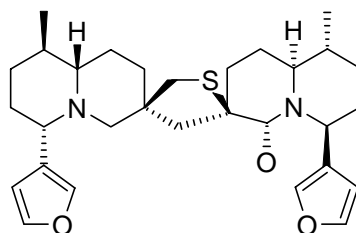


Figure 1. 6-hydroxythionuplutine B.

Par ailleurs, la 5-(R)thiolactomycine (figure 2) se présente comme étant naturellement un inhibiteur de la synthèse des acides gras.⁴ En effet, ce composé est l'unique molécule non toxique qui a une activité contre les enzymes responsables de la synthèse des acides gras, et qui peut être utilisée pour traiter les infections bactériennes intrapéritoniales.

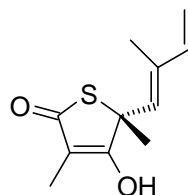


Figure 2. 5-(R)thiolactomycine.

Certains de ces composés soufrés sont des composés naturels. Le 1-méthoxyhexane-3-thiol est responsable de la forte odeur d'une plante, la *Salvia sclarea* L. (figure 3)

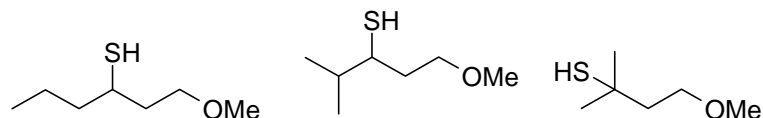
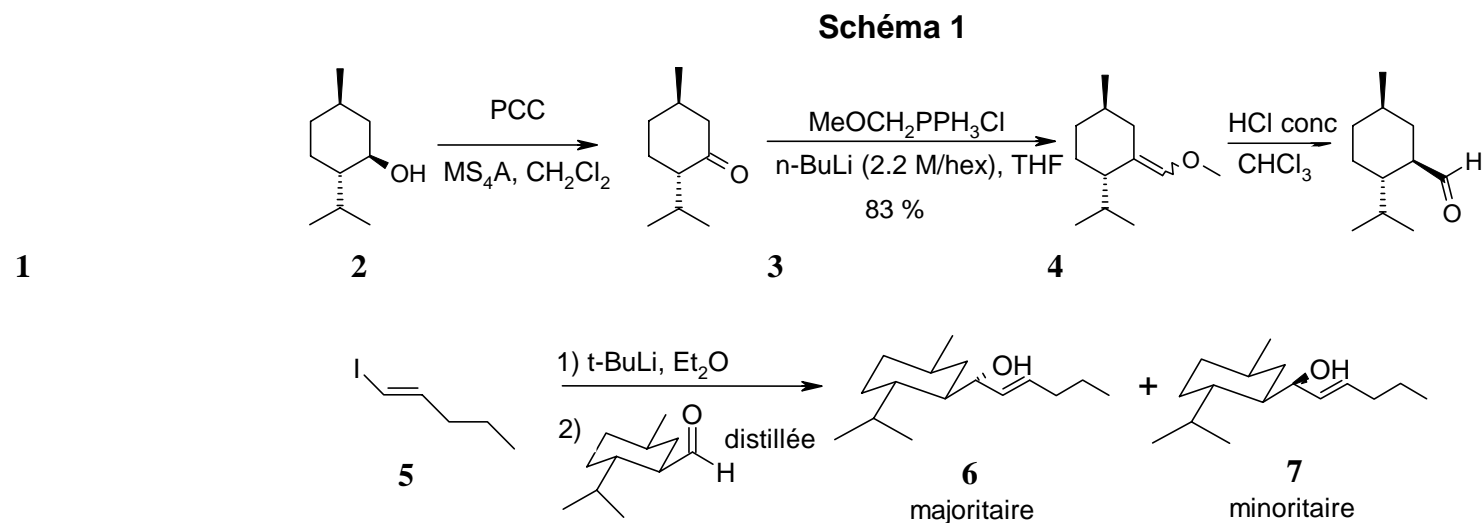


Figure 3. méthoxyhexane-3-thiols.

Le projet consiste donc à élaborer une méthodologie pour synthétiser des composés soufrés pourvus d'un centre chiral énantio pur en alpha du soufre, et ce, à partir d'alcools allyliques comme auxiliaires chiraux, issus de la menthone. Récemment, beaucoup de systèmes basés sur le déplacement S_N2' d'un groupe partant allylique ont été développés pour faire des centres carbone tertiaires non-racémiques.¹

Résultats et discussions.

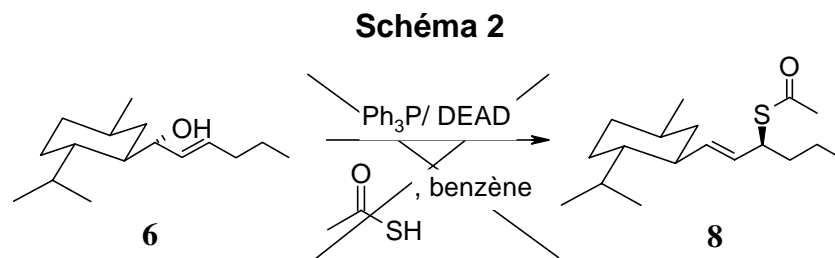
Dans la première partie du projet, nous avons pensé utiliser la réaction de Mitsunobu, afin d'accéder à un composé soufré pourvu d'un centre chiral énantiopur en alpha du soufre, et ce, à partir d'un alcool allylique chiral. Pour parvenir à l'obtention de cet alcool, nous nous sommes servis d'une séquence réactionnelle développée par Sophie Lauzon et David Gagnon. Voici la séquence réactionnelle de la fabrication de cet alcool (schéma 1).



La menthone **2** est obtenue après oxydation du menthol par le PCC. Le menthol est une molécule commerciale. Après avoir formé le sel de Wittig avec une base telle que n-BuLi, celui-ci réagit avec la menthone pour former le composé **3**, avec 83% de rendement. L'éther d'énol **3** réagit avec l'acide chlorhydrique concentrée pour donner le menthylaldéhyde. Après la formation du lithien, formé par échange iode-lithium avec le t-BuLi, on additionne ce dernier au menthylaldéhyde, ce qui permet d'obtenir un ratio diastéréoisomérique de 3 :1 en faveur du produit dit de « Felkin-Anh » (**6**). L'ajout de AlMe₃ avant l'aldéhyde, aurait donné un ratio de 10 :1 en faveur de **6**. La réaction conduit donc à un rendement global de ?%.

En principe, la chiralité de ces alcools allyliques peut ensuite être transportée en position vinylique par plusieurs types de réarrangements ou de réactions de déplacement. Avant d'utiliser les deux alcools obtenus, séparés par flash chromatographie, avec comme solvant, l'hexane et l'acétate d'éthyle (95 :5), nous nous sommes assurés par la chromatographie en phase gazeuse qu'ils étaient purs.

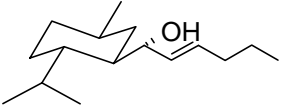

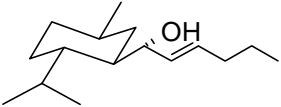

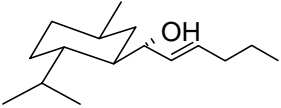

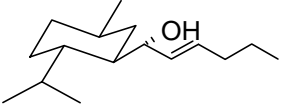

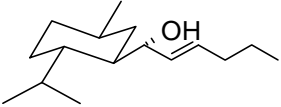

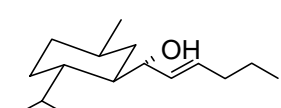
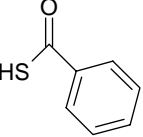
Dans un premier temps, nous avons pensé utiliser la réaction de Mitsunobu, qui est souvent utilisée dans les réactions de condensation et de déplacement d'alcools, avec des nucléophiles très variés.² Dans notre cas, le nucléophile est un acide thioacétique. (schéma 2)



Ni le produit **8**, SN_2' et ni le produit SN_2 n'a pas été obtenu avec la réaction de Mitsunobu. Par RMN, aucune trace de produit n'a été observée. Nous avons donc essayé de changer les conditions de réaction, qui sont regroupées dans le tableau 1.

Tableau 1.

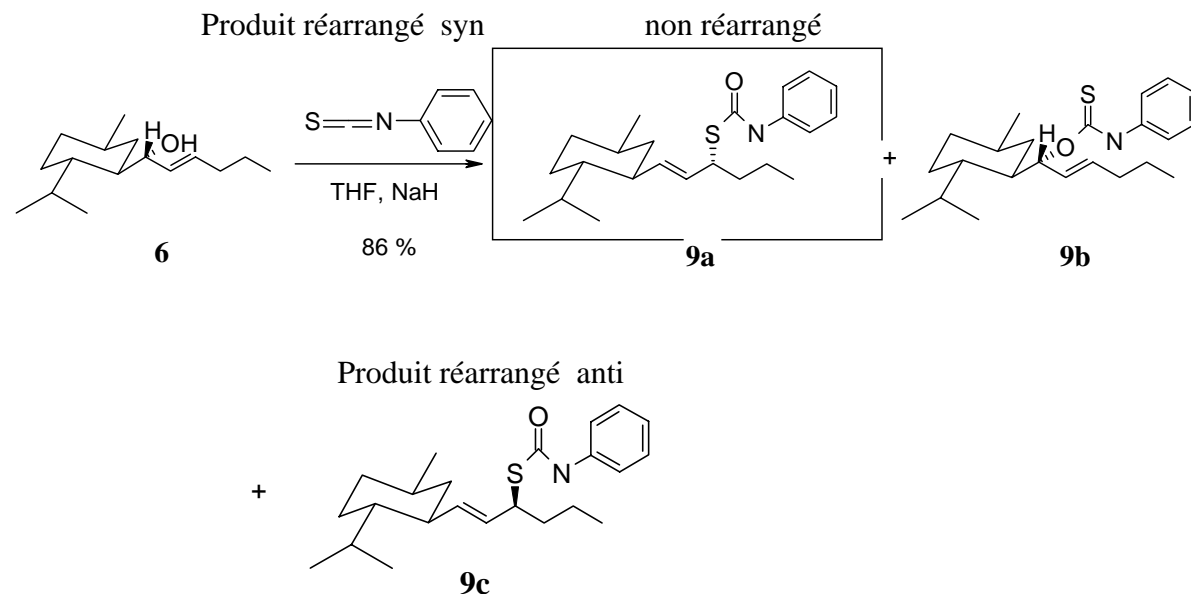
Alcool allylique	Nucléophile	Base	Activateur	Solvant
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)C(O)C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)S</chem>	DEAD	Ph3P	Benzène
<chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)C(O)C(C)C</chem>	<chem>CC(=O)S</chem>	DEAD	Ph3P	THF

		DEAD	Ph3P	Benzène
		DEAD	Ph3P	Benzène
		DIAD	Ph3P	Benzène
		DIAD	Ph3P	THF
		DIAD	Bu3P	THF
		DIAD	Ph3P	THF

Nous avons dans un premier temps changé de solvant, puis nous avons utilisé un alcool moins encombré, avec une chaîne propyle au lieu d'un groupe ter-butyle, mais l'alcool reste malgré tout encombré.. Enfin, le changement de base ou d'activateur n'a pas permis d'obtenir de produit.

Dans un second temps, nous avons trouvé une alternative à la réaction de Mitsunobu, un réarrangement [3.3] . (schéma 3)

Schéma 3

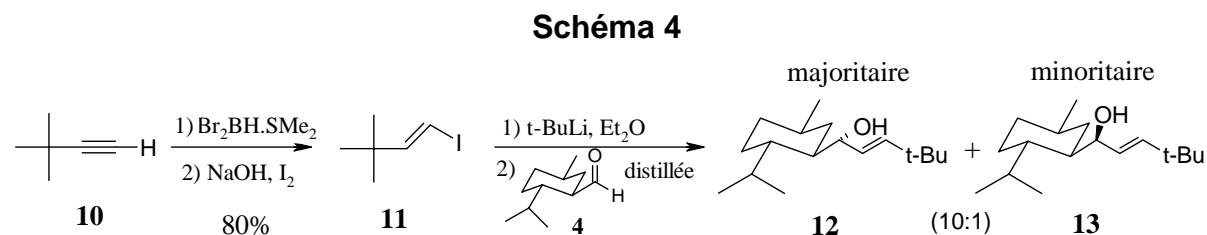


Ce réarrangement [3+3] permet donc de faire un thiocarbamate (allylique) à partir d'un thioisocyanate. Le spectre RMN et le spectre de masse ont permis de constater que le produit soufré obtenu est uniquement le produit réarrangé **9a**. La réaction est aussi stéréospécifique, le réarrangement se fait sur la face où se trouve la fonction alcool. Il n'y a pas formation de produit **9c**. Cette réaction donne le O-thiocarbamate **9b**, qui se réarrange complètement et conduit au S-thiocarbamate **9a**. Le rendement de cette réaction est de 86%.

Cette réaction a également été faite sur l'alcool minoritaire **7**. Le produit obtenu est le **9c**, le produit réarrangé de manière syn. La réaction est 100% stéréospécifique, avec un rendement de 73%.

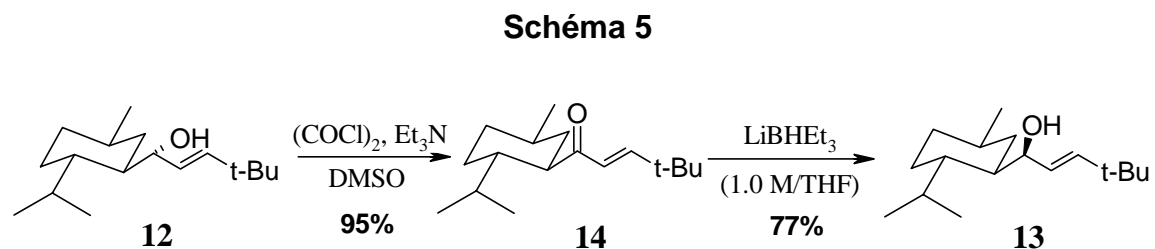
Dans le but de prouver que le thiocarbamate **9a** est obtenu de façon énantiopure, nous avons tenté la séparation **9a** et **9c** par chromatographie en phase gazeuse, sur colonne chirale, mais nous n' avons pas réussi à les séparer. Par ailleurs, nous n' avons pas eu le temps de les séparer par HPLC.

Nous avons ensuite essayé de voir si le réarrangement [3+3] se fait également sur un substrat plus encombré, tel que l' alcool, dont voici le schéma réactionnel : (schéma 4)



Le produit iodé **11** est obtenu à partir de l' alcyne **10**, avec un rendement de 80%. Après la formation du lithien, formé par échange iode-lithium avec le t-BuLi, on additionne ce dernier au menthylaldéhyde (**4**), ce qui permet d' obtenir un ratio diastéréoisomérique de 10 :1 en faveur du produit dit de « Felkin-Anh » (**12**). Nous avons vérifié par chromatographie en phase gazeuse que les alcools obtenus (**12** et **13**) sont purs.

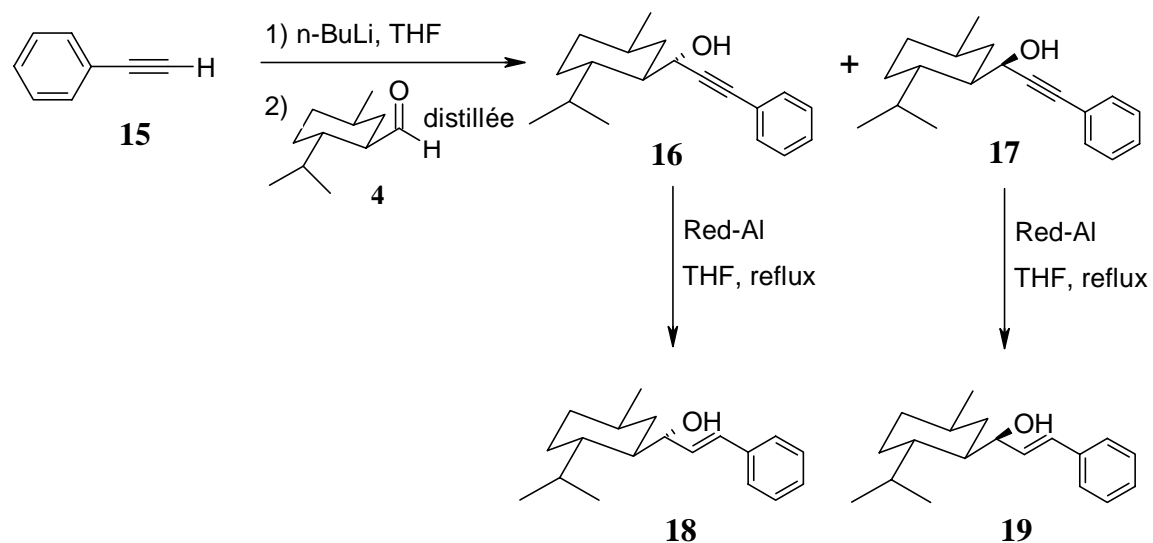
Pour obtenir davantage d' alcool minoritaire **13**, nous avons oxydé l' alcool majoritaire **12**, en faisant une oxydation de Swern, suivi d' une réduction. (schéma 5)



Le composé **14** est obtenu après avoir subi l'oxydation de Swern. Le DMSO est activé par le chlorure d'oxalyle, ce qui permet de rendre le soufre plus électrophile. Cet intermédiaire réagit avec l'alcool **12**, et l'ajout de la base triéthylamine permet l'élimination intramoléculaire, pour donner le composé carbonyle **14**, avec un rendement de 95%. Nous avons ensuite réduit la cétone avec le réducteur LiBHEt₃ à une concentration de 1.0 M dans le THF. Le rendement des deux réactions est de 73%.

Par ailleurs, nous avons synthétisé deux autres alcools contenant un système conjugué. Le schéma de la synthèse des deux autres alcools est montré sur le schéma 6.

Schéma 6

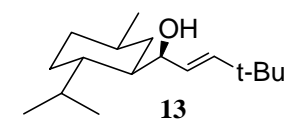
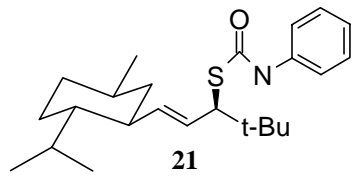
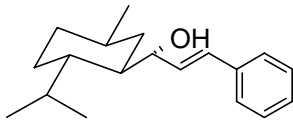
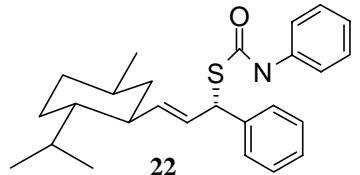
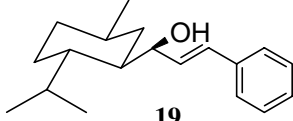


Pour synthétiser les alcools **16** et **17**, on met l'anion issu du composé **15** avec le menthylaldéhyde (**4**). Le groupe alcyne est réduit en double liaison par le Red-Al, ce qui permet d'obtenir des composés trans substitués et donc les alcools **18** et **19**.

Nous avons donc par la suite effectué le réarrangement [3+3] sur les alcools **12**, **13**, **18** et **19**. Les résultats sont reportés dans le tableau 2.

Tableau 2.

Substrats	Produit(s) obtenu(s)	Rendement
<p>12</p>	<p>20</p>	82%

 <p>13</p>	 <p>21</p>	42%
 <p>18</p>	 <p>22</p>	?
 <p>19</p>		X

Le réarrangement [3+3] sur l'alcool **12** a donné uniquement le produit réarrangé **20**. La réaction est 100% stéréospécifique, avec un rendement de 82%. L'encombrement dû au ter-butyl n'a donc pas influencé le réarrangement. Par contre, cette même réaction effectuée sur l'alcool minoritaire **13** n'a donné qu'un rendement de 42%.

L'addition du phényl isothiocyanate en milieu basique est beaucoup plus difficile à réaliser sur les alcools **18** et **19**. Ceci est certainement dû à l'aromaticité de ces produits. Nous n'avons pas réussi à isoler le produit **22**. Par contre, nous n'avons pas obtenu de produit lors de la réaction sur l'alcool **19**.

Conclusion.

Nous avons essayé de mettre en place une méthodologie pour préparer des composés soufrés pourvus d'un centre chiral énantio pur en alpha du soufre, et ce, à partir d'alcools allyliques chiraux. Le réarrangement a été efficace, car il permet de transférer la chiralité dans beaucoup de cas. Ce projet va être continué par un autre étudiant du laboratoire.

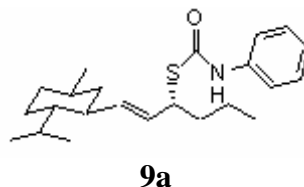
Remerciements.

Je remercie Monsieur Claude Spino pour m'avoir intégrée dans son laboratoire de produits naturels et de synthèse organique, à l'Université de Sherbrooke.

Je remercie également David Gagnon, Cédricx Godbout, Sophie Lauzon, Kristina Gaudet-Dupont, pour l'aide qu'ils m'ont apportée tout au long de mon stage.

Partie expérimentale (en anglais)

Major thiocarbamate **9a**



Alcohol **6** (0.2g, 0.84 mmol) and sodium hydride (57.1 mg) was dissolved in THF (6.4 mL). The solution was stirred for 1 hour at 0°C. SCNPh (160.6 μ L) was added at 0°C. The solution was stirred for 1 hour at 0°C. The reaction was warmed to r.t and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted 3 times with Et₂O. The organic layers were combined, washed once with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum.

The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with hexanes end ethyl acetate (95:5) to give thiocarbamate **9a** (0.270 g, 86%)

Major thiocarbamate **9a**: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.40 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.31 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.09 (t, 1H, J=7.2 Hz), 6.98 (s, 1H), 5.49 (dd, 1H, J=8.8 and 14.8 Hz), 5.38 (dd, 1H, J=8.3 and 15.4 Hz), 4.09 (td, 1H, J=6.6 and 8.2 Hz), 1.92-1.54 (m, 4H), 1.47-1.25 (m, 4H), 0.92-0.83 (m, 15H), 0.69 (d, 3H, J=6.6 Hz)

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 165.3 (s), 137.8 (d), 133.0 (s), 129.0 (d), 128.6 (d), 124.2 (d), 119.6 (d), 47.7 (d), 44.6 (d), 42.9 (t), 37.5 (t), 32.4 (d), 28.2 (d), 24.0 (t), 22.5 (q), 22.5 (q), 21.3 (q), 20.4 (t), 15.3 (q), 13.6 (q) ;

IR (neat, cm⁻¹): 3300, 2958, 2871, 1665, 1530, 1443, 1145;

LRMS (m/z (relative intensity)): 374 (M⁺, 10), 255 (5), 221 (85);

HRMS calculated for C₂₃H₃₅NOS : 374.2484, found: 374.2487 \pm 0.0011;

DEPT 90, DEPT 135.

Références.

- (1) Spino, C.; Beaulieu, C. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 11832-11833.
- (2) McNulty, J. Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42,4051-4054.
- (3) Escher, S. Helvetica Chimica Acta. Vol. 85. **2002**, 1246-1260.
- (4) Townsend, C.A. Org. Lett. **2002**, Vol. 4, No. 22, 3859-3862.
- (5) Matsuda, H. Bioorg. Med. Chem. Lett. 13. **2003**, 4445-4449.
- (6) Kita, M. et al. Tetrahedron 58. **2002**, 6405-6412.