

UNIVERSITÉ BABEȘ-BOLYAI DE CLUJ NAPOCA, FACULTÉ DE CHIMIE ET DE GÉNIE CHIMIQUE

ЕТ

L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES DE ROUEN

THESE en cotutelle pour l'obtention du grade de DOCTEUR DE L'INSTITUTE NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES DE ROUEN DOCTEUR DE L'UNIVERSITE BABEŞ-BOLYAI CLUJ NAPOCA

LAURA ANCUȚA POP

SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE D'HÉTÉROARYL ALCOOLS ET ALANINES

COORDINATEUR SCIENTIFIQUE Prof.FLORIN DAN IRIMIE Dr. CHRISTOPHE HOARAU

CLUJ-NAPOCA 2011













SOMMAIRE

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE
1.1 Généralité5
1.2. Étude bibliographique de principales méthodes de synthèse des acides aminés hétérocycliques
1.2.1. Processus énantiotop sélectives10
1.2.1.1. Amination réductrice10
1.2.1. 2. Transamination11
1.2.2. Processus énantiomère sélective12
1.2.2.1. Résolution cinétique enzymatique12
1.2.2.1.1. Résolution cinétique enzymatique utilisant l'aminoacylase12
1.2.2.1.2. Résolution cinétique enzymatique catalysée par la levure de boulanger
1.2.2.1.3. Résolution cinétique enzymatique utilisant des protéases
1.2.2.1.4. Résolution cinétique enzymatique utilisant des lipases
1.2.2.2. Résolution cinétique dynamique (RCD)16
1.2.2.2.1. RCD utilisant les hydantoïnes 5-monosubstituées comme substrats17
1.2.2.2.2. RCD utilisant le 4-substitué-2-phényloxazolin-5-one comme substrat17
1.2.2.2.3. RCD des esters d'acides aminés couplée avec racémisation in situ en présence des aldéhydes
1.2.2.2.4. RCD utilisant des métaux comme catalyseur de racémisation
1.2.2.3. Réaction de déracémisation par inversion stérique
1.2.2.4. Réaction de type Strecker21
1.3. Étude bibliographique des principales méthodes de synthèse des alcools secondaires hétérocycliques22
1.3.1. Réduction asymétrique des composés carbonylés23
1.3.1.1. Hydrogénation asymétrique de cétones prochirales24
1.3.1.2. Addition asymétrique d'alcynyle de zinc à l'aldéhyde24
1.3.1.3. Réduction microbienne et enzymatique des cétones

1.3.2. Déracémisation des alcools racémiques	26
1.3.3. Résolution d'alcools racémiques	27
1.3.3.1. Résolution cinétique à l'aide de catalyseurs chimiques	27
1.3.3.2. Résolution cinétique enzymatique	29
1.3.3.3. Résolution cinétique dynamique (RCD) des alcools secondaires	33
1.3.4. Méthodes biomimétiques pour la synthèse d'alcools secondaires	34
2. BUT DE LA THÈSE	36
3. SYNTHÈSE ET RÉSOLUTION ENZYMATIQUE D'ALANINES HÉTÉROCYCLIQUES	3
3.1. Synthèse chimique d'alanines hétérocycliques racémiques	4
3.2.1. Résolution cinétique enzymatique d'alanines hétérocycliques	4
3.2.2. Synthèse d'alanines hétérocycliques à l'échelle préparative	6
3.3. Conclusions	6
4. SYNTHÈSE ET RÉSOLUTION ENZYMATIQUE D'ALCOOLS SECONDAIRES HÉTÉROCYCLIQUES	8
4.1. Synthèse et résolution enzymatique de 3-chloro-1-aryl propanols	8
4.1.1. Synthèse chimique de 3-chloro-1-aryl propanols racémiques	9
4.1.2. Résolution cinétique enzymatique de 3-chloro-1-aryl propanols	9
4.1.2.1. Acylation enzymatique de <i>rac</i> -3-chloro-1-aryl propanols	9
4.1.2.2. L'hydrolyse enzymatique du 3-chloro-1-arylpropyl acétates et butyrate	12
4.1.2.3. Synthèse à l'échelle préparative de (S)- et (R)-3-chloro-1-aryl propanols	13
4.1.3. Attribution de la configuration absolue de (S)- et (R)-3-chloro-1-aryl propanols	14
4.1.4. Conclusions	15
4.2. Synthèse et résolution enzymatique de 2-hydroxyméthyl thiazoles	16
4.2.1. Synthèse chimique de 2-hydroxyméthyl thiazoles racemiques	16
4.2.2. Résolution cinétique enzymatique de 2-hydroxyméthyl thiazoles	17
4.2.2.1. Réaction d'acylation enzymatique de 2-hydroxyméthyl thiazoles	17

4.2.2.2. L'hydrolyse/l'alcoolyse enzymatique de 2-hydroxyméthyl thiazoles
4.2.2.3. Synthèse à l'échelle préparative des alcools thiazoliques et leurs dérives
4.2.3. Attribution de la configuration absolue de (S)- ou (R)-2-hydroxyméthyl thiazoles
4.3. Conclusions
5. CONCLUSION GÉNÉRALE
6. PARTIE EXPERIMENTALE
6.1. Chemical synthesis of substrates and starting materials
6.2. Chromatographic chiral separations of racemic compounds55
6.3. Stereoselective biotransformations58
6.4. Assignment of the absolute configuration61
7. RECONNAISSANCE Erreur ! Signet non défini.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1 Généralité

Le monde du vivant est constitué de structures asymétriques. Les composés chiraux, qui composent le monde du vivant, sont synthétisé dans le moment requis, par les processus hautement sélectif, qui se produisant à des moments appropriés dans les organismes. Raisonnée, les méthodologies pour préparer des molécules énantiopures sont divisées en trois catégories : la synthèse à base d'un réactif chiral, la synthèse asymétrique utilisant un substrat prochiral et la résolution des mixtures racémiques (figure 1)¹.



Figure 1. Les stratégies principales d'accès aux molécules énantiopures

La résolution enzymatique cinétique de racémates est actuellement très étudiée comme alternative aux procédés chimiques. Ces derniers souffrent de la complexité du processus, d'un coût élevé, ils ont besoin de températures et parfois des pressions élevées, et ils contribuent à la pollution de l'environnemen contre, les réactions enzymatiques peuvent être réalisées à température ambiante et à pression atmosphérique, évitant l'utilisation de conditions encore plus extrêmes, ce qui minimise les problèmes d'isomérisation, de racémisation, d'épimérisation ou de réarrangement. Ce qui est intéressant, c'est que le procédé enzymatique est également réalisé dans des solvants aqueux, en évitant ainsi l'utilisation des produits chimiques dangereux pour l'environnement et l'élimination des déchets de solvants². Un autre avantage des réactions enzymatiques est leur stéréosélectivité élevée et une spécificité de substrat élevée³. Par

¹ Sheldon R. A. Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds, Marcel Dekker Inc, New York, 1993.

² (a) Patel R.N., Goswami A., Chu L., Donovan M.J., Nanduri V., Goldberg S., *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 1247-1258; (b) Patel R.N., *Food Technol. Biotech.*, **2004**, *42*, 305-325.

³ (a) Ahuja S. *Chiral Separations: Application and Technology*, American Chemical Society, **1997**; (b) Buchholz K, Kasche V., Bornscheuer U.T. *Biocatalysts and Enzyme Technology*, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, **2005**; (c) Rasor J.P., Voss E. *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, *221*, 145-158; (d) Hillier M.C., Reider P.J. Drug Discov. Today, **2002**, *7*, 303-314.

conséquent, l'une des principales limitations de la «simple» résolution cinétique enzymatique est que le rendement maximum théorique est de 50% en raison de la consommation d'un seul énantiomère. Une attention croissante a été accordée ces dernières années à l'élaboration de la résolution cinétique dynamique (RCD), processus dans lequel l'énantiomère pas réactif s'équilibre, *in situ* dans les conditions réactionnelles, avec l'antipode réactif. Les réactions RCD peuvent donc conduire aux rendements quantitatifs avec des excès énantiomériques élevés.⁴

Les hétérocycles sont fortement représentés dans les produits pharmaceutiques et dans les produits naturels. Le groupement phényle furane est présent dans plusieurs molécules bioactives telles que les agents antimicrobiens⁵ et antifongiques⁶ où il est utilisé comme un ligand sélectif pour le récepteur alpha des œstrogènes⁷ (schéma 1).



Schéma 1. Molécules à base de phényle furane

Les groupements oxazole et thiazole se trouvent dans des nombreux produits naturels, principalement d'origine marine et la majorité de ces composés possèdent de remarquables propriétés biologiques⁸. L'abondance de motif oxazole et thiazole dans les produits naturels, le 2,4-di- ou 2,4,5-tri-substitués, est due à des modifications post-traductionnelles enzymatiques des peptides naturels qui sont responsables de la hétéro-cyclisation de les unités de sérine, thréonine et cystéine avec l'unité de carbonyle du peptide précédent, tel que représenté dans le schéma 2⁹.

⁴ Ward R.S, Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 1475-1490.

⁵ Boykin D. W., Kumar A., Spychala J., Zhou M., Lombardy R. J., 6 Wilson W. D., Dykstra C. C., Jones S. K., Hall J. E., J. Med. Chem., 1995, 38, 912-916.

⁶ Pour M., Spulak M., Buchta V., Kubanov P., Voprsalova M., Wsol V., Fakova H., Koudelka P., pourova H., Schiller R., J. Med. Chem. 2001, 44, 2701-2706

 ⁷ Mortensen D. S., Rodriguez A. L., Carlson K. E., Sun J., Katzenellenbogen B. S., Katzenellenbogen J. A., J. Med. Chem. 2001, 44, 3838-3848.
⁸ (a) Jin Z., Li, Z., Huang R. Nat. Prod. Rep. 2002, 19, 454-476; (b) Yeh V. S. C. Tetrahedron 2004, 60, 11995-12042; (c) Jin Z. Nat. Prod. Rep. 2003, 20, 584-605; (d) Wang Y., Janjc J., Kozmin S. A. Pure Appl. Chem. 2005, 77, 1161-1169; (e) Jin Z. Nat. Prod. Rep. 2005, 22, 196-229; (f) Marson C. M., Saadi M. Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 3892-3893; (g) Jin Z. Nat. Prod. Rep. 2006, 23, 464-496; (h) Jin Z. Nat. Prod. Rep. 2009, 26, 382-445.

⁹ Roy R. S., Gehring A. M., Milne J. C., Belshaw P. J., Walsh C. T. Nat. Prod. Rep. 1999, 16, 249-263



Schéma 2. Synthèse d'oxazole et thiazole par la condensation des peptides

Le groupement thiazole est également trouvé dans la famille des thiopeptides antibiotiques. Les thiopeptides antibiotiques¹⁰ sont des métabolites secondaires produits par des bactéries de l'ordre des Actinomycètes, le plus souvent du genre Streptomyces. D'un point de vue structurel, ces molécules appartiennent à la famille des cyclopeptides azoliques qui sont des peptides cycliques modifiés, c'est-à-dire au sein desquels des transformations enzymatiques ont conduit à la condensation de certaines unités de sérine, de thréonine ou de cystéine, avec la fonction amide suivante formant ainsi des cycles oxazole(ine) ou thiazole(ine). La particularité des thiopeptides antibiotiques au sein de cette famille réside dans l'interruption de la chaîne peptidique modifiée par une structure hétérocyclique centrale plus complexe, appelée le cœur hétérocyclique¹¹.

D'autres applications du thiazole et de ses dérivés se trouvent dans l'industrie du médicament, pour le traitement des allergies¹², de l'hypertension¹³, de l'inflammation¹⁴, de la schizophrénie¹⁵, des infections bactériennes¹⁶ et du HIV¹⁷, ou comme hypnotiques¹⁸ (schema 3). Plus récemment, des dérivés du thiazole ont été utilisés comme antagonistes du récepteur de fibrinogène avec activité anti-thrombotique¹⁹ et de nouveaux inhibiteurs de l'ADN-gyrase bactérienne sous-unité B²⁰.

¹⁰ (a) Bagley M. C., Dale J. W., Merritt E. A., Xiong X. Chem. Rev. 2005, 105, 685-714; (b) Hughes R. A., Moody C. J. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7930-7954.

⁽a) Zhang C., Occi J., Masurekar P., Barrett J. F., Zink D. L., Smith S., Onishi R., Ha S., Salazar O., Genilloud O., Basilio A., Vicente F., Gill C., Hickey E. J., Dorso K., Motyl M., Singh S. B. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 12102-12110; (b) Morris R. P., Leeds J. A., Naegeli H. U., Oberer L., Memmert K., Weber E., La Marche M. J., Parker C.N., Burrer N., Esterow S., Hein A. E., Schmitt E. K., Krastel P. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 5946-5955.

¹² Hargrave K. D., Hess F. K., Oliver J. T. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1158-1163.

¹³ Patt W. C., Hamilton H.W., Taylor M. D., Ryan M. J., Taylor D. G. Jr., Connolly C. J. C., Doherty A. M., Klutchko S. R., Sircar I., Steinbaugh B. A., Batley B. L., Painchaud C. A., Rapundalo S. T., Michniewicz B. M., Olson S. C. J. J. Med. Chem. 1992, 35, 2562-2572.
¹⁴ Sharma P. K., Sawnhney S. N., Gupta A., Singh G. B., Bani S. Indian J. Chem. 1998, 37B, 376-381.

¹⁵ Jaen J. C., Wise L. D., Caprathe B. W., Tecle H., Bergmeier S., Humblet C. C., Heffner T. G., Meltzner L. T., Pugsley T. A. J. Med. Chem. 1990. 33. 311-317.

¹⁶ (a) Tsuji K., Ishikawa H. Bioorg, Med. Chem. Lett. 1994, 4, 1601-1606; (b) Khalil A. M., Berghot M. A., Gouda M. A. Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 4434-4440.

¹⁷ Bell F. W., Cantrell A. S., Hogberg M., Jaskunas S. R., Johansson N. G., Jordon C. L., Kinnick M. D., Lind P., Morin J. M., Jr., Noreen R., Oberg B., Palkowitz J.A., Parrish C. A., Pranc P., Sahlberg C., Ternansky R. J., Vasileff R. T., Vrang L., West S. J., Zhang H., Zhou X. X. J. Med. Chem. 1995, 38, 4929-4936.

¹⁸ Ergenc N., Capan G., Gunay N. S., Ozkirimli S., Gungor M., Ozbey S., Kendi E. Arch. Pharm. 1999, 332, 343-347.

¹⁹ Badorc A., Bordes M. F., De Cointet P., Savi P., Bernat A., Lale A., Petitou M., Maffrand J. P., Herbert J. M. J. Med. Chem. 1997, 40, 3393-3401

²⁰ Rudolph J., Theis H., Hanke R., Endermann R., Johannsen L., Geschke F. U. J. Med. Chem. 2001, 44, 619-626.



Schéma 3. Exemples de différents composés contenant le groupement thiazole

Le groupement phényle est également trouvé dans de nombreux composés bioactifs, principalement dans des médicaments comme l'éphédrine²¹, la méthadone²², l'adrénaline²³, la lévodopa²⁴ et d'autres (schéma 4).



Schéma 4. Quelques exemples de médicaments contenant le groupement phényle

Cette thèse ne présente que la synthèse stéréosélective des hétéroaryles alanines énantiopurs et des (hétéro)aryles alcools secondaires énantiopurs avec un potentiel d'applications pharmaceutiques.

 ²¹ (a) Burger A., *Introduction: History and Economics of Medicinal Chemistry*, Burger's Medicinal Chemistry, Part I, 4th edn., John Wiley & Sons, New York, **1980**, 7-22; (b) Burger A., *Drugs and People: Medications, Their History and Origins, and the Way They Act*, University Press of Virginia, USA, **1986**, 4.
²² (a) Johnson M. R., *Analgetics in M. E. Wolff (Ed.), Burger's Medicinal Chemistry*, Part III, 4th edn., Wiley-Interscience, New York, **1981**, 707;

 ²² (a) Johnson M. R., *Analgetics in M. E. Wolff (Ed.), Burger's Medicinal Chemistry*, Part III, 4th edn., Wiley-Interscience, New York, **1981**, 707;
(b) Eap C. P., Finkbeiner T., Gastpar M., Scherbaum N., Powell K., Baumann P., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *50*, 385-389.
²³ Ariëns E. J., *Chiral Separations by HPLC*, Ellis Horwood Limited, UK, **1989**, 31-68.

 ²⁴ Cotzias G. C., Papavasiliou P. S, Gellene R., *New Engl. J. Med.*, **1969**, *280*, 337-345.

1.2. Étude bibliographique de principales méthodes de synthèse des acides aminés hétérocycliques

Les peptides d'origine naturelle à base d'acides aminés protéinogéniques trouvent une application limitée en tant que médicaments, en raison de leur métabolisation rapide par la protéolyse et de leur interaction avec des multiples récepteurs²⁵. Les peptidomimétiques ont donc trouvé une application importante comme substituts d'acides aminés naturels en raison de leur plus grande stabilité *in vivo*, de la puissance accrue, d'une meilleure absorption par voie orale, d'une meilleure répartition dans les tissus et d'une sélectivité élevée dans la réponse biologique. Ils sont aussi des importants inhibiteurs de plusieurs enzymes²⁶. Les composés peptides mimétiques ont des structures basées sur les acides a-aminés possédant des structures nonnaturelles ou des configurations absolues non-naturelles²⁷. Plusieurs acides aminés nonprotéinogéniques sont déjà des importantes cibles industrielles : L-Dopa est utilisée pour soulager certains symptômes de la maladie de Parkinson²⁸ alors que la D-pénicillamine²⁹ est utilisée pour symptomatique de la polyarthrite. Les D-phénylglycine³⁰ et D-4le traitement hydroxyphénylglycine³⁰ sont utilisées dans les antibiotiques semi-synthétiques à large spectre comme l'ampicilline et l'amoxicilline. La D-2-naphtylalanine se trouve dans le médicament peptidique nafaréline³¹. Un médicament très important et efficace dans le traitement de l'hypertension artérielle, l'énalapril (et ses analogues) contient L-homophénylalanine³². En outre, les acides aminés non-naturels sont utilisés comme des éléments importants pour la synthèse des composés chiraux et sont également utilisés en catalyse asymétrique en raison de leur structure multifonctionnelle³³.

Bien que les acides aminés naturels soient obtenus principalement par fermentation ou par l'utilisation des systèmes enzymatiques naturels, leurs analogues non-naturels peuvent être préparés avec des méthodes basées sur la synthèse asymétrique³⁴, par catalyse chimique³⁵, ou par biocatalyse³⁶.

³² (a) Bommarius A.S., Riebel B.R., *Biocatalysis: Fundamentals and applications*, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2004; (b) Ahmad A.L., Oh P.C., Abd Schukar S.R. *Biotechnol. Adv.*, **2009**, *27*, 286-296.

³⁴ Duthaler R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650.

²⁵ (a) Loffet A., J. Pept. Sci. 2002, 8, 1-7; (b) Kee S., Jois S.D.S., Curr. Pharm. Design. 2003, 9, 1209-1224.

²⁶ Hanessian S., McNaughton Smith G., Lombart H.G., Tetrahedron 1997, 53, 12789-12854.

 ²⁷ (a) Wang L, Schultz P.G., Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 34-66; (b) Sun H., Zaneta C.J., Yang C.Y., Xu L., Liu M., Tomita Y., Pan H., Yoshioka Y., Krajewski K.P., Roller P., Wang S., J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 16686-16687; (c) Oost T.K., Sun C., Armstrong R.C., Al-Assaad A.S., Betz S.F., Deckwerth T.L., Ding H., Elmore S.W., Meadows R.P., Olejniczak E.T., Oleksijew A., Oltersdorf T., Rosenberg S.H., Shoemaker A.R., Tomaselli K.J., Zou H., Fesik S.W., J. Med. Chem. 2004, 47, 4417-4426.

³ Loranger A. W., Lee J.E., McDowell F. Arch. Gen. Psychiatry. 1972, 26, 163-168.

²⁹ (a) Brem S., Grossman S.A., Carson A., New P., Phuphanich S., Alavi J.B., Mikkelsen T., Fisher J.D. Neuro. Oncol., 2005, 7, 246-253; (b)

³⁵⁻⁴⁰

³¹ (a) Wong J.M., Forrest K.A., Snabes M.C., Zhao S.Z., Cersh G.E., Kennedy S.H. Hum. Reprod. Update, 2001, 7, 92-101; (b) Jacobs L.A., Fields C.S., Thie J.L., Coulam C.B. Int.J.Fert., 1991, 36, 30-35; (c) Minaguchi H., Wong J.M., Snabes M.C. J. Reprod. Med., 2000, 45, 481-489.

³ (a) Williams R.M., Synthesis of Optically Active α-Amino Acids, Pergamon, Oxford, 1989; (b) Wirth T., Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 36, 225-227; (c) Ma J.A., Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 4290-4299.

³⁵ (a) Burk M.J., Accounts Chem. Res. 2000, 33, 363-372; (b) Noyori R., Ohkuma T., Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 40-73; (c) Barrett G. C. Resolution of amino acids. In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids Chapman and Hal, London, 1985, 338-353.

³⁶ Kato D.I., Miyamoto K., Ohta H., Biocatal. Biotransform. 2005, 23, 375-379.

Le terme de synthèse asymétrique indique une procédure dans laquelle un substrat prochiral se transforme en un seul énantiomère dans une réaction catalysée par un catalyseur chiral. La synthèse de la phénylalanine par l'hydrogénation catalytique de l'acrylate d'aminé correspondant ou la décarboxylation de phényle amino-malonates catalysé par une mandélate décarboxylase ne sont que deux exemples de synthèse asymétrique chimique et biocatalytique $(\text{Schéma 5})^{37}$.

L'hydrogénation asymétrique catalytique d'acrylates alpha aminés

$$R \xrightarrow{\text{COOR}^2} DuPhos-Rh}_{\text{H}_2 < 10 \text{ atm}} R \xrightarrow{\text{R}}_{\text{COOR}^2} COOR^2$$

La synthèse asymétrique enzymatique catalysé par décarboxylase mandélate

Schéma 5. Deux exemples de synthèse asymétrique appliquée pour la préparation des acides aminés non racémiques

Un grand nombre de méthodes chimiques et enzymatiques ont été signalées pour la synthèse enantiosélective d'acides aminés non-naturels. La plupart d'entre eux comptent sur l'amination réductrice, la transamination, l'hydrogénation asymétrique, la résolution cinétique ; mais aussi des méthodes basées sur la réaction de Strecker sont décrits dans la littérature.

1.2.1. Processus énantiotop sélectives

1.2.1.1. Amination réductrice

La réduction asymétrique de la cétone prochirale est une des méthodes les plus étudiées pour la production de la L-homo-phénylalanine chiral. Beaucoup d'applications réussies de cette méthode ont été publiées, avec des résultats reproductibles et des rendements satisfaisants. Une des méthodes les plus établies pour la synthèse de la L-homo-phénylalanine, sur une échelle de laboratoire, a été réalisée via l'amination réductrice d'acides cétoniques catalysée par une enzyme³⁸. Dans cette méthode, la cétone prochirale a été convertie par amination réductrice en produite énantiopure³⁹ avec des chaînes latérales volumineuses et par addition de biocatalyseurs tels que la L-phénylalanine déshydrogénase⁴⁰ en présence d'un cofacteur (Schéma 6). La Lphénylalanine déshydrogénase est de loin l'enzyme la plus préférée, principalement en raison de

³⁷ (a) Ward R.S., *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490; (b) Stecher H., Faber K., *Synthesis* **1997**, 1-16; (c) Caddick S., Jenkins K., *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447-456; (d) Faber K., *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5004-5010; (e) Huerta F.F., Minidis A.B.E., Backvall J.E., *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321-331; (f) EI Gihani M.T., Williams J.M.J., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11-15; (g) Azerad R., Buisson D., *Curr. Opin. Biotechnol.* 2000, 11, 565-571; (h) Noyori R., Tokunaga M., Kitamura M., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995, 68, 36-55.

 ³⁸ Bradshaw C.W., Wong C.H., Hummel W., Kula M.R., *Bioorg Chem* **1991**, *19*, 29-39.
³⁹ Bommarius A.S., Schwarm M., Drauz K., *J Mol Catal B Enzym* **1998**, *5*, 1-11

⁴⁰ Asano Y, Yamada A, Kato Y, Yamaguchi K, Hibino Y, Hirai K, Kondo K., J Org Chem 1990, 55, 5567-5571.

sa fonction catabolique et l'acceptation d'une grande variété d'acides cétoniques comme substrats. Généralement, elle est employée dans la synthèse de la L-homo-phénylalanine avec des chaînes latérales très volumineuses. Parce que le cofacteur est trop cher d'être utilisé dans des quantités stoechiométriques, une régénération *in situ* efficace et rentable du composé est préférable, afin de répondre aux contraintes économiques⁴¹. Pour cette réaction, le NADH est régénéré en parallèle à l'aide de formiate déshydrogénase qui catalyse l'oxydation du formiate à CO_2 , avec la réduction concomitante du NAD en NADH⁴².



Schéma 6. Synthèse de la L-homo-phénylalanine catalysée par la L-phénylalanine déshydrogénase^{32b}

1.2.1. 2. Transamination

Les aminotransférases ont été largement utilisées pour la préparation des acides aminés non-naturels grâce à leurs nombreux avantages : un turnover élevé, une haute spécificité et pas d'obligation de recyclage externe de cofacteur⁴³. Cela a entraîné une méthode alternative pour la synthèse facile de la L-homo-phénylalanine, qui a été accomplie avec succès avec un rendement suffisant par Chen et ses colaborateurs⁴⁴. Dans leur travail Chen *et al.* ont utilisé une tyrosine-aminotransférase génétiquement modifiée pour catalyser la synthèse de la L-homo-phénylalanine (Schéma 7). La réaction a été conduite à l'achèvement par la précipitation de L-homo-phénylalanine dans des conditions réactionnelles, en raison de sa faible solubilité, donc la L-homo-phénylalanine pourrait être produite avec un rendement et un excès énantiomérique élevé, mais seulement à l'échelle de laboratoire⁴⁵.

⁴¹ Kragl U. Kruse W., Hummel W., Wandrey C. Biotechnol Bioeng. 1996, 52, 309-319.

⁴² Shaked Z., Whitesides G.M. J Am Chem Soc 1980, 102, 7104-7105.

⁴³ (a) Li T., Kootstra A.B., Fotheringham I.G., Org. Process. Res. Dev. 2002, 6, 533-538; (b) Taylor P.P., Pantaleone D.P., Senkpeil R.F., Fotheringham I.G., Trends Biotechnol. 1998, 16, 412-418.

⁴⁴ Chen S.T., Tseng M.J., Kao T., Sookkheo B., Surat T., U.S. Patent **2000**, 6.146.859.

⁴⁵ Lo H.H., Hsu S.K., Lin W.D., Chan N.L., Hsu W.H. *Biotechnol. Progr.* **2005**, *21*, 411-415.



Schéma 7. Synthèse de la ^L-homophénylalanine catalysée par la tyrosine aminotransférase

Une autre application importante de l'aminotransférase employée pour la préparation de la L-homo-phénylalanine a été décrite par Senuma et al. Ils ont utilisé des cellules microbiennes avec une activité d'aminotransférase⁴⁶ afin de produire la L-homo-phénylalanine énantiopure. Néanmoins, l'activité d'aminotransférase est fortement inhibée par une forte concentration de substrat dans le mélange réactionnel, conduisant à des limitations de la production à grande échelle.

1.2.2. Processus énantiomère sélective

1.2.2.1. Résolution cinétique enzymatique

La résolution cinétique enzymatique est basée sur la capacité d'une enzyme de discriminer entre les énantiomères du substrat. Plusieurs procédés de résolution cinétique enzymatique ont été décrits dans de nombreux rapports avec protéases, lipases, hydantoïnases et aminoacylases, etc. comme catalyseurs.

1.2.2.1.1. Résolution cinétique enzymatique utilisant l'aminoacylase

L'aminoacylase I (AC, acide N-acyle-L-aminé amidohydrolase, E.C 3.5.1.14) est une enzyme hydrolytique facilement disponible et peu coûteuse ayant une bonne spécificité, utilisée dans la production industrielle des acides L-aminés énantiopurs et de leurs dérivés N-acylés⁴⁷. En milieu organique et eau - organique, l'aminoacylase a été utilisée pour la médiation de la réaction inverse - l'acylation des L-acides aminés - et également pour effectuer le transfert d'acyle énantiosélective et d'une manière irréversible, à partir d'un donneur d'acyle activé, pour les alcools et les amines. À ce jour, les principales applications scientifiques et industrielles de la famille des aminoacylases utilisent la capacité de ces catalyseurs pour hydrolyse ou synthétiser le fragment N-acyle aminé⁴⁸ d'une manière stéréoséléctive.

⁴⁶ (a) Senuma M., Nakamichi K., Nabe K., Nishimoto S., Tosa T. Appl. Biochem. Biotechnol. 1989, 22, 141-50; (b) Cho B.K., Seo J.H., Kang T.W., Kim B.G., Biotechnol. Bioeng. 2003, 83, 226-234.

⁽a) Chenault H. K., Dahmer J., Whitesides G. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6354-6364; (b) Bommarius A. S., Drauz K., Klenk H., Wandrey C. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1992**, *672*, 126-136; (c) Sato T., Tosa T. *Bioprocess. Technol.* **1993**, *16*, 3-4. ⁴⁸ Youshko M. I., van Lancen L.M., Sheldon R.A., Svedas V.K., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1933-1936.

L'hydrolyse enzymatique de l'acide N-acyle-aminé est connue depuis un siècle et a été observé dans les suspensions aqueuses des reins de mammifères⁴⁹. En partant de la constatation que cette hydrolyse enzymatique possède une bonne énantiosélectivité⁵⁰, Grennstein et ses collaborateurs ont élaboré une procédure générale pour la résolution d'un grand nombre d'acides aminés *N*-acylés racémiques catalysée par la L-aminoacylase de rein de porc⁵¹. En raison de sa large spécificité et de son énantiosélectivité élevée, la L-aminoacylase a été utillisée à la résolution optique de nombreux acides α -aminé naturels⁵² ainsi que non-naturels⁵³. Mais l'hydrolyse enzymatique mentionnée ci-dessus a été utilisée principalement pour obtenir des Lacides aminés, et les D-acides aminés ont été récupérés par l'hydrolyse chimique des N-acyl-Daminoacides isolés comme des isomères non hydrolysés ⁵⁴(Schéma 8a).



Schéma 8. (a) Synthèse de la L-phénylglycine utilisant L-aminoacylase I; (b) Synthèse de l'acide D-2-amino-3-(7-bromo-1H-indol-2-yl)-propionique

Après la découverte de la D-aminoacylase, les acides D-aminés ont également pu être obtenus avec des procédés similaires de résolution enzymatique⁵⁵ (schéma 8b). Les investigations des acylases D-aminés spécifiques ont été réalisées depuis 1952.

1.2.2.1.2. Résolution cinétique enzymatique catalysée par la levure de boulanger

La levure de boulanger a un potentiel biocatalyseur important dans la synthèse chimie organique en raison de sa manipulation facile et de l'acceptabilité d'une gamme large des

⁴⁹ Schmiedeberg O., Arch. Exp. Pathol. Phar. 1881, 13, 379-392.

⁵⁰ Smorodinzev I. A., Z. Physiol. Chem. **1922**, 124, 123.

⁵¹ Greenstein J. P., Wints M. Chemistry of the Amino Acids, Wiley: London, New York, 1961, 1. 715-760, and references cited therein.

⁵² Birnbaum S. M., Levintow R., Kingsley B., Greenstein J. P., J. Biol. Chem. 1952, 194, 445-470.

 ⁵³ (a) Boger D. L., Keim H., Oberhauser B., Schlreiner E. P., Foster C. A., *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 6197-6205; (b)Yokoyama Y., Osanai K., Mitsuhashi M., Kondou K., Murakami Y., *Heterocycles* 2001, *55*, 653-659.
⁵⁴ (a) Machado G.D.C., Gomez M. Jr., Antures O.A.C., Ostereicher E.G., *Process Biochem.* 2005, *40*, 3186-3189; (b) Podea P. V., Toşa M. I.,

Paizs C., Irimie F. D., Tetrahedron: Assymetry 2008, 19, 1959-1964.

⁽a) Kameda Y., Toyoura E., Kimura Y., Yamazoe H., Nature 1952, 169, 1016; (b)Yamazoe H., Nature 1958, 181, 1225. (c) Sugie M., Suzuki, H., Agric. Biol. Chem. 1980, 44, 1089-1095; (d) Konda-Yamada Y., Okada C., Yoshida K., Umeda Y., Arima S., Sato N., Kai T., Takayamagi H., Harigaya Y., Tetrahedron 2002, 58, 7851-7861.

substrats. Elle est non pathogène, abordable, facilement à croître en laboratoire à toute échelle et accessible en forme (lyophilisé) sec stable⁵⁶.

La capacité de réduction de la levure de boulanger est bien connue dans la littérature et de nombreux bioréductions réussies de différents composés carbonyles sont signalés⁵⁷. Le contrôle stérique dans la réduction de la levure de boulanger conduit à la synthèse de produits naturels ou de produits pharmaceutiques, comme l'éthyle-(S)-3-hydroxybutanoate qui peut être utilisé comme un précurseur de carbapénems antibiotiques, de phéromones d'insectes ou de produits naturels⁵⁸.

Les capacités hydrolytiques de la levure de boulanger ne sont pas aussi connues comme celles de réduction. Mais la levure de boulanger a trouvé des applications intéressantes dans l'hydrolyse chimiosélective des liaisons d'ester⁵⁹ ou dans la résolution des énantiomères d'acides aminés par l'hydrolyse des leurs dérivés *N*-acétyle d'ester d'éthyle⁶⁰.

1.2.2.1.3. Résolution cinétique enzymatique utilisant des protéases

Les protéases microbiennes de diverses sources sont disponibles dans le commerce. Elles ont été employées principalement pour la transformation des aliments et comme ingrédients dans les détergents. Bien qu'elles possèdent certaines propriétés favorables en tant que catalyseurs de synthèse (elles sont peu coûteuses, stables, faciles à manipuler, pas besoin d'ajouter des cofacteurs), les protéases ont rarement été exploitées pour des synthèses organiques, à l'exception des subtilysines, parmi lesquelles les plus utilisés sont la subtilysine Carlsberg (à partir de Bacillus licheniformis) et la subtilysine BPN0 (à partir de Bacillus amyloliquefaciens). Non seulement les esters d'acides aminés racémiques, mais aussi d'autres esters de l'acide carboxylique racémique ont été résolus avec des subtilysines⁶¹. Par ailleurs, la subtilysine Calsberg a été utilisée, en raison de sa robustesse unique dans les solvants organiques, pour la transestérification entre les esters d'acides aminés N-protégé et les alcools⁶² et pour l'acylation régiosélective de composés polyhydroxylés tels que les glucides⁶³. La subtilysine BPN0, y compris ses variantes, a été souvent appliquée à la synthèse des peptides⁶⁴. Les protéases microbiennes ont été effectivement utilisées dans les synthèses organiques. La protéase d'Aspergillus oryzae (Amano protéase A) et la protéase de Bacillus subtilis (Amano protéase N) ont été utilisés pour la résolution des acides aminés non-protéinogènes par l'hydrolyse

⁵⁶ (a) Servi S. *Synthesis* **1990**, *1*, 1-25; (b) D 'Arrigo P, Högberg H-E, Pedrocchi-Fantoni G, Servi S. *Biocatal. Biotransformation* **1994**, *9*, 299-312.

⁵⁷ (a) Sybesma W.F.H., Straathof A.J.J., Jongejan A.J., Pronk J.T., Heijnen J.J. *Biocatal. Biotransformation* **1998**, *16*, 95-134; (b) Toşa M. I., Podea P. V., Paizs C., Irimie F. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2068-2071; (c) Paizs C., Toşa M. I., Majdik C., Moldovan P. V., Novák L., Kolonis P., Marcovici A., Irimie F. D., Poppe L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1491-1501; (d). Busto E., Gotor-Fernandez V., Gotor V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1007-1016.

⁵⁸ (a) Sato T, Fujisawa T. Biocatal. Biotransformation 1990, 3, 1-15; (b) Kanno O, Kawamoto I. Tetrahedron 2000, 31, 5639-5648.

⁵⁹ Białecka.-Florjanczyk E., Majewska E. *Synth Commun* **2010**, *40*, 1264-1269.

⁶⁰ Glanzer B.I, Faber K., Griengl H. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 771-778.

⁶¹ Gais H. J., Theil F., Enzyme Catlaysis in Organic Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2002, 407-412.

⁶² Santos A. M., Vidal M., Pacheco Y., Frontera J., Baez C., Omellas O., Barletta G., Griebenow K., Biotechnol. Bioeng. 2001, 74, 295-308.

⁶³ Altreuter D. H., Dordick J. S., Clark D. S., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1871-1876.

⁶⁴ Kullmann W., *Enzymatic Peptide Synthesis*, CRC: Boca Raton, Florida, **1987**, 47-48.

énantiosélective de leurs esters N-protégés⁶⁵. Récemment, il a été signalé aussi l'utilisation de la protéase d'Aspergillus melleus (Amano protéase P) et de la protéase d'A. orvzae comme catalyseurs pour la formation d'une liaison peptidique par une approche contrôlée cinétiquement⁶⁶ et de la protéase de *B. subtilis via* une approche contrôlée thermodynamique⁶⁷. Un exemple de résolution cinétique enzymatique des α-aminoacides utilisant des protéases est l'hydrolyse énantiosélective de leurs esters N-protégés en utilisant la protéase d'A. oryzae⁶⁸ (Schéma 9).

R I	Protéase	Protéase d'A. oryzae	
H ₂ N	COOR1	-	H ₂ N ^{COOH}
	R	R ¹	ee (%)
	4-F-PhCH ₂	<i>n</i> -Bu	99
	4-F-PhCH ₂	<i>i-</i> Bu	97
	3-F-PhCH ₂	<i>i-</i> Bu	98
	4-CI-PhCH ₂	<i>i-</i> Bu	98
	2-CI-PhCH ₂	<i>i-</i> Bu	99
	PhCH ₂	<i>i-</i> Bu	>99

Schéma 9. L'hydrolyse d'esters d'acide aminé catalysée par la protéase d'A.oryzae

1.2.2.1.4. Résolution cinétique enzymatique utilisant des lipases

Il est intéressant de développer de nouvelles méthodes de résolution enzymatique pour la résolution cinétique des α-aminoacides non-naturels. L'hydrolyse de l'ester a été utilisée pour les procédures de résolution, à base d'enzymes et des nombreux acides aminés⁶⁹. La protéase mammifère α -chymotrypsine est l'une des enzymes les plus populaires qui ont été employées dans ce sens. En outre, certaines lipases microbiennes et la lipase pancréatique porcine ont été exploitées pour la résolution d'acides aminés non protéinogènes par l'hydrolyse énantiosélective de leurs esters N-protégés⁷⁰.

Les lipases ont été utilisées dans différentes expériences de résolution cinétique d'acides aminés non-naturels, mais les résultats ont été moyens et de bons résultats ont été obtenus juste dans le cas de résolutions cinétiques dynamiques.

69 Miyazawa T., Amino Acids 1999, 16, 191-213.

 ⁶⁵ (a) Miyazawa T., Iwanaga H., Yamada, T., Kuwata S., *Chirality* 1992, 427, 431; (b) Miyazawa T., *Fluorine- Containing Amino Acids: Synthesis and Properties*, Wiley: Chichester, 1995.
⁶⁶ Miyazawa T., Hiramatsu M., Murashima T., Yamada T., *Biocatal. Biotransfor*. 2003, 21, 93-100.

⁶⁷ Miyazawa T., Masaki S., Tanaka K., Yamada T., *Lett. Pept. Sci.* **2003**, *10*, 83-87.

⁶⁸ Miyazawa T., Imagowa K., Miniwa H., Miyamoto T., Yamada T., *Tetrahedron* 2005, 61, 10254-10261.

⁷⁰ Miyazawa T., Iwanaga H., Ueji S., Yamada T., Biocatal. Biotransfor. 2000, 17, 445-458.

1.2.2.2. Résolution cinétique dynamique (RCD)

La synthèse de composés chiraux énantiomériquement purs à travers des méthodes rentables est devenue un objectif important dans la chimie fine et pharmaceutique. Bien que des stratégies de résolution (par exemple la résolution cinétique utilisant des enzymes ou la séparation de diastéréoisomères par la cristallisation de sels) soient polyvalentes et puissent souvent être utilisées pour préparer rapidement un intermédiaire chiral dont nous avons besoin, leur limitation inhérente d'un rendement maximal de 50% milite en plus contre leur ultime utilisation dans les procédés de fabrication. L'attention s'est donc tournée vers le développement des processus asymétriques, ou leur équivalent, dans lequel un matériel de départ achiral est converti en produits chiraux non racémiques ou, alternativement, des mélanges racémiques sont convertis en composés énantiomériquement purs avec des rendements avoisinant les 100%.

La RCD implique la combinaison d'une transformation énantiosélective avec une racémisation *in situ* dans le processus, qui, en principe, signifie que les deux énantiomères du matérial de départ peuvent être convertis dans un produit ayant un haut rendement et un excès énantiomérique. L'étape de racémisation peut être realisé soit par catalyse enzymatique (par exemple une racémase), soit non enzymatique (un catalyse acide/basique ou avec la participation d'un métal de transition) (figure 2)⁷¹.



Figure 2. La résolution cinétique dynamique (RCD) en combinant une transformation énantiosélective avec une étape de racémisation in situ

Les principaux substrats utilisés dans la synthèse des acides α -aminés par des réactions RCD sont : hydantoïnes 5-monosubstituées, 4-substitué-2-phenyloxazolin-5-one, et thioesters d'acide *N*-Boc-amino. Mais il y a aussi la résolution cinétique enzymatique d'esters d'acides aminés associée avec une racémisation *in situ* en présence des aldéhydes, et la résolution cinétique enzymatique de *N*-acyle-aminoacides couplée avec la racémisation assistée par *N*-acylase racémase, qui sont des méthodes RCD potentiellement efficaces pour la préparation des acides aminés enantiopurs.

⁷¹ Turner N.J., Curr. Opin. Chem. Biol. **2004**, 8, 114-119.

1.2.2.2.1. RCD utilisant les hydantoïnes 5-monosubstituées comme substrats

Les hydantoïnes 5-monosubstituées sont des α -aminoacides cycliques protégés, tant au niveau du groupe carboxyle et α -aminés. Elles peuvent être facilement préparées à partir d'un aldéhyde et d'isocyanate, par la synthèse Bucherer-Berg et des méthodes similaires⁷². La synthèse des acides aminés énantiopurs utilisant comme substrats les hydantoïnes 5-monosubstituées se base sur l'action coopérative de deux enzymes : la hydantoïnase et la carbamoylase. Les deux enzymes peuvent discriminer entre les énantiomères, et si leur action est coopérative, le L- ou le D-aminoacide peut être obtenu⁷³ (Schéma 10). Le système hydantoïne 5-monosubstitué est intéressant en raison de son proton acide sur le carbone 5, ce qui est suffisamment plus acide que les protons conventionnels dans les esters d'acides aminés et dans les amides et beaucoup plus acide que l'acide aminé lui-même. Ainsi, l'hydantoïne peut souvent être racémisée *in situ* à un pH légèrement basique, où les enzymes sont toujours stables et actives. Dans ces conditions, les acides aminés peuvent être obtenus sous une forme d'un seul énantiomère à des rendements plus élevés que 97%.



Schéma 10. Le système hydantoïnase-carbamoylase pour la déracémisation des acides α -aminés par RCD avec racémisation in situ (modifié)

1.2.2.2.2. RCD utilisant le 4-substitué-2-phényloxazolin-5-one comme substrat

Les phényl-oxazolinones sont une forme protégée d'acides aminés qui peuvent être obtenus par cyclisation de *N*-benzoyl-aminoacides. Leur structure est semblable aux hydantoïnes, avec une différence pertinente que le carboxylate est de type lactone (-CO-O-), tandis que dans les hydantoïnes il est de type lactame (-CO-N-). Les lipases ne sont pas connues pour être bien adaptées à la transformation de la liaison amide. Par conséquent, les oxazolinones ont été

⁷² Martin T., Massif C., Wermester N., Linol J., Tisse S., Cardinael P., Coquerel G., Bouillon J.P, Tetrahedron: Asymmetr. 2011, 22, 12-21.

⁷³ Pietzsch M., Syldatk C., Enzyme Catalysis in Organic Synthesis, Wiley-VCH, 2002, II, 761.

conçues comme des structures alternatives pour la RCD, similaires à celles décrites pour les hydantoïnes, impliquant les lipases comme agents de résolution.

L'étape de racémisation est assurée par le proton acide au carbone 4, étant donné son état légèrement basique. Le dérivé oxazolinone de la phénylalanine s'est avéré être un excellent substrat pour la lipase pancréatique porcine (PPL) et la lipase d'Aspergillus niger, bien que la transformation nécessite plus du temps de réaction (20 h) (Schéma 11). Cette procédure est essentiellement utilisée pour la synthèse des phénylalanines énantiopures, parce que les oxazolinones des autres acides aminés sont transformées avec un excès énantiomérique beaucoup plus faible et des temps de réaction plus longs^{74,75}.



Schéma 11. Le 4-substitué-2-phényloxazolin-5-one comme substrat par la RCD avec racémisation in situ catalysé par les lipases avec une sélectivité inversée

1.2.2.2.3. RCD des esters d'acides aminés couplée avec racémisation in situ en présence des aldéhydes

Tous les racémases et épimérases des acides aminés connus utilisent à terme un mécanisme qui implique la déprotonation de l'acide aminé au carbone α , suivie par la réprotonation de l'intermédiaire carbanionique résultant dans le sens stéréochimique opposé⁷⁶. En raison du fait que le pKa de l'a-proton est élevé, les enzymes doivent le surmonter, avec des méchanismes specifiques, afin de déprotoner le substrat⁷⁷. Certaines enzymes utilisées dans la réaction de racémisation, comme la bien étudiée alanine racémase, surmontent cet obstacle grâce à l'utilisation d'un cofacteur, le pyridoxal phosphate⁷⁸. Ces méthodes ont été décrites et appliquées sur un ensemble d'acides aminés⁷⁹ ou des esters d'acides aminés et des amides⁸⁰ avec

⁷⁴ Gu R.L., Lee I.S., Sih C.J., Tetrahedron Lett. 1992, 33, 1953-1956.

⁷⁵ Servi S., Tessaro D., Pedrocchi-Fantoni G. Coordin. Chem. Rev. 2008, 252, 715-726

⁷⁶ Gerlt J.A., Kenyon G.L., Kozarich J.W., Neidhart D.J., Petsko G.A., Powers V.M., Curr. Opin. Struc. Biol. 1992, 2, 736-742.

⁷⁷ Rios A., Richard J.P., J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 8375-8376.

 ⁷⁸ (a) Shaw J.P., Petsko G.A., Ringe D., *Biochemistry* 1997, *36*, 1329-1342; (b) Faraci W.S., Walsh C.T., *Biochemistry* 1988, *27*, 3267-3276.
⁷⁹ (a) Bhattarcharya A., Araulllo-Mcadams C., Meiers M.B., *Synthetic Commun.* 1994, 2449-2459; (b) Tabushi I., Kuroda Y., Yamada M., *Tetrahedron Lett.* 1987, *28*, 5695-5698; (c) Liljeblad A., Kiviniemi A., Kanerva L., *Tetrahedron* 2004, *60*, 671-677; (d) Zimmermann V., Beller M., Kragl U., Org. Process Res. Dev. 2006, 10, 622-627; (d) Asano Y., Yamaguchi S., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 7696-7697; (e) Schichl D. A., Enthaler S., Holla W., Riermeier T., Kragl U., Beller M., *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 3506-3512. ⁸⁰ (a) Clark J.C., Phillips G.H., Steer M.R., *J. Chem. Soc., Perk. T. I* 1976, 475-481; (b) Honnoraty A.M., Mion L., Collet H., Teissedre R.,

Commeyras A., Bull. Soc. Chim. Fr. 1995, 132, 709.

utilité industrielle. Des températures élevées ont été nécessaires pour la racémisation en présence de l'aldéhyde du dérivé d'acide aminé. Récemment, l'utilisation d'aldéhydes pour la réaction de racémisation, combinée à une hydrolyse préférentielle d'un énantiomère catalysé par l'enzyme a été appliquée à la RCD d'une série d'esters d'acides aminés en utilisant du pyridoxal phosphate comme cofacteur. L'inconvénient de cette méthode est l'exigence des quantités raisonnables des catalyseurs de racémisation couteux⁸¹ (Schéma 12).



Schéma 12. La résolution cinétique d'esters d'acide aminé couplée avec la racémisation in situ avec pyridoxal phosphate comme cofacteur

1.2.2.2.4. RCD utilisant des métaux comme catalyseur de racémisation

L'utilisation des catalyseurs métalliques pour les réactions de racémisation dans la RCD des acides aminés et d'amines a été abondamment employée dans les années passées. Le seul inconvénient est leur faible activité à basse température⁸². Dans la plupart des articles de synthèse, les enzymes utilisées pour ce genre de RCD sont des enzymes thermostables, comme la lipase A et B de *Candida antarctica* (CaL A et CaL B) et la lipase de *Candida rugosa* (CRL).⁸³

Comme exemple, la RCD d'amide de phénylglycine par la combinaison de CaL B et Pd / AlO(OH) est présentée dans le schéma 13. La réaction s'est déroulée sans contraintes à 60°C et avec de bons rendements et d'enantiopurité⁸⁴. La même procédure a été appliquée pour la RCD d'amide de phénylalanine, mais à une température plus élevée⁸⁵.



Schéma 13. La RCD d'amide de phénylglycine catalysée par CaL B et Pd/AlO(OH)

⁸¹ Chen S.T., Huang W.H., Wang K.T., J. Org. Chem. 1994, 59, 7580-7581.

⁸² Kim Y., Park J., Kim M.-J., ChemCatChem 2011, 3, 271-277.

 ⁸³ (a) Reetz M. T., K. Schimossek Chimia 1996, 50, 668-669; (b) Paetzold J., Backvall J. E., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 17620-17621; (c) Parvulescu A., De Vos D., Jacobs P., Chem. Commun. 2005, 5307-5309; (d) Stirling M., Blacker J., Page M. I., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 1247-1250; (e) Parvulescu A. N., Jacobs P. A., De Vos D. E., Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 113-121; (f) Shakeri M., Engström K., Sandström A. G., Backvall J.-E., ChemCatChem, 2010, 2, 534-538; (g) Kim Y., Park J., Kim M.-J., Tetrahedron Lett. 2010, 51, 5581-5584.
⁸⁴ Choi Y. K., Kim Y., Han K., Park L. Kim M. L. Lorge Chem. 2000, 74, 0545.

 ⁸⁴ Choi Y. K., Kim Y., Han K., Park J., Kim M.-J., *J. Org. Chem.* 2009, *74*, 9543-9545
⁸⁵ Kim M.-J., Kim W.-H., Han K., Choi Y. K., Park J., *Org. Lett.* 2007, *9*, 1157-1159.

1.2.2.3. Réaction de déracémisation par inversion stérique

La déracémisation par inversion stérique est une transformation chimio-enzymatique en multi-étapes à partir d'un dérivé d'acide aminé racémique. Alors que l'un des énantiomères (R_f) n'est pas affecté par la transformation enzymatique, l'autre énantiomère (S_f) est transformé en un composé (A_i) qui peut, à son tour, être transformé dans le composé de départ avec une configuration opposée (R_f), ou dans le racémate (figure 3). Dans le premier cas, le processus de convergence ne donne que l'énantiomère (R_f) ; dans le second, dans les cycles successifs, l'excès énantiomérique augmente à chaque cycle, pour finalement atteindre une conversion complète en un seul énantiomère. A la fin du processus, l'énantiomère (S_f) est complètement transformé en (R_f).

Déracémisation par inversion stérique



A_i= produi semi-ouvré (habiturellement non chiral) étape 1= étape énantiosélective étape 2= étape énantiosélective ou non sélective

Figure 3. La méthode de déracémisation basée sur l'inversion stérique⁷⁵

Dans le domaine des acides aminés, la déracémisation par stéréo-inversion repose sur la combinaison d'oxydase d'acide aminé et d'aminotransférase⁸⁶ ; d'oxydase d'acide aminé, d'amino transférase et de la racémase d'acide aminé ⁸⁷ ; de systèmes *in vitro* et *in vivo* avec plusieurs enzymes⁸⁸ et d'oxydase d'acide aminé et une réduction chimique⁸⁹.

Un exemple d'une procédure de déracémisation basée sur une combinaison d'oxydase d'acide aminé (RgDAAO) et d'une aminotransférase (L-AspAT) est la préparation de la L-2-naphtylalanine (2-Nala), présentée au Schéma 14⁹⁰.

⁸⁶ (a) Pilone M.S, *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*, 1732-1747; (b) Crump S.P., Rozzell J.D., *Biocatalytic Production of Amino Acids by Transamination in Biocatalytic Production of Amino Acids and Derivatives*, Wiley, NY, **1992**, 43; (c) Rozzell J.D., Bommarius A.S., *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2002, *II*, 873; (d) Chibata I., Tosa T., Sano R., *Appl. Microbiol.* **1965**, *13*, 618-624.

 ⁸⁷ (a) Mortarino M., Negri A., Tedeschi G., Simonic T., Duga S., Gassen H.G., Ronchi S., *Eur. J. Biochem.* 1996, 239, 418-; (b) Fotheringham I.G., Taylor P.P., Ton J.L., US Patent, 1998, 5.728.555.

⁸⁸ (a) Soda K., Oikawa T., Yokoigawa K., J. Mol. Catal. B: Enzym. 2001, 11, 149-153; (b) Huh J.W., Yokoigawa K., Esaki N., Soda K., J. Ferment. Bioeng. 1992, 74, 189-190; (c) Fotheringham I., Curr. Opin. Chem. Biol. 2000, 4, 120-124.

⁸⁹ (a) Fotheringham I., Archer I., Carr R., Speight R., Turner N.J., *Biochem. Soc. T.* 2006, *34*, 287-290; (b) Alexandre F.R., Pantaleone D.P., Taylor P.P., Fotheringham I.G., Ager D.J., Turner N.J., *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 707-710; (c) Beard T.M., Turner N.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2002, 246-247; (d) Enright F.R., Alexandre G., Roff I.G., Fotheringham M.J., Dawson N.J., Turner J., *Chem. Soc., Chem. Commun.* 2003, 2636-2637.

⁹⁰ Caligiuri A., D'Arrigo P., Gefflaut T., Molla G., Pollegioni L., Rosini E., Rossi C., Servi S., Biocatal. Biotransform. 2006, 24, 409-413.



Schéma 14. Déracémisation par inversion stérique avec l'action consécutive de trois enzymes différentes

1.2.2.4. Réaction de type Strecker

La première synthèse des α -aminoacides dans une forme racémique a été faite par hasard en 1850 par Strecker⁹¹. Depuis, la synthèse de Strecker des α -aminoacides a été améliorée et, à présent, les acides aminés énantiopurs peuvent également être obtenus en utilisant des catalyseurs énantioselectifs soit à base de métal, soit sans métal⁹².

Les catalyseurs les plus utilisés dans ce type de réactions sont à base de métal, mais, dans les dernières années, les organo-catalyseurs deviennent plus attrayants⁹³. Plusieurs groupes de recherche étudient l'utilisation d'organo-catalyseurs. Ces organo-catalyseurs ont été améliorées par le groupe de Jacobsen⁹⁴, celui de Deslongchamps⁹⁵, de Rueping et ses collaborateurs⁹⁶, de List et ses collaborateurs⁹⁷ et bien d'autres⁹⁸.

Le schéma 15 présente un exemple de synthèse des α -aminoacides protégés en utilisant la méthode de Strecker améliorée par Jacobsen.

⁹¹ (a) Strecker A., Liebigs Ann. Chem. 1850, 75, 27-51; (b) Strecker A., Liebigs Ann. Chem. 1854, 91, 349-351.

⁹² (a) Kunz H. *Stereoselective Synthesis* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**, *E21b*, 1931-1952. (b) Harada K., *Nature* **1963**, 200, 1201; (c) Grçger H., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795-2827.

⁹³ Merino P., Marques-Lopez E., Tejero T., Herrera R. P., *Tetrahedron* 2009, 65, 1219-1234.

 ⁹⁴ (a) Vachal P., Jacobsen E. N., Org. Lett. 2000, 2, 867-870; (b) Vachal P., Jacobsen E. N., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 10012-10014; (c) Sigman M. S., Vachal P., Jacobsen E. N., Angew. Chem. 2000, 112, 1336-1338; (d) Sigman M. S., Vachal P., Jacobsen E. N., Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 1279-1281; (e) Doyle A. G., Jacobsen E. N., Chem. Rev. 2007, 107, 5713-5743; (f) Taylor M. S., Jacobsen E. N., Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 1520-1543; (d) Akiyama T., Itoh J., Fuchibe K., Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 999-1010;

⁹⁵ Harriman D. J., Deleavey G. F., Lambropoulos A., Deslongchamps G., *Tetrahedron* 2007, 63, 13032-13038.

 ⁹⁶ (a) Rueping M., Sugiono E., Azap C., Angew. Chem. 2006, 118, 2679-2681; (b) Rueping M., Sugiono E., Azap C. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 2617-2619.
⁹⁷ (a) Pan S. C., Zhou J., List B., Synlett. 2006, 3275-3276; (b) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., Angew. Chem. 2007, 119, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou Pan S. C., Zhou Pan S. C., Zhou Pan S. C., Zhou Pan S. C., Zhou

⁽a) Pan S. C., Zhou J., List B., *Syntett.* **2006**, *32*/5-3276; (b) Pan S. C., Zhou J., List B., *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 612-614; (d) Corey E. J., Grogan M. J., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160; (e) Reingruber R., Baumann T., Dahmen S., Brase S., *Adv.Synth.Catal.* **2009**, *351*, 1019-1024.

 ⁹⁸ (a) Taylor M. S., Jacobsen E. N., *Angew. Chem.* 2006, *118*, 1550-1573; (b) Wu Q.-H., Gao Y.-J., Li Z., Wang J.-M., Wang C., Ma J.-J., Song S.-J., *Chin. J. Org. Chem.* 2007, *27*, 1491-1501. (e) Rueping M., Sugiono E., Moreth S. A., *Adv. Synth. Catal.* 2007, *349*, 759-764; (f) Wen Y., Xiong Y., Chang L., Huang J., Liu X., Feng X., *J. Org. Chem.* 2007, *72*, 7715-7719; (g) Wen Y., Gao B., Fu Y., Dong S., Liu X., Feng X., *J. Org. Chem.* 2007, *14*, 6789-6795; (h) Simon J., Nguyen T.T., Chelain E., Lensen N, Pytrowicz J., Chaume G, Brigaut T., *Tetrahedron Asymmetr.*, 2011, *22*, 309-314.



Schéma 15. Synthèse des α-aminoacides protégés développée par Jacobsen

1.3. Étude bibliographique des principales méthodes de synthèse des alcools secondaires hétérocycliques

La synthèse des alcools secondaires énantiopurs est très importante dans le domaine de la chimie appliquée⁹⁹ en raison de leur application comme synthons pour les produits naturels et de composés biologiquement actifs¹⁰⁰. Les alcools secondaires et leurs dérivés sont des intermédiaires importants pour la synthèse de médicaments¹⁰¹, des produits agrochimiques¹⁰², des cristaux liquides¹⁰³, des matériaux organiques non-linéaires¹⁰⁴, des parfums et des saveurs¹⁰⁵.

⁹⁹ (a) Kagan H.B., Fiaud J.C. Top Stereochem. **1978**, 10, 175-286; (b) Noyori R, Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, **1994**; (c) Mahrwald R., Modern Aldol Reactions, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

 ¹⁰⁰ (a) Laumen K., Breitgoft D., Schreider M.P., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 1459-1461. (b) Patel R.N., *Enzym. Microb. Tech.*, **2002**, *31*, 804-826. (c) Raminelli C., Comasseto J.V., Andrade L. H., Porto A. L. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3117-3122.
¹⁰¹ (a) Kamal A., Krishnaji T., Hascer N., Khan A., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2007**, *47*, 1-5; (b) Oguzkaya F., Sahin E., Tanyeli C., *Tetrahedron:*

 ¹⁰¹ (a) Kamal A., Krishnaji T., Hascer N., Khan A., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 2007, 47, 1-5; (b) Oguzkaya F., Sahin E., Tanyeli C., *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 3004-3009; (c) Cheedrala R. K., Sachwani R., Krishna P. R., *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 901-905; (d) Mancilla G., Femenía-Ríos M., Grande M., Hernández-Galán R., Macías-Sánchez A.J., Collado I.G. *Tetrahedron* 2010, 66, 8068-8075.
¹⁰² Wu H.Y., Xu J.H., Tsang S.F, *Enzyme Microb. Tech.* 2004, 34, 523-528.

¹⁰³ Mine T., Yui T., U.S. Patent, **2001**, 6.239.319 B1.

 ¹⁰⁴ Cong F.D., Wang Y.H., Mu C.Y., Yu H.F., Han S.P., Tao I., *Enzyme Microb. Tech.* 2005, *31*, 1532-1541 and the references cited herein.

¹⁰⁵ Yssenhuth J.T., Dagorne S., Laponnaz S.B., J. Mol. Catal A: Chem., 2008, 286, 6-10.



(-)-falcarinol-précurseur pour les composés avec une activité anti-cancéreux

Schéma 16. Alcools secondaires avec activité biologique et précurseurs pour la synthèse de différents composés bioactifs

Pour la synthèse des alcools secondaires optiquement purs quatre types de méthodes ont été utilisés : la réduction asymétrique des composés carbonylés¹⁰⁶, la déracémisation d'alcools racémiques¹⁰⁷, la résolution des alcools racémiques¹⁰⁸ et les méthodes biomimétiques.

1.3.1. Réduction asymétrique des composés carbonylés

Plusieurs méthodes sont utilisées pour la réduction asymétrique des composés carbonylés : l'hydrogénation asymétrique de cétones prochirales utilisant des complexes de ruthénium¹⁰⁹ ou des composés de bore¹¹⁰ ; l'addition asymétrique d'alcynyle de zinc à l'aldéhyde¹¹¹ ou la réduction microbienne¹¹² ou enzymatique¹¹³ des cétones.

¹⁰⁶ (a) Howarth J., James P., Dai J.F., *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7517-7519; (b) Eckstein M., Filho M.V., Liese A., Kragl U., *Chem. Commun.* 2005, 1084-1086.

 ¹⁰⁷ (a) Azerad R., Buisson D., *Curr. Opin. Biotech.* 2000, *11*, 565-571; (b) Strauss U.T., Feller K., Faber K., *Tetrahedron Asymmetry* 1999, *10*, 107-117; (c) Allan G.R., Carnell A.J.J., *Org. Chem.* 2001, *66*, 6495-6497; (d) Nakamura K., Fujii M., Ida Y., *Tetrahedron Asymmetry* 2001, *12*, 3147-3153; (e) Nakamura K., Inoue Y.Y., Matsuda T., Ohno A., *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 6263-6266; (f) Nakamura K., Matsuda T., *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 8957-8964; (g) Okuma T., Koizumi M., Yoshida M., Noyori R., *Org. Lett.* 2000, *2*, 1749-1751; (h) Kazmaier U., Zumpe F.L., *Eur. J. Org. Chem.* 2001, *66*, 4067-4076; (i) Stampfer W., Kosjek B., Faber K., Kroutil W., *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 402-406; (j) van Deursen R., Stampfer W., Edegger K., Faber K., Kroutil W., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 2004, *31*, 159-163; (k) Berkessel A., Sebastian-Ibarz M.L., Müller T.N., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, *45*, 6567-6570.

¹⁰⁸ (a) Itoh T., Akasaki E., Kubo K., Shirakami S., *Chem. Lett.* **2001**, 262-264; (b) Schöfer S.H., Kaftzik N., Wasserscheid P., Kragl U., *Chem. Commun.* **2001**, 425-426.

¹⁰⁹ (a) Wu X.F., Li X.G., Hems W., King F., Xiao J.L., Org. Biomol. Chem. 2004, 2, 1818-1821; (b) Chen C.Y., Reamer R.A., Chilenski J.R., McWilliams C.J., Org. Lett. 2003, 5, 5039-5042; (c) Noyori R., Yamakawa M., Hashiguchi S.J., Org. Chem. 2001, 66, 7931-7944.

 ¹¹⁰ (a) Corey E.J., Bakshi R.K., Shibata S., J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5551-5553; (b) Deloux L., Srebnik M. Chem. Rev. 1993, 93, 763-784;
(c) Corey E.J., Helal C.J. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1987-2012. (a) Tseng S.-L., Yang T.-K. Tetrahedron: Asymmetry 2004, 15, 3375-3380; (b) Nugent W.A., Org. Lett. 2002, 4, 2133-2136; (c) Pu L., Yu H-B. Chem. Rev. 2001, 101, 757-824.

 ¹¹¹ (a) Tseng S.-L., Yang T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, *15*, 3375-3380; (b) Nugent W.A., *Org. Lett.* 2002, *4*, 2133-2136; (c) Pu L., Yu H.-B. *Chem. Rev.* 2001, *101*, 757-824.
¹¹² (a) Homann M.J., Vail R.B., Pretive E., Tamarez M., Morgan B., Dodds D.R., Zacks A., *Tetrahedron* 2004, *60*, 789-797; (b) Salvi N.A.,

¹¹² (a) Homann M.J., Vail R.B., Pretive E., Tamarez M., Morgan B., Dodds D.R., Zacks A., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 789-797; (b) Salvi N.A., Chattopadhyay S., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2833-2839; (c) Nakamura K., Matsuda T., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8957-8964; (d) Ni Y., Xu J-H. *J Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, *18*, 233-241.

¹¹³ (a) Ema T., Moriya H., Kofukuda T., Ishida T., Machara K., Utaka M., Sakai T., *J.Org. Chem.* 2001, 66, 8682-8684; (b) Ema T., Sugiyama Y., Fukumoto M., Moriya H., Cui J-N., Sakai T., Utaka M., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4996-5000.

1.3.1.1. Hydrogénation asymétrique de cétones prochirales

Les alcools secondaires peuvent être synthétisés par la réduction des composés carbonylés correspondants en utilisant une grande variété de réactifs¹¹⁴. Habituellement, les sec-alcoxydes métalliques sont utilisés comme catalyseurs homogènes pour la réduction des composés carbonylés¹¹⁵, mais aussi d'autres catalyseurs peuvent être utilisés : $Al(O-isoPr)_3^{116}$; alcoxydes de bore, B(O-isoPr)₃ (BIP), B(O-secBu)₃ (BSB)¹¹⁷; aminoboranes¹¹⁸ et hydrures d'aluminiumlithium modifiés¹¹⁹. Un exemple pour la réduction asymétrique de cétones prochirales utilisant le BH₃·Me₂S et (*R*)-Me-CBS est présenté dans le schéma 17^{120} .



Schéma 17. Réduction asymétrique de cétones prochirales avec BH₃·Me₂S et (R)-Me-CBS

Un autre exemple de réduction énantiosélective de cétone est la réduction de la cétone prochirale en présence de BH₃·Me₂S et (S)-CBS pour la synthèse de dérivé d'alcool thiazolique, qui a été ensuite utilisé pour la synthèse totale de Tubuvaline (TUV)¹²¹.

1.3.1.2. Addition asymétrique d'alcynyle de zinc à l'aldéhyde

L'ajout d'alcynyle de zinc à des composés carbonylés¹²² est une méthode très importante pour la synthèse d'alcools propargyliques chiraux. Ceux-ci sont des synthons importants dans la synthèse de nombreux produits biologiques actifs¹²³. Plusieurs types de ligands¹²⁴ ont été développés au fil des ans pour ce type de synthèse et récemment, ils ont été utilisés pour l'addition d'éthényl-phényle zinc (ZnEtPh) à différents aldéhydes avec de bons résultats (schéma $(18)^{125}$.

¹¹⁴ Norman, R. O. C. Principles of Organic Synthesis; Chapman and Hall Ltd: London, **1978**, 633.

¹¹⁵ Van der Waal J. C., Kunkeler P. J., Tan K., Van Bekkum H., J. Catal. **1998**,173, 74-83.

 ¹¹⁶ Creyghton E. J., Ganeshie S. D., Downing R. S., Van Bekkum H., *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1997,*115*, 457-472.
¹¹⁷ Uysal B., Buyuktas B. S., *ARKIVOC* 2007, *xiv*, 134-140.
¹¹⁸ Uyeda C., Biscoe M., LePlae P., Breslow R. *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 127-130.
¹¹⁹ Ren Y., Tian X., Sun K., Xu J., Xu X., Lu S., *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 463-465.

¹²⁰ Yıldız T., Yusufoglu A. Tetrahedron: Asymmetry 2010, 21, 2981-2987.

¹²¹ Sani M., Fossati G., Huguenot F., Zanda M., Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 3526-3529.

¹²² Kang Y.-F., Liu L., Wang R., Yan W.-J., Zhou Y.-F., Tetrahedron: Asymmetry 2004, 15, 3155-3159.

¹²³ Trost B. M., Krische M. J. J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 6131-6141.

¹²⁴ (a) Rachwalski M., Kwiatkowska M., Drabowicz J., Kłos M., Wieczorek W. M., Szyrej M., Sierone L., Kiełbasinski P., Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 2096-2101; (b) Lesniak S., Rachwalski M., Sznajder E., Kiełbasinski P., Tetrahedron: Asymmetry 2009, 20, 2311-2314; (c) Venegas A., Rivas L., Huelgas G., Anaya de Parrodi C., Madrigal D., Aguirre G., Parra-Hake M., Chávez D., Somanathan R. Tetrahedron: Asymmetry 2010, 21, 2944-2948. ¹²⁵ Rachwalski M., Lesniak S., Kiełbasinski P., *Tetrahedron: Asymmetry* 2010, 21, 2687-2689.



Schéma 18. L'addition asymétrique de l'alcynyle de zinc aux différents aldéhydes

1.3.1.3. Réduction microbienne et enzymatique des cétones

La réduction asymétrique de composés carbonylés catalysée par des microorganismes est une méthode importante pour la synthèse d'alcools chiraux, qui sont des éléments importants pour nombreuses produits pharmaceutiques¹²⁶. À cet égard, il y a une demande croissante pour le développement de nouveaux biocatalyseurs efficaces pour ces réactions, et, récemment, de nombreux nouveaux biocatalyseurs, utilisant à la fois l'ensemble de cellules et d'enzymes isolées, ont été rapportés¹²⁷.

Les enzymes responsables de la réduction microbienne ou enzymatique des cétones sont les alcools déshydrogénases¹²⁸. Elles ont une reconnaissance du substrat stricte et une énantiosélectivité élevée¹²⁹.

Plusieurs cellules entières de microorganismes sont utilisées pour la réduction asymétrique de cétone à l'alcool chiral ; les microorganismes les plus utilisés sont

¹²⁶ (a) Faber K., *Biotransformations in Organic Chemistry. A textbook*, 5th ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2004**; (b) Moore J., Pollard D., Kosjek B., Devine P., *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1412-1419; (c) Wildeman S., Sonke T., Schoemaker H., May O., *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1260-1266; (d) Matsuda T., Yamanaka R., Nakamura K., *Tetrahedron-Asymmetry* **2009**, *20*, 513-557.

 ¹²⁷ (a) Edegger K., Stampfer W., Seisser B., Faber K., Mayer S., Ochrlein R., Hafner A., Kroutil W., *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2006, 1904-1909;
(b) Ema T., Yagasaki H., Okita N., Takeda M., Sakai T., *Tetrahedron* 2006, 62, 6143-6149;
(c) Kaluzna I., Matsuda T., Sewell A., Stewart J., *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, *126*, 12827-12832;
(d) Poessl T., Kosjek B., Ellmer U., Gruber C., Edegger K., Faber K., Hildebrandt P., Bornscheuer U., Kroutil W., *Adv. Synth. Catal.*, 2005, *347*, 1827-1834;
(e) Soni P., Kaur G., Chakraborti A., Banerjee U., *Tetrahedron-Asymmetry* 2005, *16*, 2425-2428.

¹²⁸ Forrest G. L., Gonzalez B., Chem. Biol. Interact. **2000**, 129, 21-40.

¹²⁹ (a) Schmid A., Dordick J. S., Hauer B., Kiener A., Wubbolts M., Witholt B., *Nature* 2001, 409, 258-268; (b) Schoemaker H. E., Mink D., Wubbolts M. G., *Science* 2003, 299, 1694-1697; (c) Patel R. N., *Coord. Chem. Rev.* 2008, 252, 659-701; (d) Wolberg M., Villela M., Bode S., Geilenkirchen P., Feldmann R., Liese A., Hummel W., Muller M., *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2008, 31, 183-191; (e) Ema T., Ide S., Okita N., Sakai T., *Adv. Synth. Catal.* 2008, 350, 2039-2044; (f) Kizaki N., Yasohara Y., Hasegawa J., Wada M., Kataoka M., Shimizu S., *Appl. Microbiol. Biot.* 2001, 55, 590-595.

Saccharomyces cerevisiae¹³⁰, Candida magnoliae¹³¹, Sporobolomyces salmonicolor¹³², mais aussi les microorganismes dédiés à plusieurs types de cétones comme : Rodococcus erhtyropois¹³³, Lactobacillus kéfir¹³⁴ et Thermoanerobacter sp¹³⁵.

Les cultures de cellules végétales sont une classe unique de biocatalyseurs potentiels pour la transformation des substrats de synthèse¹³⁶. Quelques exemples sont les cultures de haricots Adzuki¹³⁷ et Daucus carota¹³⁸.

La réduction stéréosélective asymétrique de diverses phényle-éthanones prochirales catalysée par des cellules de Lasiodiplodia theobromae est présentée dans le schéma 19¹³⁹.



Schéma 19. Bioréduction d'une cétone aromatique prochirale par Lasiodiplodia theobromae

1.3.2. Déracémisation des alcools racémiques

Une autre méthode pour la synthèse de l'alcool optiquement pur est la déracémisation via l'inversion stérique, quand un seul énantiomère est transformé chimiquement, l'autre

^{130 (}a) Yajima A., Naka K., Yabuta G., Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4577-4579; (b) Kaluzna I., Andrew A. A., Bonilla M., Martzen M. R., Stewart J. D., J. Mol. Catal. B: Enzym. 2002, 17, 101-105; (c) Ema T., Yagasaki H., Okita N., Takeda M., Sakai T., Tetrahedron 2006, 62, 6143-6149; (d)Yang Y., Zhu D., Piegat T. J. Hua L., Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 1799-1803; (e) Yang W., Xu J.-H., Xie Y., Xu Y., Zhao G., Lin G.-Q., Tetrahedron: Asymmetry 2006, 17, 1769-1774; (f) Jeona E., Leea S., Kima D., Yoonb H., Ohc M., Parkd C., Leea J., Enzyme Microb. Tech. 2009, 45, 42-47; (g) Goretti M., Ponzoni C., Caselli E., Marchegiani E., Cramarossa M. R., Turchetti B., Forti L., Buzzini P. Bioresource Technol. 2011. 102. 3993-3998.

¹³¹ (a) Zhu D., Yang Y., Hua L., J. Org. Chem. 2006, 71, 4202-4205; (b) Hammond R. J., Poston B. W., Ghiviriga I., Feske B. D., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 1217-1219; (c) Yasohara Y., Kizaki N., Hasegawa J., Wada M., Kataoka M., Shimizu S., Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 1713-1718; (d) Yasohara Y., Kizaki N., Hasegawa J., Wada M., Kataoka M., Shimizu S., Biosci. Biotech. Bioch. 2000, 64, 1430-1436; (e) Zhu

D., Yang Y., Buynak J. D., Hua L., Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 2690-2695.
¹³³ (a) Gröger H., Chamouleau F., Orologas N., Rollmann C., Drauz K., Hummel W., Weckbecker A., May O., Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 57775717

^{5677-5681; (}b) Pollard D., Truppo M., Pollard J., Chen C., Moore J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 554-559. ¹³⁴ (a) Pfruender H., Amidjojo M., Kragl U., Weuster-Botz D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4529-4531; (b) Groger H., Rollmann C.,

Chamouleau F., Sebastien I., May O., Wienand W., Drauz K., Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 709-712; (c) Krausser M., Hummel W., Groger H., Eur. J. Org. Chem. 2007, 5175-5179; (d) Gelo-Pujic M., Le Guyader F., Schlama T., Tetrahedron: Asymmetry 2006, 17, 2000-2005; (e) Bisel P., Walter L., Nieger M., Hummel W., Müller M., Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 1142-1144.

¹³⁵ Fischer T., Pietruszka J., Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 1533-1536.

¹³⁶ (a) Kumaraswamy G., Ramesh S., Green Chem. 2003, 5, 306-308; (b) Nagaoka H., Biotechnol. Progr. 2004, 20, 128-133; (c) Utsukihara T., Watanabe S., Tomiyama A., Chai W., Horiuchi C.A., J. Mol. Catal. B: Enzym. 2006, 41, 103-109.

¹³⁷ Xie Y., Xu J.H., Lu W.Y., Lin G.Q. *Bioresource Technol.* **2009**, *100*, 2463-2468.

¹³⁸ (a) Baskar B., Ganesh S., Lokeswari T.S., Chadha A., J. Mol. Catal. B: Enzym. 2004, 27, 13-17; (b) Yadav J.S., Reddy P.T., Nanda S., Rao A.B., Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 3381-3385; (c) Yadav J.S., Nanda S., Reddy P.T., Rao A.B., J. Org. Chem. 2002, 67, 3900-3903; (d) Yadav J. S., Reddy G. S. K. K., Sabitha G., Krishna A.D., Prasad A.R., Rahaman H.U.R., Rao K. V., Rao A.B., Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 717-723.
¹³⁹ Barros-Filho B.A., Nunes F. M., da Conceição de Oliveira M. F., Lemos T. L.G., de Mattos M. C., de Gonzalo G., Gotor-Fernández V., Gotor

V. J. Mol. Catal. B: Enzym. 2010, 65, 37-40.

énantiomère étant le produit désiré ^{61,140}. La déracémisation chimique des alcools peut se faire par des catalyseurs métalliques¹⁴¹ ou biocatalyseurs¹⁴².

En guise d'exemple de cette méthode, Kroutil présente en 2010 la synthèse monotope de plusieurs alcools secondaires en utilisant des réactions de déracémisation employant plusieurs biocatalyseurs (Schéma 20)¹⁴³.



Schéma 20. La déracémisation d'alcools secondaires par l'inversion stérique

1.3.3. Résolution d'alcools racémiques

La résolution des alcools secondaires est une méthode importante. De nombreuses méthodes chimiques et biochimiques se trouvent dans la littérature.

1.3.3.1. Résolution cinétique à l'aide de catalyseurs chimiques

Plusieurs méthodes pour la résolution cinétique des alcools secondaires par l'acylation énantiosélective à l'aide de catalyseurs chiraux chimiques sont présentées dans la littérature. Les ligands chiraux les plus utilisés sont les nucléophiles chiraux, comme les 4-diméthylaminopyridine (DMAP)¹⁴⁴, les pyridines¹⁴⁵, les amidines¹⁴⁶, les phosphanes¹⁴⁷, les carbènes Nhétérocycliques¹⁴⁸, les dérivés de tetramizole¹⁴⁹, les dérivés d'alcools¹⁵⁰ et les petits peptides¹⁵¹.

^{140 (}a) Carnell A. J., Adv. Biochem. Eng. Biote. 1999, 63, 57-72; (b) Azerad R., Buisson D., Curr. Opin. Biotech. 2000, 11, 565-571; (c) Patel R. N., Curr. Opin. Biotech. 2001, 12, 587-604; (d) Nakamura K., Matsuda T., Harada T., Chirality 2002, 14, 703-708; (e) Gruber C. C., Lavandera

 ¹⁴¹ (a) Adair G. R. A., Williams J. M. J., *Chem. Commun. (Cambridge)* 2005, 5578-5579; (b) Shimada Y., Miyake Y., Matsuzawa H., Nishibayashi Y., *Chem. Asian J.* 2007, *2*, 393-396; (c) Garrett C. E., Prasad K., *Adv. Synth. Catal.* 2004, *346*, 889-900.
¹⁴² (a) Wu X., Xin J., Zhu L., Branford-White C., Sun W., Xu J., Xia C., *Lett. Org. Chem.* 2008, *5*, 672-675; (b) Vaijayanthi T., Chadha A., *The Communation of the Communation of t*

Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 1077-1084; (c) Utsukihara T., Misumi O., Nakajima K., Koshimura M., Kuniyoshi M., Kuroiwa T., Horiuchi C. A., J. Mol. Catal. B: Enzym. 2008, 51, 19-23; (d) Chen L. S., Mantovani S. M., de Oliveira L. G., Duarte M. C. T., Marzaioli A. J., J. Mol. Catal. B: Enzym. 2008, 54, 50-54; (e) Titu D., Chadha A., J. Mol. Catal. B: Enzym. 2008, 52-53, 168-172; (f) Titu D., Chadha A., Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 1698-1701; (g) Nie Y., Xu Y., Hu Q. S., Xiao R., J. Microbiol. Biotech. 2009, 19, 65-71; (h) Hummel W., Riebel B., Ann. N. Y. Acad. Sci. 1996, 799, 713-716; (i) Adam W., Lazarus M., Boss B., Saha-Möller C. R., Humpf H. U., Schreier P., J. Org. Chem. 1997, 62, 78417843; (j) Adam W., Lazarus M., Saha-Möller C. R., Schreier P., Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 351-355; (k) Tsuchiya S., Miyamoto K., Ohta H., Biotechnol. Lett. 1992, 14, 1137-1142; (1) Shimizu S., Hatori S., Hata H., Yamada H., Enzyme Microb. Tech. 1987, 9, 411-416; (m) Stampfer W., Kosjek B., Moitzi C., Kroutil W., Faber K., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1014-1017; (n) Stampfer W., Kosjek B., Faber K., Kroutil W., J. Org. Chem. 2003, 68, 402-406; (o) Edegger K., Gruber C. C., Poessl T. M., Wallner S. R., Lavandera I., Faber K., Niehaus F., Eck J., Oehrlein R., Hafner A., Kroutil W., *Chem. Commun. (Cambridge)* 2006, 2402-2404.
¹⁴³ Voss C. V., Gruber C. C., Kroutil W., *Synlett.*, 2010, 7, 991-998.

¹⁴⁴ (a) Ruble J. C., Fu G. C. J. Org. Chem. 1996, 61, 7230-7231; (b) Ruble J. C., Lantham H. A., Fu G. C. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 1492-1493; (c) Fu G. C. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 542-547; (d) Ruble J. C., Tweddell J., Fu G. C. J. Org. Chem. 1998, 63, 2794-2795; (e). Tian S.-K, Chen Y., Hang J., Tang L., McDaid P., Deng L. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 621-631; (f) Bellemin-Laponnaz S., Tweddell J., Ruble J. C., Breitling F. M., Fu G. C. Chem. Commun. 2000, 1009-1010; (g) Harmata M., Kahraman M. J. Org. Chem. 1999, 64, 4949-4952; (h) Kawabata Y.,

D'autres catalyseurs métalliques importants comme le cuivre, moins cher et moins toxique¹⁵², ont été également signalés dans la littérature. Un exemple est illustré dans le schéma 22.

Un exemple particulier de la résolution cinétique d'alcools secondaires est la résolution oxydative cinétique¹⁵³. Ces dernières années, des progrès remarquables ont été accomplis, notamment dans les systèmes d'oxydation catalysés par métaux de transition en présence de ligands asymétriques¹⁵⁴ ; par exemple, il y a les rapports des groupes Sigman et Stoltz sur la résolution aérobique cinétique oxydative des alcools secondaires catalysé par le système (-)spartéine / Pd (II)¹⁵⁵.

Quelques autres exemples de catalyseurs avec des métaux de transition impliquent l'utilisation de complexes d'iridium et de ruthénium¹⁵⁶, mais aussi l'utilisation d'un complexe de manganèse¹⁵⁷ ou de différents complexes de cobalt¹⁵⁸.

¹⁴⁶ Birman V. B., Z. Han X. Li. Org. Lett. 2007, 9, 37-40.

¹⁴⁷ (a) Vedejs E., Daugulis O., Diver S. T. J. Org. Chem. **1996**, 61, 430-431; (b) Vedejs E., Daugulis O. J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 5813-5814; (c) Vedejs E., Daugulis O., MacKay J. A., Rozners E., Synlett. 2001, 1499-1505; (d) Vedejs E., Daugulis O. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4166-4173; (e) MacKay J. A., Vedejs E. J. Org. Chem. 2006, 71, 498-503. ¹⁴⁸ (a) Kano T., Sasaki K., Maruoka K. Org. Lett. 2005, 7, 1347-1349; (b) Suzuki Y., Muramatsu K., Yanauchi K., Morie Y., Sato M.,

Tetrahedron 2006, 62, 302-310.

¹⁴⁹ Yang X., Birman V. B. Org. Lett. **2009**, 11, 1499-1502.

¹⁵⁰ Notte G. T., Sammiaka T., Steel P. J. J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 13502-13503.

Yoshida H., Nagaoka Y., Fuji K. Chem. Commun.2001, 2700-2701; (i) Kawabata T., Nagato M., Takasu K., Fuji K. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 3169-3170; (j) Dalaigh C. O., Hynes S. J., Maher D. J., Connon S. J. Org.Biomol. Chem. 2005, 3, 981-984; (k) Dalaigh C. O., Hynes S. J., O'Brien J. E., McCabe T., Mahler D. J., Watson G. W., Connon S. J. Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 2785-2793; (1) Yamada S., Misono T., Iwai Y. Tetrahedron Lett. 2005, 46,2239-2242; (m) Spivey A. C., Kekner T., Adams H. Tetrahedron Lett. 1998,39, 8919; (n) Spivey A. C., Fekner T., Spey S. E., Adams H. J. Org. Chem. 1999, 64, 9430-9443; (o) Spivey A. C., Fekner T., Spey S. E. J. Org. Chem. 2000, 65, 3154-3159; (p) Spivey A. C., Zhu F., Mitchell M. B., Davey S. G., Jarvest R. L. J. Org. Chem. 2003, 68, 7379-7385; (q) Spivey A. C., Leese D. P., Zhu F., Davey S. G. Jarvest R. L, Tetrahedron 2004, 60, 4513-4525; (r) Priem G., Anson M. S., Macdonald S. J. F., Pelotier B., Campbell I. B. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6001-6003; (s) Priem G., Pelotier B., Macdonald S. J. F., Anson M. S., Campbell I. B. J.Org. Chem. 2003, 68, 3844-3848; (s) Kawabata T., Stragies R., Fukaya T., Fuji K. Chirality 2003, 15, 71-76; (t) Kawabata T., Stragies R., Fukaya T., Nagaoka Y., Schedel H., Fuji K. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1545-1548; (t) Jeong K.-S., Kim S.-H., Park H.-J., Chang K.-J., Kim S. K. Chem. Lett. 2002, 1114-1115; (u) Shaw S. A., Aleman P., Vedejs E. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125,13368-13369; (v) Diez D., Gil M. J., Moro R. F., Garrido N. M., Marcos I. S., Basabe P., Sanz S., Broughton H. B., Urones J. G. Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 2980-2985; (w) Seitzberg J. G., Dissing C., Sotofte I., Norrby P.-A., Johannsen M. J. Org. Chem. 2005, 70, 8332-8337; (x) Poisson T., Penhoat M., Papamicaël C., Dupas G., Dalla V., Marsais FSynlett. 2005, 2285-2288

¹⁴⁵ (a) Birman V. B., Uffman E. W., Jiang H., Li X., Kilbane C. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 12226-12227; (b) Birman V. B., Jiang H., Org. Lett. 2005, 7, 3445-3447; (c) Connon S. J. Lett. Org. Chem. 2006, 3, 333-338.

¹⁵¹ (a) Miller S. J., Copeland G. T., Papaioannou N., Horstmann T. E., Ruel E. M. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1629-1630; (b) Copeland G. T., Jarvo E. R., Miller S. J. J. Org. Chem. 1998, 63, 6784-6785; (c) Jarvo E. R., Copeland G. T., Papaioannou N. Jr., Bonitatebus P. J., Miller S. J. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 11638-11643; (d) Copeland G. T., Miller S. J. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 6496-6502; (e) Miller S. J. Acc. Chem. *Res.* **2004**, *37*, 601-610; (f) Ishihara K., Kosugi Y., Akakura M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *136*, 12212-12213. ¹⁵² (a) Rendler S., Auer G., Oestreich M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7620-7624; (b) Schmidt D.R., O'Malley S.J., Leighton J.L. *J. Am.*

Chem. Soc. 2003, 125, 1190-1191

³ (a) Noyori R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis; John Wiley & Sons: New York, 1994; (b) Kagan H. B., Flaud J. C. Top. Stereochem. 1988, 18, 249-330; (c) Vedejs E., Jure M. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 3974-4001.

¹⁵⁴ (a) Hashiguchi S., Fujii A., Haak K.-J., Matsumoto K., Ikariya T., Noyori R. Angew. Chem., Int. Ed. 1997, 44, 288-289; (b) Masutani K., Uchida T., Irie R., Katsuki T. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5119-5123; (c) Radosevich A. T., Musich C., Toste F. D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 1090-1091; (d) Weng S.-S., Shen M.-W., Kao J.-Q., Munot Y.-S., Chen C.-T. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006, 103, 3522-3527; (e) Arita S., Koike T., Kayaki Y., Ikariya T. Angew. Chem., Int. Ed. 2008, 47, 2447-2449 and references therein.

¹⁵⁵ (a) Sigman M. S., Jensen D. R. Acc. Chem. Res. 2006, 39, 221-229; (b) Jansen D. R., Pugsley J. S., Sigman M. S. J. Am. Chem. Soc. 2001, 103, 7475-7476; (c) Stoltz B. M. Chem. Lett. 2004, 33, 362-367; (d) Mueller J. A., Jensen D. R., Sigman M. S. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 8202-8203; (e) Ferrcira E. M., Stoltz B. M. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7725-7726; (f) Ebner D. C., Bagdanoff J.T., Ferreira E. M., McFadden R. M., Caspi D. D., Trend R. M., Stoltz B. M. Chem. Eur. J. 2009, 15, 12978-12992.
¹⁵⁶ (a) Li Y. Y., Zhang X., Dong Z. R., Shen W. Y., Chen G., Gao J. X. Org. Lett. 2006, 8, 5565-5567; (b) Nishibayashi Y., Yamauchi A.,

Onodera G., Uemura S. J. Org. Chem. 2003, 68, 5875-5880; (c) Hashiguchi S., Fujii A., Takehara J., Ikariya T., Noyori R. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7562-7563; (d) Hashiguchi S., Fujii A., Haack K.-J., Matsumura K., Ikariya T., Noyori R. Angew. Chem., Int. Ed. 1997, 36, 288-290; (e) Nakamura Y., Egami H., Matsumoto K., Uchida T., Katsuki T. Tetrahedron 2007, 63, 6383-6387; (f) Arita S., Koike T., Kayaki Y., Ikariya T. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2447-2449.



Schéma 21. Un exemple de résolution cinétique d'alcools secondaires en utilisant un catalyseur CuCl avec un ligant à deux points de liaison (L1f=tri(3,5-xylyl)-phosphane)

D'autres organo-catalyseurs, comme les complexes d'oxabispidines¹⁵⁹ ou des organocatalyseurs de type azaadamantane¹⁶⁰ ont été décrits dans la littérature pour la résolution cinétique oxydative de l'alcool secondaire (Schéma 22).



Schéma 22. Résolution cinétique oxydative d'alcools secondaires

1.3.3.2. Résolution cinétique enzymatique

En raison de leur spécificité de substrat et de l'énantiosélectivité, les enzymes et les microorganismes sont devenus d'un grand intérêt dans la synthèse des substances chimiques optiquement pures¹⁶¹ et en raison de leurs autres avantages, comme la haute efficacité, la recyclabilité, la capacité de fonctionner dans des conditions douces et leur respect de l'environnement, les enzymes deviennent un catalyseur attractif dans le domaine de la « chimie verte »^{126a}.

¹⁵⁷ (a) Sun W., Wang H., Xia C., Li J., Zhao P. Angew. Chem., Int. Ed. 2003, 42, 1042-1044; (b) Li Z., Tang Z. H., Hu X. X., Xia C. G. Chem. Eur. J. 2005, 11, 1210-1216; (c) Sahoo S., Kumar P., Lefebvre F., Halligudi S. B. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 4865-4868.

¹⁵⁸ Yamada T., Higano S., Yano T., Yamashita Y. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 40-41.

¹⁵⁹ Breuning M., Steiner M., Mehler C., Paasche A., Hein D. J. Org. Chem. 2009, 74, 1407-1410.

¹⁶⁰ Tomizawa M., Shibuya M., Iwabuchi Y. Org. Lett. **2009**, *11*, 1829-1831.

¹⁶¹ (a) Jones J.B., Sih C.J., Perlman D. Application of biochemical systems in organic chemistry, New York: Wiley, **1976**; (b) Gong P.F., Wu H.Y., Xu J.H., Shen D., Liu Y.Y. Appl Microbiol Biotechnol **2002**,*5*8, 728-734.

Les enzymes les plus utilisées pour la résolution cinétique enzymatique des alcools secondaires sont des lipases¹⁶², mais aussi les estérases¹⁶³ et les acylases¹⁶⁴ ont été décrites dans la littérature.

En raison de leur excellente régio- et stéréosélectivité, de la large spécificité de substrat, de la stabilité, de la recyclabilité, de la non-exigence d'un cofacteur, du faible coût et de l'applicabilité à de différents types de réactions, les lipases sont utilisées dans de nombreux biotransformations : processus d'estérification, de transestérification, d'amidation et d'alcoolyse ou d'hydrolyse¹⁶⁵.

Les lipases (E.C. 3.1.1.3) montrent une énantiosélectivité plus élevée envers la résolution cinétique d'alcools secondaires que pour les alcools primaires ou tertiaires.

Les deux types de réactions utilisées pour la résolution des alcools secondaires qui impliquent la catalyse par lipase sont les réactions de transestérification et d'alcoolyse/d'hydrolyse. D'autres enzymes utilisées dans les réactions de transestérification sont les protéases, mais leur principal inconvénient est la sélectivité de substrat élevée¹⁶⁶.

Afin de réussir avec succès une réaction de transestérification, plusieurs paramètres doivent être pris en compte : la structure du donneur d'acyl, la source de l'enzyme, la structure de l'alcool et la stœchiométrie des réactions. Alors que les réactions de transestérification sont réversibles, des agents d'acylation qui changent la nature de la réversibilité de la réaction dans une réaction irréversible doivent être utilisés¹⁶⁷. Les principaux donneurs d'acyle de ce type sont des esters d'oxime¹⁶⁸, des thioesters¹⁶⁹, des anhydrides¹⁷⁰ ou des esters énol¹⁷¹.

La règle des Kazlauskas prédit quel énantiomère réagit plus rapidement dans l'acylation des alcools racémiques secondaires (Figure 4)¹⁷². D'après cette règle, l'alcool (R) réagit plus rapidement dans la réaction d'acylation pour donner l'ester correspondant. La même énantiopréférence a été également observée dans les réactions d'alcoolyse ou d'hydrolyse du dérivé d'ester des alcools secondaires ; donc à la suite de cette réaction, l'alcool (R) sera obtenu.

^{162 (}a) Kamal A., Malik A.S., Ahaik A.A., Azeeza S. Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 1078-1083; (b) Rodrigues R.C., Fernandez-Lafuente R. J. Mol. Catal. B: Enzym. 2010, 64, 1-22.

³³ (a) Koul S., Koul J.L., Singh B., Kapoar M., Parshad R., Monhas K.S., Taneja S.C., Qazi G.N. Tetrahedron: Asymmetry 2005, 16, 2575-2591; (b) Hatzakis N.S., Smonou I. *Bioorg. chem.*, **2005**, *33*, 325-337.

Bakker M., Spruijt A. S., van Rantwijk F., Sheldon R. A. Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 1801-1808.

¹⁶⁵ (a) MacManus D. A., Vulfson E. N., Enzyme Microb. Technol. 1997, 20, 225-228; (b) Rubio E., Fernandez- Mayorales A., Klibanov A. M., J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 695-696; (c) Gross R.A., Kumar A., Kalra B. Chem. Rev. 2001, 101, 2097-2124.
¹⁶⁶ (a) Gotor V. Biocatal. Biotransform. 2000, 18, 87-103; (b) Santaniello E., Ferraboschi P., Grisenti P. Enzyme. Microb. Technol. 1993, 15, 367-

^{82.}

¹⁶⁷ Kirchner G., Scollar M.P., Klibanov A.M. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7072-7076.

¹⁶⁸ Ghogare A., Kumar G.S. J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1989**, 1533-1535.

¹⁶⁹ Oehrner N., Martinelle M., Mattson A., Norin T., Hult K. Biocatalysis 1994, 9, 105-114.

¹⁷⁰ (a) Bianchi D., Cesti P., Battistel E. J. Org. Chem. 1988, 53, 5531-5534; (b) Bouzemi N., Debbeche H., Aribi-Azouioueche L., Fiaud J.C., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 627-630. ¹⁷¹ Wang Y.F., Lalonde J.J., Momongan M., Bergbreiter D.E., Wong C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7200-7205.

¹⁷² Kazlauskas R.J., Weissfloch A.N.E., Rappaport A.T., Cuccia L.A. J. Org. Chem. 1991, 56, 2656-2665.



Figure 4. La régle de Kazlauskas pour la résolution des alcools secondaires

De cette façon, les deux énantiomères du mélange racémique vont être obtenus avec une haute énantiopureté en choisissant le processus de résolution cinétique approprié (Figure 5).



M= moyen, G=grand, régle de séquence d'order de grande > moyen assumé **Figure 5**. La symétrie de la réaction d'hydrolyse et de la transestérification de la résolution cinétique enzymatique selon la règle de Kazlauskas¹⁷³

La propriété la plus importante des lipases dans la synthèse d'alcools et d'esters optiquement purs est leur énatiosélectivité qui peut être influencée par la structure du substrat¹⁷⁴, le solvant¹⁷⁵, l'activité thermodynamique de l'eau¹⁷⁶ et la température¹⁷⁷.

Une technique pour améliorer les propriétés de l'enzyme est leur insolubilisation. Les enzymes peuvent être immobilisées sur des supports grâce à des interactions chimiques

¹⁷³ Gotor-Fernández V., Brieva R., Gotor V. J. Mol. Catal. B: Enzym. 2006, 40, 111-120.

 ¹⁷⁴ (a) Kazlauskas R.J., Weissfloch A.N.E., Rappaport A.T., Cuccia L.A. J. Org. Chem. 1991, 56, 2656-2665; (b) Rotticci D., Haeffner F., Orrenius C., Norin T., Hult K. J. Mol. Catal. B: Enzym. 1998, 5, 267-272; (c) Hwang B.Y., Scheib H., Pleiss J., Kim B.G., Schmid R.D. J. Mol. Catal. B: Enzym. 2000, 10, 223-231; (d) Schulz T., Pleiss J., Schmid R.D. Protein Sci. 2000, 9,1053-1062.
¹⁷⁵ (a) Ottosson J., Fransson L., King J.W., Hult K. Biochim. Biophys. Acta 2002, 1594, 325-334; (b) Ducret A., Trani M., Lortie R. Enzyme

 ¹⁷⁵ (a) Ottosson J., Fransson L., King J.W., Hult K. *Biochim. Biophys. Acta* 2002, *1594*, 325-334; (b) Ducret A., Trani M., Lortie R. *Enzyme Microbial. Technol.* 1998, *22*, 212-216; (c) Wehtje E., Costes D., Adlercreutz P. J. *Mol. Catal. B: Enzym.* 1997, *3*, 221-230.
¹⁷⁶ (a) Jönsson A., Wehtje E., Adlercreutz P., Mattiasson B. *Biochim. Biophys. Acta* 1999, *1430*, 313-322; (b) Léonard V., Fransson L., Lamare

 ¹⁷⁶ (a) Jönsson A., Wehtje E., Adlercreutz P., Mattiasson B. *Biochim. Biophys. Acta* 1999, *1430*, 313-322; (b) Léonard V., Fransson L., Lamare S., Hult K., Graber M. *ChemBiochem.* 2007, *8*, 662-667; (c) Léonard-Nevers V., Marton Z., Lamare S., Hult K., Graber M. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 2009, *59*, 90-95
¹⁷⁷ (a) Phillips R.S. *Enzyme Microbial. Technol.*1992, *14*, 417-419; (b) Phillips R.S. *Trends Biotechnol.* 1996, *14*, 13-16; (c) Palomo J.M., Segura

 ¹⁷⁷ (a) Phillips R.S. *Enzyme Microbial. Technol.*1992, *14*, 417-419; (b) Phillips R.S. *Trends Biotechnol.* 1996, *14*, 13-16; (c) Palomo J.M., Segura R. L., Fernandez-Lorente G., Guisán J. M., Fernandez-Lafuente R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, *15*, 1157-1161; (d) Palomo J.M., Segura R. L., Mateo C., Terreni M., Guisan J.M., Fernández-Lafuente R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, *16*, 869-874; (e) PalomoJ.M., Fernández-Lafuente R., Guisan J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, *13*, 1337-1345; (f) Palomo J.M., Fernández-Lafuente R., Guisan J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, *13*, 1337-1345; (f) Palomo J.M., Fernández-Lafuente R., Guisán J. M., Fernández-Lafuente R. *Adv. Synth.Catal.* 2007, *349*, 1119-1127; (g) Torres R., Ortiz C., Pessela B.C.C., Palomo J.M, Mateo C., Guisán J. M., Fernández-Lafuente R. *Enzyme Microb.Technol.* 2006, *39*, 167-171.

(covalentes ou non covalentes) entre les acides aminés des molécules protéiques et des groupes chimiques de soutiens ou par des interactions faibles, physiques. Selon cette technique, différents protocoles, qui comprennent l'utilisation de supports mono- et multifonctionnel, ont été élaborés¹⁷⁸. En plus l'insolubilisation peut être acquisé par confinement ou réticulation¹⁷⁹. Ces techniques d'immobilisation ont permis de modifier la sélectivité des lipases, de changer radicalement leur propriété de catalyseur et leur propriété biochimique^{161,180}. Dans ce sens, les études antérieures ont démontré que l'immobilisation de l'enzyme sur des supports peut provoquer des changements en énantiosélectivité et en activité et, dans certains cas, de l'énantiopréférence des lipases. Ces changements ont été attribués à des orientations différentes de l'enzyme sur les supports et à des modifications du leur centre actif, affectant l'accessibilité de substrat et la sélectivité¹⁶¹.

D'autres méthodes pour améliorer la sélectivité de l'enzyme comprennent l'utilisation des solvants spéciaux comme les liquides ioniques. En raison de la pression de vapeur extrêmement faible, ils peuvent être facilement recyclés et réutilisés. En revanche, leurs propriétés peuvent être conçues en modifiant la structure du cation ou de l'anion ou des deux, pour répondre aux exigences d'un processus particulier. La catalyse enzymatique dans des liquides ioniques apparaît comme un processus unique, combinant les avantages de deux partenaires de la réaction, l'enzyme et le liquide ionique, conduisant à une chimie bénigne pour l'environnement¹⁸¹. Itoh et ses collaborateurs ¹⁸² ont réalisé la première acylation énantiosélective catalysée par la lipase dans des liquides ioniques, et, puis, plusieurs autres groupes les utilisent pour améliorer l'énantiosélectivité¹⁸³. Les enzymes hydrolytiques se sont avérées plus stables et stéréosélectives dans ces solvants néoteriques comparativement aux solvants organiques conventionnels.¹⁸⁴

La synthèse organique assistée par microondes est devenue d'intérêt en raison de son temps de réaction réduit, des réactions secondaires réduites, de l'augmentation des rendements et de la reproductibilité améliorée¹⁸⁵. Pendant les dernières années, certains rapports sur la résolution cinétique catalysée par lipase de certains alcools secondaires sont apparus¹⁸⁶. Bachu a présenté l'amélioration de l'excès énantiomèrique de l'alcool et de l'ester obtenus par l'acylation

¹⁷⁸ (a) Guisan J.M. *Enzyme Microb.Technol.* **1988**, *10*, 375-382; (b) Blanco R. M., Calvete J. J., Guisán J.M. *Enzyme Microb.Technol.* **1988**, *11*, 353-359.

¹⁷⁹ (a) Pierre A.C. *Biocatal. Biotransfor.* **2004**, *22*, 145-170; (b) Prabhavathi Devi B. L. A., Guo Z., Xu X. J. Am. Oil. Chem. Soc. **2009**, *86*, 637-642.

¹⁸⁰ Fernandez-Lafuente R., Armisén P., Sabuquillo P., Fernández-Lorente G., Guisán J. M. Chem. Phys. Lipids 1998, 93, 185-197.

¹⁸¹ Rasalkar M. S., Potdar M. K., Salunkhe M.M. J. Mol. Catal. B: Enzym. 2004, 27, 267-270.

¹⁸² Itoh T., Akasaki E., Kudo K., Shirakami S. Chem. Lett. 2001, 30, 262-264.

¹⁸³ (a) Sheldon R.A., van Rantwijk F., Lau R.M. Biotransformations in ionic liquids: an overview, in: Ionic Liquids as Green Solvents: Progress and Prospects, Proceedings of ACS Symposium Series 856, American Chemical Society, Washington, DC, 2003, 192-261; (b) Schöfer S.H., Kaftzik N., Wasserscheid P., Kragl U. Chem. Commun. 2001, 425-426.

¹⁸⁴ Kim K.-W., Song B., Choi M.-Y., Kim M.-J. Org. Lett. 2001, 3, 1507-1509.

 ¹⁸⁵ (a) Murray J. K., Gellman S. H. *Org. Lett.* 2005, *7*, 1517-1520; (b) Gorske B. C., Jewell S. A., Guerard E. J., Blackwell H. E. *Org. Lett.* 2005, *7*, 1521-1524; (c) Matsushita T., Hinou H., Fumoto M., Kurogochi M., Fujitani N., Shimizu H., Nishimura S.-I. *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 3051-3063; (d) Bejugam M., Flitsch S. L. *Org. Lett.* 2004, *6*, 4001-4004.

 ¹⁸⁶ (a) Parker M.-C., Besson T., Lamare S., Legoy M.-D.*Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8383-8386; (b) Lin G., Lin W.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4333-4336; (c) Carrillo-Munoz J.-R., Bouvet D., Guibe-Jampel E., Loupy A., Petit A. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 7746-7749; (d) Leadbeater N. E., Stencel L. M., Wood E. C. Org. Biomol.Chem. **2007**, *5*, 1052-1056.

de plusieurs aryl-alcools secondaires, lorsque l'irradiation à microondes a été utilisée, en contraste avec les résultats obtenus par le chauffage conventionnel¹⁸⁷.

Il existe de nombreux exemples pour la résolution des alcools secondaires décrits dans la littérature, soit à l'aide de l'acylation ou de réactions d'hydrolyse ou même à l'aide de deux réactions. Dans de nombreux cas intermédiaires pour la synthèse des produits pharmaceutiques¹⁸⁸ ont été obtenus. Dans d'autres cas des synthons pour de divers composés bioactifs ont été obtenus¹⁸⁹. Comme exemple, la résolution cinétique de furylbenzthiazole-2-yl-éthanols racémiques et leurs acétates utilisant CaL-B comme catalyseur, présentée dans le schéma 23¹⁹⁰.



Schéma 23. La résolution cinétique enzymatique de 1-(5-(benzo[d]thiazole-2-yl) furane-2-yl) éthanols rac-2a-d racémiques et leurs acétates rac-3a-d. I. AcCl, DMAP/Py/CH₂Cl₂. II. Lipase, acétate de vinyle / solvant organique. III. Lipase, ROH / solvant organique

1.3.3.3. Résolution cinétique dynamique (RCD) des alcools secondaires

RCD s'est imposé comme méthode d'élection pour la synthèse d'alcools secondaires énantiopurs. Le premier exemple a été présenté en 1997 par Larsson *et al.* pour la synthèse de (*R*)-acétate d' α -méthylbenzyle alcools en utilisant du Novozim 435, disponible sur le marché comme catalyseur d'énantiosélectivité, et du complexe de ruthénium, comme catalyseur de racémisation¹⁹¹. Depuis, plusieurs rapports sur la RCD d'alcools secondaires ont été présentés dans la littérature. Les rapports les plus récents sont ceux de Haak *et al.*¹⁹², Backvall et coll.¹⁹³,

¹⁸⁷ Bachu P., Gibson J.S., Sperry J., Brimble M.A. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 1618-1624.

¹⁸⁸ (a) McLaughlin N.P., Butler E., Evans P., Bruntan N.P., Koidis A., Rai D.K. *Tetrahedron* 2010, 66, 9681-9687; (b) Batwal R. U., Patel R. M., Argade N. P. *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 22, 173-177; (c) Monterde M., Brieva R., Gotor V. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 1091-1096; (d) de Gonzalo G., Brieva R., Sanchez V.M., Bayod M., Gotor V. J. Org. Chem. 2003, 68, 3333-3336; (e) Blaschke G., Hempel G., Muller W. Chirality 1993, 5, 419-421; (f) Fernandez-Solares L., Diaz M., Brieva R., Sanchez V.M., Bayod M., Gotor V. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 2577-2582.

¹⁸⁹ Brem J., Tosa M.-I., Paizs C., Munceanu A., Matkovic-Calogovic D., Irimie F.-D. Tetrahedron: Asymmetry 2010, 21, 1993-1998.

¹⁹⁰ Bencze L. C., Paizs C., Tosa M. I., Trif M., Irimie F. D. *Tetrahedron:Asymmetry* **2010**, *21*, 1999-2004.

¹⁹¹ Larsson A. L. E., Persson B. A., Backvall J. E. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 1211-1212.

¹⁹² Haak R., Berthiol F., Jerphagnon T., Gayet A.J.A., Tarabiono C., Postema C.P., Ritleng V., Pfeffer M., Janssen D.B., Minnaard A.J. Feringa B.L., de Vries J.G. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 13508-13509.

¹⁹³ Krumlinde P., Bogar K., Backvall J.-E. J. Org. Chem. 2009, 74, 7407-7410.

Kim *et al.*¹⁹⁴, Traff et coll.¹⁹⁵, Mavrynsky *et al.*¹⁹⁶ ou Eckert *et al.*¹⁹⁷. Dans leur travail, ils décrivent l'utilisation de catalyseurs de racémisation déjà connus et de certains nouveaux à base de ruthénium pour la RCD d'alcools secondaires.

D'autres rapports présentent d'autres types de catalyseurs de racémisation, comme des résines acides¹⁹⁸ ou des zéolites¹⁹⁹.

Un exemple intéressant est présenté dans le schéma 24, où le catalyseur de racémisation de ruthénium a été activé par la lumière fluorescente²⁰⁰.



Schéma 24. RCD d'alcools secondaires avec ruthénium comme catalyseur pour la racémisation

1.3.4. Méthodes biomimétiques pour la synthèse d'alcools secondaires

Les méthodes biomimétiques impliquent l'utilisation d'un réactif énantiopur dans la synthèse du composé désiré. Ces méthodes sont employées principalement pour la synthèse de l'alcool secondaire thiazolique utilisant les réactions de type Ugi^{201} , Hantzsch²⁰² (schéma 25) et Strecker²⁰³. Les méthodes biomimétiques travaillent également pour l'obtention des synthons chiraux, pour la synthèse de tubulysin U et V²⁰⁴, des archazolides²⁰⁵, des peptides cétohétérocycliques²⁰⁶ ou des thiopeptides antibiotiques²⁰⁷.

¹⁹⁴ Kim M.-J., Choi Y.K., Kim S., Kim D., Han K., Ko S.-B., Park J. Org. Lett. 2008, 10, 1295-1298.

¹⁹⁵ Traff A., Bogar K., Warner M., Backvall J.-E. Org. Lett. 2008, 10, 4807-4810.

¹⁹⁶ Mavrynsky D., Päiviö M., Lundell K., Sillanpää R., Kanerva L.T., Leino R. Eur. J. Org. Chem. 2009, 1317-1320.

¹⁹⁷ Eckert M., Brethon A., Li Y.-X., Sheldon R.A., Arends I.W.C.E. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2603-2609.

 ¹⁹⁸ Cheng Y., Xu G., Wu J., Zhang C., Yang L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2366-2369 and references cited herein.
¹⁹⁹ (a) Wuyts S., De Temmerman K., de Vos D., Jacobs P. A. *Chem. Commun.* **2003**, 1928-1929; (b) Wuyts S., De Temmerman K., de Vos D.,

⁽a) Wuyts S., De Temmerman K., de Vos D., Jacobs P. A. *Chem. Commun.* **2003**, 1928-1929; (b) Wuyts S., De Temmerman K., de Vos D., Jacobs P. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 386-397; (c) Zhu Y., Fow K. L., Chuah G. K., Jaenicke, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 541-547; (b) Khan N.H., Ansari M.B., Prasetyanto E.A., Jin H., Park S.-E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 117-123.

²⁰⁰ Do Y., Hwang I.-C., Kim M.-J., Park J. J. Org. Chem. **2010**, 75, 5740-5742.

²⁰¹ Ugi I, Meyr R., Fetzer U., Steinbrückner C. Angew. Chem. **1959**, 71, 386.

²⁰² Hantzsch A. *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1637-1638.

²⁰³ Strecker A. Annalen der Chemie und Pharmazie 1850, 75, 27-45.

²⁰⁴ Domling A., Beck B., Eichelberger U., Sakamuri S., Menon S., Chen Q.-Z., Lu Y., Wessjohann L.A. Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, 45, 7235-7239

²⁰⁵ Menche D., Hassfeld J., Li J., Rudolph S. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 6100-6101.

²⁰⁶ Tavares F.X., Deaton D.N., Miller A.B., Miller L.R., Wright L.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3891-3895.

²⁰⁷ Nicolaou K. C., Zou B., Dethe D. H., Li D. B., Chen D.Y.-K. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 7786-7792.



Schéma 25. Un exemple de synthèse d'alcool secondaire énantiopur à l'aide de la réaction de type Hantzsch¹⁸⁵

2. BUT DE LA THÈSE

Le but de cette thèse s'inscrit dans le cadre général de la thématique de notre laboratoire de synthétiser des nouveaux composés (hétéro)aryles optiquement purs avec des applications potentielles dans l'industrie pharmaceutique en utilisant des enzymes.

Les trois groupements (hétéro)-aryles impliqués dans mon étude sont des synthons importants pour de différentes molécules bioactives. Certains dérivés de phénylfurannyle présentent des effets cytoprotecteurs contre les neurotoxines²⁰⁸, d'autres se sont avérés être des inhibiteurs efficaces de la méthionine aminopeptidase (METAP), une cible prometteuse pour le développement de nouveaux agents antibactériens, antifongiques et anticancéreux²⁰⁹. Le groupement phényle est également trouvé dans de nombreux composés bioactifs, principalement dans des médicaments comme l'éphédrine²¹ et l'adrénaline²³. Le groupe thiazole est trouvé dans la famille des thiopeptides antibiotiques. D'autres applications sont décrites dans la littérature, comme des synthons pour de différents médicaments dans le traitement des allergies¹², de l'hypertension¹³, des inflammations¹⁴ et d'autres affections¹⁵⁻²⁰.

Les alanines non-naturelles et les alcools secondaires optiquement purs sont des synthons importants dans la synthèse organique chirale, avec de nombreuses applications comme des auxiliaires chiraux pour la synthèse asymétrique, certains d'entre eux ayant même une activité biologique que nous avons décrit auparavant dans les chapitres 1.2 et 1.3.

Ce travail de thèse a été ainsi articulé autour de deux chapitres :

Le premier chapitre a été consacré à la synthèse de nouvelles alanines non-naturelles racémiques et leur résolution cinétique enzymatique.

Cette partie a été consacrée à la synthèse de nouvelles L-alanines hétérocycliques énantiopures utilisant deux processus de biocatalyse : l'hydrolyse de l'alanine N-protégée par l'aminoacylase I et l'hydrolyse d'ester d'alanines N-protégées par la levure de boulanger. Dans les deux cas, nous avons utilisé comme matériaux de départ les aldéhydes correspondants.

La biotransformation d'acides aminés N-protégées par l'aminoacylase a également été utilisée avec succès pour la synthèse de différents acides L-aminés (Chapitre 1.2.2.1.1). Nous avons utilisé l'aminoacylase I parce que c'est une enzyme facilement disponible et peu coûteuse avec une spécificité de substrat détendue, utilisée dans la production industrielle des acides Laminés énantiopurs et de leurs dérivés N-acylés.

La procédure chimio-enzymatique par l'intermédiaire de la levure de boulanger est une méthode écologique et efficace pour la synthèse de plusieurs L-alanines (Chapitre 1.2.2.1.2

 ²⁰⁸ Nishio, K., Fukuhara, A., Omata, Y., Saito, Y., Yamaguchi, S., Kato, H., Yoshida, Y., Niki, *E. Bioorgan. Med. Chem.* 2008, *16*, 10332-10337.
²⁰⁹ Huang, Q-Q., Huang, M., Nan, F-J., Ye, Q-Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, *15*, 5386-5391.


), donc son emploi est dignement justifié (schéma 26).



Schéma 26. Biotransformations pour la préparation d'alanines hétérocycliques énantiopures

Le deuxième chapitre a été consacré à la synthèse de nouveaux alcools secondaires racémiques et à leur résolution cinétique enzymatique.

Ce chapitre est divisé en deux parties :

• Dans la première partie, la synthèse et la résolution cinétique de nouveaux 3chloro-phényle propanols sont décrites. Pour la résolution cinétique enzymatique nous avons utilisée les méthodes décrites dans le chapitre 1.3.3.2, aussi que les études réalisées par notre laboratoire sur des structures similaires^{189-190,210} (schéma 27). Nous avons utilisé les lipases pour notre étude en raison de leurs propriétés et leur succès dans la résolution des différents alcools secondaires.



Schéma 27. Biotransformations pour la préparation de 3-chloro-1-phényle propanols énantiopurs

• La seconde partie a été consacrée à la synthèse et à la résolution cinétique enzymatique de 2-hydroxyméthyle thiazoles. Pour obtenir les alcools dans une forme

²¹⁰ (a) Toşa M.I., Pilbák S., Moldovan P., Paizs C., Szatzker G., Szakács G., Novák L., Irimie F.D., Poppe L. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, *19*, 1844-1852; (b) Paizs C., Toşa M.I., Bódai V., Szakács G., Kmecz I., Simándi B., Novák L., Irimie F.D., Poppe L. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, *14*, 1943-1949.



énantiopure, nous avons utilisé les mêmes méthodes que pour les alcools décrits dans le paragraphe précédent (schéma 28).



Schéma 28. Résolution enzymatique de 2-hydroxyméthyle thiazoles

3. SYNTHÈSE ET RÉSOLUTION ENZYMATIQUE D'ALANINES HÉTÉROCYCLIQUES

Les acides aminés non-naturels deviennent des outils très importants pour la recherche de médicaments. En raison de leur diversité structurelle et fonctionnelle, de leur polyvalence, ils sont largement utilisés comme synthons chiraux et échafaudages moléculaires dans la construction de bibliothèques combinatoires. Les acides aminés chiraux purs constituent une fraction significative des sythons chiraux qui sont requis comme intermédiaires pour une gamme de molécules-cibles, y compris dans les produits pharmaceutiques, les produits agrochimiques et les produits chimiques dédiées²¹¹. Ces dernières années, la synthèse d'acides α -aminés hétérocycliques a présenté un intérêt particulier parce que ceux-ci peuvent modifier les propriétés physico-chimiques de certains acides aminés naturels²¹². De plus, ils constituent une portion commune dans la conception rationnelle de médicaments chiraux comme composés anticancéreux²¹³ et inhibiteurs de virus²¹⁴, ils sont aussi des intermédiaires-clés utilisés pour un certain nombre de produits pharmaceutiques dans un large éventail de domaines thérapeutiques tels que l'hypertension, le diabète, le HIV, les migraines²¹⁵, etc.

En raison de multiples applications des acides aminés non-naturelles, leur synthèse est un objectif attrayant. Alors que les acides L-aminés naturelles sont obtenus par fermentation ou par l'application des systèmes enzymatiques naturels, pour la synthèse d'acides aminés non-naturels énantiopurs, la catalyse chimique chirale ou la biocatalyse doivent être utilisées. Les routes chimioenzymatiques comprennent l'utilisation d'aminoacylases, d'hydantoïnase, d'aminotransférases et de déshydrogénases d'acides aminés²¹⁶. Certaines des autres routes enzymatiques pour la synthèse asymétrique des acides aminés utilisent les ammoniaques lyases²¹⁷ et les aminomutases²¹⁸.

²¹¹ Turner N.J. Curr. Opin. Chem. Biol., 2010, 15, 1-7.

²¹² (a) Adlington R. M., Baldwin J. E., Catterick D., Pritchard G. J., Tang L. M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 303; (b) Hanessian S. Heterocycles 2000, 52, 1231; (c) Davies S. G., Bull S. D., Fox D. J., Kelley P. M., Pierres C., Savory E. D., Smith A. D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2002, 1858; (d) Hungerford N. L., Claridge T. D. W., Watterson M. P., Aplin R. T., Moreno A., Fleet G. W. J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 3666; (e) Bunnage M. E., Davies S. G., Roberts P. M., Smith A. D., Withey J. M. Org. Biomol. Chem. 2004, 2, 2763; (f) Lygo B., Andrews B. I., Crossby J., Peterson J. A. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 6629.

²¹³ (a) Kumar V., Mudgal M. M., Rani N., Jha A., Jaggi M., Singh A.T., Sanna V.K., Singh P., Sharma P. K., Irchhaiya R., Burman A. C. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2009, 24, 763-770; (b) Seisser B., Zinkl R., Gruber K., Kaufmann F., Hafner A., Kroutil W. Adv. Synth. Catal. 2010, 352, 731-736.

^{214 (}a)Yuzeng L., Ashoke S., Grier J. P., Rapp K. L., Schinazi R.F., Chu C. K Bioorganic & Medicinal Chemistry 2009, 17, 1404-1409; (b) Rozzell J.D. US Patent, 1989, 4.880.738.

^{215 (}a)Krapcho J., Turk C., Cushman D.W., Powell J.R., DeForrest J.M. Spitzmiller E.R., Karanewsky D.S., Duggan M., Rovnyak G. J. Med. Chem. 1989, 31, 1148-1160; (b) Stinson S. C. Chem. Eng. News 1995, 73, 44-74; (c) Bajusz S., Szell E., Bagdy D., Barabas E., Horvath G., Dioszegi M., Fittler Z., Szabo G., Juhasz A. J. Med. Chem. 1990, 33, 1729-1735; (d) Kempf D. J., Codacovi L. M., Norbeck D. W., Plattner J. J., Sham H. L., Wittenberger S. US Patent , 1991, 486948.

²¹⁶ Rui-Lin G., Ik-Soo L., Charles. J. S. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 1953-1956.(b) Altenbuchner J., Siemann-Herzberg M., Syldatk C. Curr. Opin. Biotechnol. 2001, 12, 559-563.

²¹⁷ (a)Takac S., Akay B., Ozdamar T.H. Enzyme. Microb. Technol. 1995, 17, 445-452; (b) Gloge A., Zon J., Kovari A., Poppe L., Retey J. Chem. *Eur. J.* **2000**, *6*, 3386-3390 (c) Weiner B., Poelarends G.J., Janssen D.B., Feringa B.J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10094-10100. ²¹⁸ Szymanski W., Wu B., Weiner B., de Wildeman S., Feringa B.L., Janssen D.B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9152-915.

3.1. Synthèse chimique d'alanines hétérocycliques racémiques

Les 5-phényl-furane-2-benzaldéhydes ont été transformées via les acides 2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propionique *rac*-**6a-d** dans les acides aminés racémiques (*rac*-**8a-d**) et leurs dérivés (*rac*-**7a-d**) en utilisant une méthode connue²¹⁹ (schéma 29).



I. NaBH₄/CH₃OH; II. SOCl₂, benzotriazole/CH₂Cl₂; III. NaH, CH₃CONHCH(COOEt)₂/DMF, 60°C; IV. 10%KOH, 20h; V. Toluène, reflux, 2h; VI. alcool, CDI/THF; VII. 18% HCl, reflux, 4h. Schéma 29. Synthèse chimique d'hétéroaryl alanines et leurs dérivés

Les aldéhydes ont été transformés dans leurs alcools correspondants (**2a-d**) par la réduction avec le borohydrure de sodium (NaBH₄). Les alcools étaient encore utilisés pour la synthèse des dérivés chlorométhyléniques (**3a-d**) à l'aide de chlorure de thionyle dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) en présence de 1H-benzo[d][1,2,3] triazole. En outre, le composé halogéné a été couplé avec le diéthyle-2-acétamido-malonate pour obtenir le diéthyle-2-acétamido-2-(méthyl(hétéroaryl)) malonate (**4a-d**). Par une hydrolyse basique dans des conditions douces des esters diéthyliques, l'acide 2-acétamido-2-((hétéroaryl)méthyl) malonique (**5a-d**) a été obtenu, qui est ensuite décarboxylé dans le toluène à reflux. Les acides 2-acétamido-3-(hétéroaryl) propioniques (*rac*-**6a-d**) ont été transformés en leurs dérivés correspondants : avec de l'alcool dans le tétrahydrofurane en présence de carbonyle diimidazole (CDI) en les esters 2-acétamido-3-(hétéroaryl) propioniques (*rac*-**7a-d**). Le groupement protecteur de *rac*-**6a-d** a été supprimé par l'hydrolyse acide et les phénylalanines formées (*rac*-**8a-d**) ont été isolées par précipitation à leur point isoélectrique.

3.2.1. Résolution cinétique enzymatique d'alanines hétérocycliques

Pour la synthèse de L-alanines énantiopures on a utilisé deux processus de résolution cinétique enzymatique, mais d'abord, la séparation chromatographique analytique des alanines et leurs dérivés a été établie (voir la partie expérimentale 6.2.1.).

²¹⁹ Podea P. V., Toşa M. I., Paizs C., Irimie F. D. Tetrahedron: Asymmetry, 2008, 19, 500-511.

Dans le premier processus, les alanines *N*-acétylé racémiques sont hydrolysées en présence de l'acylase I à un pH de 7-8 pour obtenir les acides optiquement enrichis L-2-amino-3-(5-aryl-furane-2-yl) propioniques L-8a-d et leurs homologues *N*-acétylé, les acides D-2acétamido-3-((5-aryl-furane-2-yl) propioniques D-6a-d (schéma 30).

Dans le second processus, en utilisant des cellules de levure de boulanger, la hydrolyse stéréosélective du groupement esterique d'éthyle-2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propanoate racémique à été effectuée afin de produire le D-éthyle-2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propanoate **D-7a-d** et l'acide L-2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propionique L-**6a-d**, qui a son tour a été hydrolysé dans l'acide L-2-amino-3-(5-aryl-furane-2-yl) propanoique L-**8a-d** (schéma 30).

L'acide D-2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propionique **D-6a-d** et le D-éthyle-2acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propanoate **D-7a-d** obtenus peuvent être encore hydrolysés dans les D-alanines correspondantes conformément à la procédure connue, qui stipule que les esters d'acides aminés *N*-acétylé peuvent être déprotégés par l'hydrolyse séquentielle de l'ester en milieu basique faible suivie par l'acidolyse de la liaison amidique.



Schéma 30. Résolution cinétique d'alanine N-acétylé et d'ester d'alanine N-acétylé par l'acylase I et par la levure de boulanger, respectivement

Afin de trouver les conditions optimales (vitesse de réaction et une stéréosélectivité élevées) tout d'abord les expériences à l'échelle analytique ont été réalisées. Les conditions optimales pour les transformations catalysées par l'aminoacylase I sont l'eau, à un pH 7-8, à 37° C et en présence de CoCl₂·6H₂O comme additif. Les réactions ont été arrêtées après 24h, lors d'une conversion d'environ 50%.

Le meilleur résultat pour l'hydrolyse énantiomère sélective catalysée par la levure de boulanger a été trouvé lorsque les réactions ont été effectuées sans additifs, en présence de cellules suspendues dans l'eau. Arrêter la réaction par l'extraction des produits avec du chlorure de méthylène lors d'une conversion d'env. 50%, amène aux produits énantiopurs (ee 99%).

3.2.2. Synthèse d'alanines hétérocycliques à l'échelle préparative

Avec ces résultats en main, la synthèse à l'échelle préparative de L-8a-d énantiopurs de l'acides 2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propanoïques racémiques *rac*-6a-d et éthyle-2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propanoates *rac*-7a-d a été effectuée. L'avancement de la réaction a été contrôlé par l'HPLC pour déterminer l'énantiopureté des composés isolés et les conditions pour des conversions quantitatives. Toutes les dilutions, le rapport substrat-biocatalyseur et les conditions de réaction sont les mêmes que celles trouvées comme optimales pour les réactions à l'échelle analytique. Aucune différence significative pour le rendement et l'excès énantiomérique des produits n'a été observée, par rapport à ceux trouvés pour les biotransformations à l'échelle analytique.

L'acide 2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propanoïque racémique *rac*-6a-d a été suspendu dans l'eau. En ajustant le pH à 7,5-8 avec une solution de LiOH (1,25 M), la suspension a fusionnée dans la solution. L'acylase I et CoCl₂·6H₂O ont été ajoutés et le mélange réactionnel a été agité à 37°C, tandis que par des ajouts de solution de LiOH (1,25 M), le pH de la solution a été définitivement maintenu entre 7 et 8. Après l'achèvement de l'hydrolyse d'acide L-2-acétamido-3-arylfuryl-propanoïque (L-6a-d) vérifié par l'HPLC, le pH est ajusté à 1,5 avec une solution de 5% HCl. L'acide D-2-acétamido-3-arylfuryl-propanoïque (D-6a-d) énantiopur non transformé a été filtré et lavé avec de l'eau ultra-pure. Le filtrat a été chauffé avec du charbon actif à 50°C pendant 1 minute, refroidi à température ambiante, filtré et le solvant a été évaporé sous vide pour obtenir le chlorhydrate de l'acide aminé. Le dernier a été dissous dans une quantité minimale d'eau et précipité au pH isoélectrique pour obtenir les L-8a-d.

La levure de boulanger a été suspendue dans l'eau. Après 1h, le *rac*-éthyle 2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propanoate (*rac*-**7a-d**) dans l'éthanol a été ajouté sous agitation et laissé à température ambiante pendant 48 h. Le mélange réactionnel est centrifugé à 5000 rpm pendant 20 minutes. Le surnageant a été extrait avec le CH_2CI_2 et la phase organique a été séchée sur le Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide donnant ainsi les D-éthyle 2-acétamido-3-(5-phényl-furane-2-yl) propanoates. La phase aqueuse a été concentrée sous vide et la trace d'eau a été éliminée par lyophilisation afin d'obtenir les L-**6a-d**. Ceux-ci ont été hydrolysés par une hydrolyse acide pour obtenir les L-**8a-d** énantiopurs.

Les rendements et la pouvoir rotatoire des produits finals isolés sont présentés dans le tableau 1.

3.3. Conclusions

Le travail décrit ci-dessus présente l'utilisation du processus de résolution cinétique enzymatique pour l'obtention des acides L-2-amino-3-(5-aryl-furane-2-yl) propanoïques énantiopurs en utilisant deux biocatalyseurs avec la même enantiopreference, l'acylase I et la levure de boulanger, avec de bons rendements et excès énantiomeriques.

Tableau 1. Rendement, excès énantiomerique et pouvoir rotatoire pour les L-alanines énantiopuresisolées L-8a-d et leurs dérives (L-6a-d et D-7a-d)

Composé	ee (%)	Rendement ^a (%)	[α] _D ²⁵
L-6a	99	46,3	-26 ^b
L-6b	99	49,1	-13 ^b
L-6C	99	44,2	-22 ^b
L-6d	99	40,3	-21 ^b
D-7a	99	40,5	+17 ^c
D-7b	99	45,3	+20 ^c
D-7c	99	43,4	+18 ^c
D-7d	98	44,9	+16 ^c
L-8a	99	38,5	+28 ^d
L-8b	99	45,2	+11 ^d
L-8c	99	42,8	+18 ^d
L-8d	99	44,5	+17 ^d

^a Rendement globale basé sur les composés de départ *rac-***6a-d** ^{b-} dans MeOH ; ^c dans CH₃COOH ; ^d dans CHCl₃,

4. SYNTHÈSE ET RÉSOLUTION ENZYMATIQUE D'ALCOOLS SECONDAIRES HÉTÉROCYCLIQUES

4.1. Synthèse et résolution enzymatique de 3-chloro-1-aryl propanols

Les 3-chloro-1-arylpropan-1-ols sont des synthons racémiques importants pour la synthèse de produits pharmaceutiques, par exemple comme agents antifongiques qui agissent contre les différentes espèces de *Candida* en présentent une faible cytotoxicité²²⁰. Un certain nombre de produits dérivés obtenus à partir des synthons chiraux mentionnés de dessus, se sont révélés d'être des inhibiteurs puissants de souches de Candida albicans résistants au fluconazole, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) inférieures à 10 mg/mL. Contre les souches dermatophytes (CMI \leq 5 mg/mL), ils ont été trouvés à être équipotentes avec le kétoconazole, l'éconazole et le miconazole²²¹. Le (R)- et le (S)-3-chloro-1-phénylpropane-1-ol ont servi de matériaux de départ pour la synthèse de (S)- et de (R)-oxétane dans une forme énantiopure²²².

Les deux énantiomères du 3-chloro-1-phénylpropan-1-ol sont disponibles commercialement auprès Pharmacon Technologie Co. Ltd, Chine. Plusieurs procédures biocatalytiques sont connues pour leur préparation. La plupart d'entre elles sont basées sur l'acylation enzymatique énantiomère sélective de 3-chloro-1-phénylpropan-1-ol racémique²²³ ou sur l'hydrolyse stéréosélective de son homologues acylés²²⁴. Pour la résolution cinétique dynamique catalysée par Novozyme 435, des complexes de ruthénium ont été utilisés pour la racémisation in situ de 3-chloro-1-phénylpropan-1-ol²²⁵. Des biotransformations microbiennes sont également développés à cet effet. Les oxydoréductases à partir de la levure de boulanger²²⁶ et de Merulius tremellosus²²⁷ peuvent stéréosélectivement réduire le 3-chloro-1-phénylpropan-1one pour donner le produit désiré, mais la survenue de réactions secondaires indésirables impliquant l'élimination de HCl, suivie par la réduction de 1-phénylprop-2-én-1-one formé in situ, conduit à un faible rendement global du composé cible. Une procédure intéressante pour la déracémisation du substrat racémique par Sphingomonas paucimobilis, impliquant les réactions

²²⁰ Silvestri R., Artico M., La Regina G., Di Pasquali A., De Martino G. D'Auria F. D. Nencioni L. Palamara A. T. J. Med. Chem. 2004, 47, 3924-3926

²²¹ La Regina G., D'Auria F. D., Tafi A., Piscitelli F., Olla S., Caporuscio F., Nencioni L., Cirilli R., La Torre F., De Melo N. R., Kelly S. L., Lamb D. C., Artico M., Botta M., Palamara A. T., Silvestri R. J. Med. Chem. 2008, 51, 3841-3855.

²²² Lo M. M.-C., Fu G.C. Tetrahedron 2001, 57, 2621-2634.

^{223 (}a) Raju S.B., Chiou T.-W., Tai D.-F. Tetrahedron : Asymmetry 1995, 7, 1519-1520; (b) Liu H.-L., Hoff B.H., Anthonsen T. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 1767-1769.

^{224 (}a) Schneider M.P., Goergens U. Tetrahedron : Asymmetry 1992, 3, 525-528 (b) Baldaro E., D'Arrigo P., Pedrocchi-Fantoni G., Rosell C.M., Servi S., Tagliani A., Terreni M. Tetrahedron: Asymmetry 1993, 4, 1031-1034; (c) Zheng G.-W., Yu H.-L., Zhang J.-D., Xu J.-H. Adv. Synth. *Catal.* **2009**, *351*, 405-414.

 ²²⁵ Choi J.H., Choi Y.K., Kim Y.H., Park E. S., Kim E. J., Kim M.-J., Park J. J. Org. Chem. 2004, 69, 1972-1977.
 ²²⁶ Fronza G., Fuganti C., Grasselli P., Mele A. J. Org. Chem. 1991, 56, 6019-6023.
 ²²⁷ Hage A., Petra D.G.I., Field J.A., Schipper D., Wijnberg J.B.P.A., Kamer P.C.J., Reek J.N.H., van Leeuwen P.W.N.M. Wever R., Schoemaker H.E. Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 1025-1034.

d'oxydoréduction enzymatique, donne le (R)-3-chloro-1-phénylpropan-1-ol avec un rendement de 79% et une excellente stéréosélectivité²²⁸.

4.1.1. Synthèse chimique de 3-chloro-1-aryl propanols racémiques

Les cétones **9a** et **9c** sont disponibles dans le commerce. La réduction de la 3-chloro-1-(4-fluorophényl) propan-1-one a été réalisée conformément à une procédure decrite dans la littérature²²⁹. Une réduction modifiée de **9c** a été réalisée afin d'obtenir le *rac*-**10c**. La réaction de Friedel-Crafts du chlorure de 3-chloropropionyle avec iodobenzène pour obtenir la cétone **9b** a été effectuée, comme décrit dans la littérature²³⁰, et la réduction de la cétone formée a été effectuée comme dans le cas de dérivé cétonique non substitué.

Toutes les méthodes classiques pour l'acylation du *rac*-10a-c (l'anhydride acide ou la chlorure d'acide en présence d'une base) ont échouées. Les rendements sont pauvres et plusieurs sous-produits ont été formés. La lipase A de *Candida antarctica* (CaL A) est connue pour être un catalyseur approprié pour l'acylation non-sélective des petites alcools secondaires racémiques. Ainsi, avec des esters de vinyle comme donneurs d'acyle, les *rac*-10a-c ont été transformés quantitativement avec CaL A en les esters racémiques correspondants (*rac*-11a-c) dans l'hexane, comme illustré dans le schéma 31.



Schéma 31. Synthèse chimique de 3-chloro-1-aryl propanols (rac-10a-c) et leurs dérivés (rac-11a-c)

4.1.2. Résolution cinétique enzymatique de 3-chloro-1-aryl propanols

4.1.2.1. Acylation enzymatique de rac-3-chloro-1-aryl propanols

Pour étudier la stéréosélectivité de l'acylation enzymatique de 3-chloro-1-aryl-1propanols racémiques *rac*-10a-c, premièrement les 3-chloro-1-aryl propanols *rac*-10a-c et leurs homologues acylés *rac*-11a-c ont été séparés par chromatographie (voir la partie expérimentale 6.2.2.).

²²⁸ Allan G. R., Carnell A.J. J. Org. Chem. 2001, 66, 6495-6497.

²²⁹ Soai K., Niwa S., Yamanoi T., Hikima H., Ishizaki M. J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1986**, *13*, 1018-1019.

²³⁰ York B. M. Jr PCT Int. Appl. US-, **1989**, 4864028.

Une approche pour la synthèse de (R)-11a-c et de (S)-10a-c énantiopurs est basée sur l'acylation énantiomèrique du *rac*-10a-c, représentée dans le schéma 32a.

Pour cela, les acylations énantiomèriques sélectives à l'échelle analytique ont été d'abord testées en présence de plusieurs enzymes en acétate de vinyle net.

Pour le *rac*-**10a-c** la plupart des enzymes testées telles que les lipases A, G, M, N et P, la lipase de *Pseudomonas cepacia* (LPS), la lipase B de *Candida antarctica* (CaL B) et Lipozym TLIM étaient principalement inactives du point de vue catalytique ou elles ont affiché une faible réactivité et une sélectivité modérée. Pour la résolution enzymatique cinétique de *rac*-**10a**, seule la lipase de *Pseudomonas fluorescence* (LAK) et la lipase de *Candida rugosa* (CRL) ont montré une sélectivité élevée, mais leur activité en acétate de vinyle a été faible (*E*=64-168, c=5-9%).



Schéma 32. a) Acylation enzymatique du rac-3-chloro-1-aryl propanols ; b) hydrolyse enzymatique de (R)-3-chloro-1-arylpropyl acétates ou butyrate

LAK a été le meilleur biocatalyseur aussi pour la transformation énantiosélective du *rac*-**10b,c** en acétate de vinyle sec (pour *rac*-**10b** E = 45, c = 13% et *rac*-**10c** E = 47, c = 17%). Il est bien connu que la nature du solvant et l'agent d'acylation peuvent influencer significativement l'activité et la sélectivité de l'acylation énantiomère sélective des alcools secondaires.

L'acylation du *rac*-10a avec l'acétate de vinyle a été tout d'abord testée en présence de LAK et de CRL dans plusieurs solvants, tels que les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, les éthers cycliques saturés et acétonitrile.

La sélectivité et l'activité de CRL dans tous les solvants testés ont été fortement diminuées par rapport à celles de l'acétate de vinyle sec (E < 25). Le *n*-hexane s'est révélé d'être le solvant le plus approprié pour l'acylation catalysée par LAK (E = 65 et c = 34,9% après 20 h ; le tableau 2), mais l'acylation énantiomère sélective du *rac*-10a en toluène, cyclohexane ou *n*-octane était aussi satisfaisante.

Les mêmes solvants ont été testés pour l'acylation enzymatique du *rac*-10b,c. L'activité catalytique et la sélectivité appropriée des enzymes précédemment sélectionnées ont été

observées en présence des certaines solvants. Pour les deux substrats, *n*-hexane s'est avéré être le solvant approprié pour l'acylation, avec E > 200 et c = 20 à 28% après 12 h.

Entrée	Solvants	с (%)	ee _s (%)	ee _p (%)	Ε
1	<i>n</i> -octane	23	29	96	65
2	<i>n</i> -hexane	35	51	95	65
3	cyclohexane	24	29	94	43
4	toluène	26	34	95	54

 Tableau 2. L'influence des solvants sur la sélectivité de l'acylation catalysée par LAK de rac-10a avec l'acétate de vinyle

Substrat 10 mg, 10 mg LAK, 10 µL acétate de vinyle /1mL solvant après 20 h

Compte tenu du résultat insatisfaisant pour l'acylation par LAK du *rac*-10a (E < 200), l'acylation enzymatique du *rac*-10a-c a été testée avec butyrate de vinyle dans le solvant précédemment sélectionné. Tandis que la sélectivité pour la transformation enzymatique du *rac*-10a a été renforcée (E > 200, c = 28% après 19 h), la pureté énantiomérique pour les produits de résolution du *rac*-10b,c était comparativement plus faible à celle observée avec l'acétate de vinyle comme donneur d'acyle.

Comme toutes les réactions enzymatiques donnent de bonnes, mais pas d'excellentes énantiosélectivités, deux autres protocoles ont été réalisées pour la synthèse des produits de réaction (S)-10a-c et (R)-11a-c hautement enrichis.

Alors que les réactions ont été arrêtées à conversions inférieures pour les (R)-**11a-c** énantiopurs (tableau 3, entrées 1-3), pour les (S)-**10a-c** énantiopurs les réactions ont été arrêtées à conversions plus élevées que l'optimum théorique de 50 % (tableau 3, entrées de 4-6).

					~	
Entrée	Substrat	Donneur d'acyle	Temps (h)	c (%)	$ee_s(\%)$	ee _p (%)
1	<i>rac</i> -10a	butyrate de vinyle	19	28	39	99
2	<i>rac</i> -10b	acétate de vinyle	22	20	25	99
3	<i>rac</i> -10c	acétate de vinyle	21	28	39	99
4	<i>rac</i> -10a	butyrate de vinyle	70	55	99	80
5	rac-10b	acétate de vinyle	100	59	99	70
6	<i>rac</i> -10c	acétate de vinyle	82	54	99	83

Tableau 3. Les conditions optimales pour la résolution des alcools racémiques rac-10a-c

10 mg substrat, 10 mg LAK, 10 µL ester de vinyle/ 1mL n-hexane

4.1.2.2. L'hydrolyse enzymatique du 3-chloro-1-arylpropyl acétates et butyrate

Les lipases conservent généralement leur préférence énantiomerique dans l'hydrolyse ou l'alcoolyse. Par conséquent, leurs réactions devraient entraîner des formes énantiomères opposés des composés enrichis de 3-chloro-1-aryl propanols **10a-c**, respectivement de 3-chloro-1-arylpropyl acétates ou butyrate **11a-c** comparativement à celles que l'on trouve dans la résolution cinétique par l'acylation. L'hydrolyse et l'alcoolyse des esters correspondants de racémiques 3-chloro-1-arylpropyl acétates et butyrate *rac*-**11a-c** ont été également examinés.

En raison de leur faible hydrosolubilité, l'alcoolyse enzymatique de *rac*-**11a-c** a d'abord été testé. La même vaste sélection des hydrolases commerciales que celles utilisées pour l'acylation enzymatique a été utilisée pour l'alcoolyse à l'échelle analytique des esters racémiques *rac*-**11a-c**.

Des expériences ont d'abord été réalisées dans le méthanol, l'éthanol, le propanol ou le *n*butanol, suivies par des expériences en utilisant les mêmes enzymes dans tous les solvants testés pour l'estérification enzymatique, 5 équivalents d'alcool étant ajoutés au mélange réactionnel. Etant donné que l'alcoolyse enzymatique fut inefficace dans tous les cas (les rendements $\leq 5\%$ après 5 jours, rapport substrat-enzyme 1:1), l'hydrolyse enzymatique de *rac* **11a-c** a été étudiée.

Lorsque les mêmes enzymes ont été testées (rapport substrat-enzyme 1:1), il a été constaté que seulement l'estérase de foie de porc (PLE) et la lipase de *Candida rugosa* (CRL) ont montré une forte activité enzymatique envers tous les *rac*-**11a-c**. Des expériences ont été menées en eau distillée, en tampon phosphate ou Tris (pH 6,5, 7, 7,5 ou 8, tous à 20 mM). Les échantillons ont été prélevés toutes les 30 minutes et analysés via l'HPLC et le GC. Dans tous les cas, l'hydrolyse complète et non-stéréosélective de *rac*-**11a-c** survient en 2-5 heures.

Afin de synthétiser (R)-10a-c, le (R)-11a-c obtenu par l'acylation enzymatique énantiosélective de *rac*-10a-c a été soumis à une hydrolyse enzymatique (Schéma 32b) dans les mêmes conditions que celles décrites dans le paragraphe précédent. Dans le cas de dérivé fluoré et iodé, la racémisation partielle des alcools produits a été observée.

Le niveau de racémisation est fortement dépendant du temps de réaction, du type d'enzyme utilisée, du tampon et du pH. Le plus haut degré de racémisation a été observé lorsque l'eau a été utilisée comme milieu réactionnel. Cela peut s'expliquer par la forte baisse du pH pendant la réaction, déterminée par l'accumulation de l'acide acétique ou butanoïque comme un produit de l'hydrolyse enzymatique. Afin d'éviter un contact prolongé de l'alcool formé avec l'eau du milieu réactionnel, le temps de réaction a été écourté en utilisant un rapport enzyme/substrat de 2:1.

Les conditions optimales pour l'hydrolyse enzymatique de (R)-11a-c sont présentées dans le tableau 4. Lorsque CRL a été utilisée comme biocatalyseur et le tampon phosphate (pH 8, 20 mM) comme milieu réactionnel pour l'hydrolyse complète de (R)-11a-c (tableau 4), une perte de la valeur d'ee a été observée pour les produits (R)-10a-b.

Entrée	Substrat	ee_{s} (%)	Temps (h)	Produit	ee_{p} (%)
1	(<i>R</i>)-11a	99	1,5	(<i>R</i>)-10a	98
2	(<i>R</i>)-11b	99	5	(<i>R</i>)-10b	97
3	(<i>R</i>)-11c	99	5	(<i>R</i>)-10c	99

10 mg substrat.	20 mg CRL,	1mL tampon	phosphate,	pH 8
0		1	1 1 /	

4.1.2.3. Synthèse à l'échelle préparative de (S)- et (R)-3-chloro-1-aryl propanols

Suivant la séquence représentée dans le schéma 33a et b, la synthèse préparative de (S)et (R)-10a-c a été ensuite effectuée (tableau 5). Les dilutions, le rapport substrat : biocatalyseur et les conditions de réaction sont les mêmes que dans le cas des réactions à l'échelle analytique. Afin d'obtenir les (R)-11a-c énantiopurs, les réactions enzymatiques ont été arrêtées à des conversions basses (30-45%). Pour les (S)-10a-c énantiopurs, les réactions ont été arrêtées à des conversions élevées (60-75%) par la filtration de l'enzyme. Dans les deux cas, la composition énantiomérique des homologues de réaction a été surveillée par GC et HPLC pour arrêter la réaction à des conversions et des excès énantiomériques de (R)-11a-c et de (S)-10a-c proches de celles trouvées dans les procédures à l'échelle analytique. Après que l'enzyme ait été filtrée hors du mélange réactionnel, les solvants sont éliminés sous vide à température ambiante.

	(<i>R</i>)-11a-c		(<i>R</i>)-10a-c			(<i>S</i>)-10a-c			
Composé	Rendement	ee	$\left[\alpha\right]_{D}^{25}$	Rendement	ee	$\left[\alpha\right]_{D}^{25}$	Rendement	ee	$\left[\alpha\right]_{D}^{25}$
	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	
а	26	99	+59	24	98	+20	38	99	-22
b	20	99	+52	18	97	+9	34	99	-10
c	25	99	+60	23	99	+21	42	99	-24

Tableau 5. Rendement, excès énantiomerique et pouvoir rotatoire de composés isolés

Il a été important d'éviter un échauffement de la solution lors de la distillation car (S)- et (R)-10a-b affichaient une instabilité thermique, ce qui a conduit à une racémisation. Par ailleurs, le même effet a été observé en présence de solvants polaires protiques, tels que le méthanol, l'éthanol, des acides organiques ou des amines dans la solution contenant les produits énantiopurs, ou par un temps de contact plus long avec le gel de silice. Pour cette raison, la séparation préparative des homologues de réaction a été réalisée avec la chromatographie sous vide, en utilisant une quantité minimale de gel de silice. Après que le (R)-11a-c avait été élué avec du chlorure de méthylène, la colonne chromatographique a été lavée avec de l'acétone afin de récupérer rapidement le (S)-10a-c.

L'hydrolyse enzymatique à l'échelle préparative de (R)-11a-c a été effectuée également dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les réactions à l'échelle analytique. Après que l'hydrolyse des esters ait été complète, le mélange réactionnel a été extrait avec du chlorure de méthylène. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, suivie par l'évaporation du solvant à température ambiante. Les (R)-10a-c ont été purifiées en utilisant la procédure décrite ci-dessus. Les énantiomères résiduelles formés dans les acylations enzymatiques de basse et de haute conversion ont été utilisés pour récupérer les matériaux racémiques de départ, les *rac*-10a-c. Tout d'abord, les (R)-11a-c de la réaction de conversion élevée étaient hydrolysés par voie enzymatique dans les (R)-10a-c. Ces composés ont été mélangés avec les (S)-10a-c formés dans l'acylation enzymatique de conversion basse. En conséquence de leur énantiostabilité thermique, après le reflux des mélanges dans le toluène, la racémisation complète s'est produite dans les 3 à 4 h pour 10a,b et 48 h pour 10c. Le taux de récupération pour tous les composés a été d'environ 90%.

4.1.3. Attribution de la configuration absolue de (S)- et (R)-3-chloro-1-aryl propanols

La configuration absolue de dérivés énantiomériquement enrichis de 3-chloro-1-aryl propanols (+)-**10a-c** et (-)-**10a-c** a été attribuée par des mesures de dichroïsme circulaire vibrationnel (VCD), combinées à des calculs de chimie quantique au niveau de la théorie DFT. Le VCD, défini comme l'absorption différentielle du rayonnement infrarouge circulaire polarisé de gauche et de droite lors de l'excitation vibrationnelle des molécules chirales est aujourd'hui considéré comme une technique bien établie et extrêmement fiable pour la détermination de la configuration absolue et la conformation des molécules de petite à moyenne taille dans les solutions²³¹.

Les spectres VCD dans CDCl₃ de (-)- et (+)-10a-c, avec une configuration absolue inconnue, sont présentés dans la figure 6 (en haut) en comparaison avec les spectres VCD simulés de leurs énantiomères (R) (en bas). Les bandes VCD des vibrations du cycle aromatique à ~ 1600 cm⁻¹ ont été les plus intenses dans le cas des dérivés fluorés de (+)- et (-)-10a, alors que seulement une bande très faible a été observée pour le (+)- et (-)-10c, ne portant aucun substituant sur le groupement phényle. Cela montre que dans ce dernier cas, les mêmes substituates situés loin du centre stéréogénique ont une influence sur le spectre, et le couplage des vibrations du cycle aromatique avec les vibrations des liaisons placées autour du centre stéréogénique ne peut être négligé. Comme les spectres VCD, de telles molécules chirales peuvent être fortement dépendents de l'orientation relative du cycle aromatique, une analyse très minutieuse de la conformation a été nécessaire et aucune simplification de structure ne pourrait être faite pour la modélisation moléculaire.

Comme les composés étudiés sont des molécules très flexibles, le calcul de leurs spectres VCD théoriques a été précédé par une analyse systématique de conformation, les énantiomères R de **10a-c** étant choisis pour les calculs de chimie quantique. Un total de 25 à 27 conformères ont été trouvés pour chaque composé, dont ~ 9 avait une population estimée à plus de 1%.

²³¹ (a) Freedman T. B., Cao X., Dukor R. K., Nafie L. A. *Chirality* **2003**, *15*, 743-758; (b) Stephens P. J., Devlin F. J., Pan J. J. *Chirality* **2008**, *20*, 643-663.



Figure 6. Spectres VCD de composés (-)-10a et (+)-10a, (-)-10b et (+)-10b et (-)-10c et (+)-10c mesurés dans CDCl₃ (en haut) en comparaison avec le spectre VCD simulé de (R)-10a, (R)-10b et (R)-10c (en bas), obtenus comme une somme pondérée de la population des spectres calculés pour les conformères individuels. Les bandes correspondantes sont étiquetées avec des numéros identiques.

Les spectres VCD simulés de (R)-10a-c dans la figure 6 ont été obtenus comme une somme pondérée de population des spectres VCD calculés de leurs conformères individuels avec des populations de plus de 1%, les contributions des autres, avec une énergie plus haute étant négligées (pour les détails de calcul, voir les mesures spectroscopiques et les calculs VCD de chimie quantique).

Les spectres VCD d'énantiomères sont de signe opposé, et en général il y a un très bon accord entre les spectres mesurés de l'(+)- énantiomères et les spectres calculés des énantiomères (R) des mêmes composés, autant en termes de positions, que des signes des bandes VCD, les paires de bandes de vibration étant étiquetés avec des numéros correspondants (figure 6). Il y a une caractéristique spectrale commune de (+)-**10a-c** montrant un motif de bande +/-/+ autour de 1300 cm⁻¹ et une bande positive à ~ 1200 cm⁻¹, très bien reproduite par les calculs de (R)-**10a-c**, suggérant que ces composés appartiennent à la même série stéréochimique.

La comparaison des spectres VCD mesurés et calculés et les considérations présentées cidessus permettent l'attribution sans équivoque des configurations absolues des (+)-10a-c comme (R) et de (-)-10a-c comme (S).

4.1.4. Conclusions

Nous avons obtenu deux nouveaux composés tant de forme racémique que énantiopurs. Le travail ci-dessus présente l'utilisation du processus de résolution cinétique enzymatique pour obtenir les deux énantiomères du 3-chloro-1-aryl propanols dans une forme énantiopure. Les alcools (*S*)- ont été synthétisés par l'acylation stéréosélective des alcools racémiques catalysée

par LAK, en présence d'acétate ou butyrate de vinyle, et les alcools (R)- ont été synthétisés par l'hydrolyse enzymatique catalysée par CRL des esters (R)- correspondants en présence de tampon phosphate pH 8. Les deux processus fournissent une bonne stéréosélectivité, mais un rendement moyen pour le composé isolé pur. La configuration absolue des alcools synthétisés a été attribuée par des mesures de dichroïsme circulaire vibrationnel.

4.2. Synthèse et résolution enzymatique de 2-hydroxyméthyl thiazoles

Les 2-hydroxméthyl-thiazole-4-carboxylates sont des sous-unités communes de nombreux produits pharmaceutique et de dérivés azolés naturels, principalement quelques uns de la famille de (cyclo)peptides tels que les bien connus tubulysins, hetochlorins et la famille de thiopepetides antibiotiques, illustrée par bistatramide C et GE37468A. Ceux-ci présentent un large éventail de propriétés biologiques très intéressantes, y compris les activités cytotoxiques, l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes (activité antibiotique) et inhibiteurs de la résistance aux médicaments²³².

4.2.1. Synthèse chimique de 2-hydroxyméthyl thiazoles racemiques

Nous avons utilisé deux méthodes pour la synthèse de tert-butyl-2-(1-hydroxyméthyl) thiazole-4-carboxylate (*rac*-15a-j) et de 4-bromo-2-(1-hydroxyméthyl) thiazole (*rac*-19a-e).

La première route de synthèse utilisée vers la synthèse de alcools thiazoliques racémiques *rac*-15 et *rac*-19 est basée sur l'attaque électrophile des aldéhydes appropriés sur le réactif Grignard, généré par l'ester *tert*-butylique de 2-bromothiazole-4-carboxylate (13) et de 2,4-dibromothiazole grâce à une réaction d'échange halogène-métal à l'aide de la *i*PrMgCl·LiCl (réactif de Knöchel). La deuxième voie de synthèse employée est basée sur l'addition nucléophile d'organométalliques, y compris des réactifs de Grignard disponibles dans le commerce, à l'intermédiaire 2-formyl thiazole-4-carboxylate (14) et 4-bromo (20) préparé par l'application de la première voie de synthèse décrite ci-dessus, à l'aide de *N*-formylmorpholine comme électrophile. L'ester *tert*-butylique de 2-bromothiazole-4-carboxylate a été synthétisé par une méthode connue à partir de l'ester éthylique de l'acide 3-bromo-2-oxo-propionique (12) en réaction de trois étapes. Le 2, 4-dibromothiazole est disponible sur le marché (schéma 33).

Une gamme large d'alcools thiazoliques racémiques pourrait être ensuite préparée en utilisant les deux voies de synthèse avec de bons rendements. Les acétates *rac*-16a-i et *rac*-21a-e, les propionates de *rac*-17c-e,g-i et *rac*-22a-e et les butanoates *rac*-18c-e,g-i et *rac*-23a-e correspondants ont été obtenus par l'acylation chimique des hétéroaryl alcools *rac*-15a-i et *rac*-19a-e avec le chlorure d'acétyle, l'anhydride propionique ou butyrique, en présence de pyridine (schéma 34).

²³² (a) Deng S., Taunton J. Org. Lett. 2005, 7, 299-301; (b) Bagley M. C., Dale J. W., Merritt E. A., Xiong X. Chem. Rev. 2005, 105, 685-714;
(c) Wipf P., Chem. Rev. 1995, 95, 2115-2134.



Schéma 33. La synthèse chimique (a) de tert-butyl 2-(1-hydroxyméthyl) thiazole-4-carboxylates et (b) de 4-bromo-2-(1-hydroxyméthyl) thiazoles



R¹= *t*BuOCO, Br

Schéma 34. Acylation chimique de tert-butyl 2-(1-hydroxyméthyl) thiazole-4-carboxylates et 4-bromo-2 (1-hydroxyméthyl) thiazoles

4.2.2. Résolution cinétique enzymatique de 2-hydroxyméthyl thiazoles

Avant de commencer la résolution enzymatique, la séparation chromatographique des alcools et leurs dérivés a été effectuée, pour identifier les temps de rétention spécifique pour tous les énantiomères (voir la partie expérimentale section 6.2.3).

4.2.2.1. Réaction d'acylation enzymatique de 2-hydroxyméthyl thiazoles

Afin d'obtenir des produits d'acylation énantiomériquement purs, différentes lipases ont été sélectionnées pour les réactions d'acylation à l'échelle analytique dans l'acétate de vinyle.

Pour l'acylation sélective de *rac*-15a plusieurs enzymes ont été testées : les lipases A et B de *Candida antarctica* (CaL A and CaL B), la lipase de *Candida rugosa* (CRL), la lipase de *Candida cylindracea* (CCL), la lipase de *Pseudomonas cepacia* (LPS), la lipase de *Pseudomonas fluorescens* (LAK), l'estérase du foie de porc (PLE), l'aminoacylase I du rein de porc, l'esterase de *Rhizopus oryzae*, la lipase de pancréas de porc, la pénicilline G-amidase, les protéases 2A d'*Aspergillus oryzae*, la papaïne, la levure de boulanger, la lipase F de *Rhyzopus oryzae*, la protéase PS d'*Aspergillus melleus*, parmi lesquelles seulement CaL A, LAK et CaL B ont montré de bons résultats dans l'acétate de vinyle (tableau 6).

Tableau 6. L'activité et de la sélectivité d'enzymes qui ont montré de bons résultats dans *l'acétate de vinyle*

Entrée	Enzyme	Temps	ee_{s} (%)	$ee_p(\%)$	c (%)	Ε
		(h)				
1	CaL A	26	53,6	90,5	37,2	34
2	LAK	14	56,7	>99	36,4	>> 200
3	CaL B	14	>99	>99	50,0	>> 200
-	10	1 + + 10	1 1	r // / 1	· 1	

10 mg substrat, 10 mg enzyme, 1mL acétate de vinyle

L'acylation du rac-15a avec l'acétate de vinyle a été tout d'abord testée en présence de Cal B dans plusieurs solvants polaires et apolaires. Le meilleur résultat a été obtenu dans MTBE, mais aussi le résultat dans DIPE et acétonitrile ne peut pas être négligé (tableau 7).

Tableau 7. L'influence du solvant sur l'acylation sélective de rac-15a catalysé par CaL B en présence de *l'acétate de vinvle*

Entrée	Solvant	Temps (h)	ee_{s} (%)	ee _p (%)	c (%)	Ε
1	acétate de vinyle	1,5	71,1	>99	41,8	>> 200
2	chloroform	1,5	22,0	>99	18,2	>200
3	DIPE	1,5	84,8	>99	46,1	>> 200
4	acétonitrile	1,5	55,6	>99	35,9	> 200
5	MTBE	1,5	96,8	>99	49,4	>> 200
6	MTBE	2	>99	>99	50,0	>> 200

10mg substrat, 10 mg CaL B, 10µL acétate de vinyle, 1mL solvant organique

L'acylation à l'échelle analytique des autres alcools (rac-15b-j) a été effectuée dans la même manière que pour l'alcool rac-15a. Les mêmes enzymes et solvants ont été testés, aussi que différent donneurs d'acyle. Les autres donneurs d'acyle utilisés ont été le propionate et le butyrate de vinyle. Dans certains cas nous avons trouvé des meilleurs résultats qu'en utilisant l'acétate de vinyle, par exemple l'acylation de *rac*-15d (tableau 8).

 Tableau 8. L'influence de donneur d'acyle sur l'acylation sélective de rac-15d catalysé par CaL

 A dans DIPE

Entrée	Donneur d'acyle	Temps	ees	eep	с	E
		(h)	(%)	(%)	(%)	
1	acétate de vinyle	22	28	86	24,5	17
2	propionate de vinyle	4	34	>99	25,5	>200
3	butyrate de vinyle	4	34	>99	25,5	>200
	10 mg substrat 10 mg Ca	LA 10uLd	a donnai	ir d'act	ila 1mI	DIDE

10 mg substrat, 10 mg CaL A, 10µL de donneur d'acyle, 1mL DIPE

Après que toutes les acylations à l'échelle analytique ont été effectuées pour tous les alcools, les conditions optimales pour chaque réaction ont été sélectionnées (tableau 9).

Substrat	Conditions	ee_p	ee_s	Temps	Conversion	E
1.5		(70)	(70)	(11)	(70)	>> 200
<i>rac</i> -15a	CaL B, MIBE, acetate de	>99	>99	2	50,0	>>200
	vinyle					
<i>rac</i> -15b	Aucune activité					
<i>rac</i> -15c	CaL A, DIPE, acétate de	99	17	36	14,7	>200
	vinyle					
<i>rac</i> -15d	CaL A, DIPE, butyrate de	99	34	4	25,6	>200
	vinyle				,	
rac-15e	CaL A,	94	25	22	21,0	41
	DIPE, acétate de vinyle					
rac-15f	CaL A,	93	26	24	21,9	36
	DIPE, acétate de vinyle					
rac-15g	CaL A, DIPE bonne activité,	mais n	on-séle	ctive		
rac-15h	CaL B, DIPE/MTBE	98	72	18	42,4	>200
	acétate de vinyle				,	
rac-15i	CaL A, acétate de vinyle	80	21	18	20,8	11
rac-15j	L'acylation enzymatique n'a	pas con	nmence	ée avec no	s enzymes	•
rac-19a	CaL B. DIPE, butvrate de	99	84	2	45.9	>200
	vinyle					
rac-19b	CaL A a montré une faible ac	ctivité,	mais no	n sélectiv	e	1
<i>rac</i> -19c	CaL A a été active, mais non	sélecti	ve			
<i>rac</i> -19d	CaL A, DIPE,	83	58	12	41,1	19
	acétate de vinyle				,	
<i>rac</i> -19e	CaL A, acétate de vinyle	47	99	12	67,8	13

 Tableau 9. Les conditions optimales pour l'acylation enzymatique de rac-15a-j et rac-19a-e

4.2.2.2. L'hydrolyse/l'alcoolyse enzymatique de 2-hydroxyméthyl thiazoles

Pour l'hydrolyse ou l'alcoolyse des esters (*rac*-16a-j, *rac*-17c-e, *g-i*, *rac*-18c-e, g-i, *rac*-21, 22, 23a-e) nous avons utilisé les mêmes enzymes que dans l'acylation enzymatique, et nous avons observé que seulement CaL A, CaL B, PLE et CRL montrent des bons résultats. Aussi que dans le cas d'acylation, différents solvants, polaires et apolaires, ont été testés, et les meilleurs résultats ont été obtenus avec DIPE et MTBE.

Il a été également observé que les réactions d'hydrolyse montrent meilleurs résultats si elles sont effectuées dans un mélange de tampon phosphate pH 7,4 : DIPE 1 : 1 ou 2:1 (v/v).

Les conditions optimales pour les réactions d'hydrolyse ou d'alcoolyse enzymatique des esters sont présentées dans tableau 10.

4.2.2.3. Synthèse à l'échelle préparative des alcools thiazoliques et leurs dérives

Pour la synthèse stéréosélective à l'échelle préparative des alcools thiazoliques et leurs dérivés certaines expériences additionnelles ont été exécutées, parce que dans certains cas la réaction enzymatique a eu une faible stéréosélectivité.

Tableau 10. Conditions optimales pour l'hydrolyse /l'alcoolyse des esters (rac-16a-j, rac-17c-e, g-i,
rac-18c-e, g-i, rac-21, 22, 23a-e)

Substrat	Conditions	eep	ees	Temps	Conversion	E
		(%)	(%)	h	(%)	
<i>rac</i> -16a	CaL B, DIPE 10eq. MeOH	>99	>99	8	50,0	>>200
<i>rac</i> -18b	CaL B, DIPE 10eq. MeOH	99	99	48	50,0	>>200
<i>rac</i> -16c	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	95	99	18	51,1	190
<i>rac</i> -16d	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	88	26	22	22,8	20
<i>rac</i> -17e	CaL A, DIPE 10 eq. MeOH	72	25	48	25,8	8
rac-16f	PLE, DIPE dans tampon phosphate pH aucune sélectivité	7,4 1:1	montre	e une certa	ine activité ma	ais
<i>rac</i> -16g	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	58	12	12	17,1	4
<i>rac</i> -16h	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	84	88	2	51,1	33
<i>rac</i> -16i	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	81	38	2	31,9	14
rac-16j	L'hydrolyse ou l'alcoolyse n'ont pas co	ommen	cées av	ec nos enz	ymes	
<i>rac</i> -23a	CaL B, 10 eq. MeOH,	97	99	2	50,5	>200
<i>rac</i> -23b	CRL, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:2	99	38	57	27,7	>200
rac-22c	CRL, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:2	99	35	48	26,1	>200
<i>rac</i> -21d	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	40	80	2	66,7	6
<i>rac</i> -23e	CRL, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:2	76	21	22	21,9	9

Alors que les réactions ont été arrêtées à conversions basses pour enrichir l'excès énantiomérique d'ester (R) (tableau 11, entrées 1-6), pour enrichir l'excès énantiomérique de l'alcool (S) les réactions ont été arrêtées à des conversions plus élevées que l'optimum théorique de 50% (tableau 11, entrées 7-12). La même chose a été appliquée à une réaction d'hydrolyse, mais dans cette réaction de conversion basse nous avons obtenu l'alcool (R), et dans les réactions de conversion élevées, nous avons obtenu les esters (S) (tableau 11, entrées 13-14).

Pour les expériences à l'échelle préparative, les dilutions, le rapport biocatalyseur : substrat et les conditions de réaction sont les mêmes que dans le cas des réactions à l'échelle analytique. Dans les cas où l'excès énantiomérique de l'alcool a été très faible, les deux expériences d'acylation décrites ci-dessus ont été utilisées. Afin d'obtenir l'ester (R) avec un excès énantiomérique élevé, les réactions enzymatiques ont été arrêtées à une basse conversion (14 à 41%). Pour obtenir les alcools (S) avec un excès énantiomérique haut, les réactions ont été arrêtées à des conversions élevées (50-56%) par filtration de l'enzyme.

Tableau 11. *Conditions optimales pour la synthèse de quelques alcoolés thiazoliques par l'acylation ou l'hydrolyse*

Entrée	Composé	Donneur d'acyle/ Nucleophile	Conversion	ees	eep
			(%)	(%)	(%)

1	<i>rac</i> -15c	acétate de vinyle	14,7	17	99
2	<i>rac</i> -15d	butyrate de vinyle	25,6	34	99
3	<i>rac</i> -15f	acétate de vinyle	21,8	26	93
4	<i>rac</i> -15i	acétate de vinyle	20,8	21	80
5	<i>rac</i> -19a	butyrate de vinyle	45,9	84	99
6	<i>rac</i> -19d	acétate de vinyle	41,1	58	83
7	<i>rac</i> -15c	acétate de vinyle	53,6	>99	86
8	<i>rac</i> -15d	butyrate de vinyle	35,8	44	79
9	<i>rac</i> -15f	acétate de vinyle	55,7	93	74
10	<i>rac</i> -15i	acétate de vinyle	54,1	80	68
11	<i>rac</i> -19a	butyrate de vinyle	50,1	92	90
12	<i>rac</i> -19d	acétate de vinyle	51,4	74	70
13	<i>rac</i> -22c	DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:2	26,1	35	99
14	<i>rac</i> -22c	DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:2	49,3	72	74

Dans les deux cas, la composition énantiomérique de ses homologues de réaction a été surveillée par l'HPLC. Après l'enzyme a été filtrée, les solvants sont éliminés sous vide et purifiés par chromatographie sur colonne en utilisant le mélange *n*-hexane:AcOEt 9:1 comme solvant.

L'hydrolyse enzymatique à l'échelle préparative de *rac*-16a-i, *rac*-17,18c-e, g-i et *rac*-21, 22, 23a-e a également été effectuée sous les mêmes conditions que celles utilisées pour les réactions à l'échelle analytique. Seulement dans certains cas où l'excès énantiomérique de l'alcool était trop faible, les réactions ont été arrêtées à la conversion plus faible que dans les réactions d'échelle analytique afin d'obtenir les alcools (R) avec un excès énantiomérique élevé (tableau 12). Après l'arrêt de la réaction d'hydrolyse, le mélange réactionnel a été extrait avec du chlorure de méthylène. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, suivie par l'évaporation du solvant à température ambiante et la purification des composants de la réaction par chromatographie sur colonne en utilisant comme solvant *n*-hexane:AcOEt 9:1.

Les excès énantiomériques, le rendement et le pouvoir rotatoire de chaque alcool et de son dérivé de l'expérience à l'échelle préparative sont présentés dans le tableau 13.

4.2.3. Attribution de la configuration absolue de (*S*)- ou (*R*)-2-hydroxyméthyl thiazoles

La configuration absolue de dérivés énantiomériquement enrichis de 2-hydroxyméthyl thiazoles a été attribuée par l'analyse des spectres ¹H NMR des dérives de Mosher d'alcools thiazoliques.

Entrée	Composé	Nucleophile	Conversion	ees	eep				
			(%)	(%)	(%)				
1	<i>rac</i> -1 6d	DIPE : tampon phosphate pH	22,8	26	88				
		7,4 1:1							

 Tableau 12. Conditions optimales pour l'hydrolyse préparative de rac 6d, 13a and 11d

2	<i>rac</i> -1 6d	DIPE : tampon phosphate pH	13,2	15	99
		7,4 1:1			
3	<i>rac</i> -23a	MeOH	50,5	99	97
4	<i>rac</i> -23a	MeOH	48,9	95	99
5	<i>rac</i> -21d	DIPE : tampon phosphate pH	66,7	80	40
		7,4 1:1			
6	<i>rac</i> -21d	DIPE : tampon phosphate pH	47,6	75	68
		7,4 1:1			

Tableau 13. Excès énantiomériques, rendement et pouvoir rotatoire pour l'acylation etl'hydrolyse/l'alcoolyse à l'échelle préparative

Composé	ee	Rendement	$\left[\alpha_{\rm D}\right]^{25}$	Composé	ee	Rendement	$\left[\alpha_{\rm D}\right]^{25}$
	(%)	(%)			(%)	(%)	
(S)-15a	99	42,5	-24	(S) -16a	99	45,8	-33
(<i>R</i>)-15a	99	26,2	+24	(<i>R</i>)-16a	97	35,8	+32
(<i>R</i>)-15b	94	45,3	+17	(S) -16b	99	42,7	-18
(S)-15c	>99	32,8	-14	(<i>R</i>)-16c	86	43,3	+29
(<i>R</i>)-15c	99	33,7	+14	(S) -16d	26	32,8	-5
(S)-15d	44	45,7	-17	(<i>R</i>)-16e	94	20,2	-17
(<i>R</i>)-15d	99	29,5	+38	(<i>R</i>)-16f	74	39,8	+6
(S)-15e	25	42,8	+6	(S) -16h	84	46,5	-69
(<i>R</i>)-15e	72	10,8	-16	(<i>R</i>)-16h	98	41,9	+80
(S)-15f	93	43,5	-4	(S) -16i	38	21,3	-17
(<i>S</i>)-15h	72	46,3	-12	(<i>R</i>)-16i	80	22,9	+35
(<i>R</i>)-15h	88	47,8	+15	(S)-17e	25	43,8	+2
(S)-15i	80	26,7	-20	(S) -18c	99	44,4	-27
(<i>R</i>)-15i	80	28,1	+20	(<i>R</i>)-18d	99	33,5	+11
(S)-19a	92	26,6	-21	(S)-21d	80	34,3	-14
(<i>R</i>)-19a	99	43,8	+21	(<i>R</i>)-21d	83	42,0	+14
(<i>R</i>)-19b	99	20,3	+64	(<i>R</i>)-21e	47	42,8	+9
(<i>R</i>)-19c	99	15,5	+35	(S)-22c	72	16,1	-49
(S)-19d	74	34,5	-3	(S) -23a	99	49,1	-32
(<i>R</i>)-19d	68	37,9	+2	(R) -23a	99	49,3	+32
(<i>S</i>)-19e	99	24,3	-21	(S) -23b	38	33,3	-6
(<i>R</i>)-19e	63	10,3	+14	(S)-23e	21	42,8	-6

Selon la règle empirique de Kazlauskas¹⁷² pour prédire l'énantiomère qui réagit plus rapidement lors de la résolution des alcools secondaires chiraux, les configurations absolues des produits obtenus par la résolution cinétique catalysée par la lipase peuvent être attribuées²³³.

²³³ Jing Q., Kazlauskas R. J. Chirality **2008**, 20, 724-735.

Toutefois, quelques exceptions à cette règle ont été rapportées jusqu'à présent²³⁴. Par conséquent, la configuration absolue de nouveaux alcools énantiopurs a été déterminée par une étude détaillée des spectres ¹H RMN dans le cas des dérivés de Mosher de **15a**. La configuration absolue du centre stéréogénique de 15a a été déterminée par l'application de la méthode avancée de Mosher²³⁵ pour les esters 24 et 25 qui ont été obtenus à partir de l'alcool secondaire énantiopur 15a par l'acylation avec (S)-MTPA-Cl ou (R)-MTPA-Cl en présence de DMAP (figure 7). La comparaison du spectre ¹H RMN des esters 24 et 25 a indiqué que le centre stéréogénique résolu d'alcool énantiopur 15a de la réaction d'acylation est (S) (figure 7). Les données structurelles²³⁶ précédentes suggèrent que la conformation la plus plausible du fragment (S)-MTPA est celle présentée dans la Figure 7. Si oui, dans le cas de (R)-MTPA-(S)-15a, il y a une répulsion stérique entre le groupement hétéroaryle de 15a et le groupement phényle de la contrepartie MTPA. En revanche, dans le cas de (S)-MTPA-(S)-15a, les groupes hétéroaryle et phényle ne sont pas proximaux. Donc, basé sur la sélectivité observée de l'estérification, les signaux ¹H-NMR des deux diastéréoisomères, (S)-MTPA-(S)-15a et (R)-MTPA-(S)-15a, pourraient être attribués sans ambiguïté comme suit : les signaux $\delta = 1,73-1,75$ ppm et $\delta = 8,01$ ppm appartenaient aux groupes -CH₃ et $-{}^{5}$ CH, respectivement dans l'environnement de (S)-MTPA-(S)-15a, alors que le signal à $\delta = 1,80-1,83$ ppm et $\delta = 7,95$ ppm appartenait à le diastéréoisomère (R)-MTPA-(S)-15a (figures 8 et 9). La preuve est également fournie par l'effet diamagnétique du groupe phényle sur les groupes proximaux. Ainsi que dans le cas de (S)-MTPA-(S)-15a le fort effet diamagnétique du noyau phényle forcent les protons -CH₃ proximaux de résonner vers les champs faibles (figure 7a). En effet, les protons -CH₃ sont plus blindés, $\delta CH_3 = 1,73-1,75$ ppm, que les protons -CH₃ de (*R*)-MTPA-(S)-15a ($\delta CH_3 = 1,80-1,83$ ppm) où la distance entre le phényle et le groupe méthyle est plus élevée (Figure 7b). Les protons méthoxy de la (S)-MTPA-(S)-15a ont également été trouvés d'être plus blindés, $\delta OCH_3 = 3,56$ ppm, par comparaison avec leurs analogues dans (*R*)-MTPA-(*S*)-15a, δ OCH₃ = 3,58 ppm. Ceci est une conséquence de l'effet diamagnétique de l'anneau hétéroaryle proximal (Figure 8). Cependant, dans ce cas l'effet diamagnétique de la portion hétéroaryle est plus faible, comme illustré par la différence entre les valeurs du déplacement chimique, $\Delta\delta CH_3 = 0.077$ ppm et $\Delta\delta$ $OCH_3 = 0.024$ ppm, en raison de la plus grande distance entre le groupe -OCH₃ et la portion hétéroaryle. Le proton de -⁵CH de l'anneau thiazolique s'avère moins blindé pour le (S)-MTPA-(S)-15a (δ CH = 8,013 ppm) que pour le (R)-MTPA-(S)- 15a (δ CH = 7,959 ppm). Ceci s'explique par l'effet diamagnétique de l'anneau hétéroaryle proximal (Figure 9). L'estérification de l'alcool énantiomériquement pur restant non-transformé au cours de la réaction d'acylation catalysé par CaL B avec le chlorure de (R)-MTPA, produise le diastéréoisomère à bas champ (S)-

^{234 (}a) Nagy V., Tőke E. R., Keong L. C., Szatzker G., Ibrahim D., Omar I. C.; Szakács G., Poppe L. J. Mol. Catal. B: Enzvm. 2006, 39, 141-148; (a) Nagy V., Toke E. K., Rong E. C., Szazker G., Ibrahin D., Ohla T. C., Szazker G., Foj
 (b) Bosch B., Meissner R., Berendes F., Rainhard K. US Patent; 2005; 0153404A1.
 ²³⁵ Ohtani I., Kusumi, T., Kashman Y., Kakisawa H. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4092-4096.

²³⁶ (a) Dale J. A., Mosher H. S. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 512- 519; (b) Sullivan G. R., Dale J. A., Mosher H. S. J. Org. Chem. 1973, 38, 2143; (c) Merckx E. M., Vanhoeck L., Lepoivre J. A., Alderweireld F. C., Van Der Veken B. J., Tollenaere J. P., Raymaekers L. A. Spectr: Int. J. 1983, 2, 30; (d) Doesburg H. M., Petit G. H., Merckx E. M. Acta Crystallogr. 1982, B38, 1181; (e) Oh S. S., Butler W. H., Koreeda M. J. Org. Chem. 1989, 54, 4499.

MTPA-(*S*)-**15a** (Figure 8 et 9), confirmant ainsi la configuration absolue (*S*) prévue par la règle empirique de Kazlauskas.



Figure 7. Dérive (S)- et (R)-MTPA de (S)-15a



Figure 8. Les signaux des protons de -CH₃ et -OCH₃ dans les spectres ¹H NMR de (R)-MTPA-(S)-**15a** et de (S)-MTPA-(S)-**15a**

Pour la configuration absolue des autres alcools secondaires obtenus à partir de la réaction d'acylation ou d'hydrolyse, la même méthode de Mosher comme pour l'alcool **15a** a été appliquée. Dans le cas des alcools obtenus à partir des réactions d'hydrolyse, l'effet diamagnétique du groupe phényle est observé dans le cas de diastéréoisomère (*R*)-MTPA-(*R*)-alcool. En conséquence, les protons proximaux au cycle phényle de ce diastéréoisomère résonneront à bas champ, en ce qui concerne les mêmes protons de la (*S*)-MTPA-(*R*)-alcool. Comme on peut constater pour l'alcool **15d**, où les déplacements chimiques du groupes -CH₂ dans le (*R*)-MTPA-(*R*)-**15d** sont observés à bas champ ($\delta = 1,192-1,213$ et $\delta = 2,045-2,057$) à l'égard de ceux dans le (*S*)-MTPA-(*R*)-**15d** où ils sont observées à haut champ ($\delta = 1,232-1,250$ et $\delta = 2,066-2,137$) (figure 10).



Figure 9. Les signaux de protons -⁵CH dans les spectres ¹H NMR de (R)-MTPA-(S)-**15a** et de (S)-MTPA-(S)-**15a**

A partir des spectres RMN et en utilisant le même raisonnement que dans le cas de l'alcool **15a** et les données expérimentales obtenues, nous avons établi le centre stéréogénique résolue des alcools. La règle empirique de Kazlauskas a été confirmée dans tous les cas étudiés.



Figure 10. Les signaux de protons $-CH_2$ et $-CH_3$ dans les spectres ¹HNMR de (R)-MTPA-(R)-15d et de (S)-MTPA-(R)-15d

4.3. Conclusions

Les travaux présentés ci-dessus décrivent l'utilisation de la résolution enzymatique cinétique pour la synthèse des deux énantiomères de plusieurs nouveaux alcools thiazoliques

secondaires et de leurs dérivés. Pour les réactions d'acylation enzymatique, nous avons utilisé la lipase CaL A ou CaL B dans différents solvants organiques et l'acétate ou butyrate de vinyle, pour obtenir l'énantiomère enrichi des alcools (*S*) et des esters (*R*). Pour l'hydrolyse enzymatique, nous avons utilisé PLE ou CRL en tampon phosphate pH 7,4 et DIPE en vue d'obtenir l'énantiomère enrichi de l'alcool (*R*) et de l'ester (*S*). Pour les réactions d'alcoolyse nous avons utilisé la lipase CaL A ou CaL B dans DIPE et avec du méthanol. Les réactions enzymatiques ont montré des sélectivités et des activités, bonnes à modérées. En utilisant l'acylation enzymatique nous avons obtenu le (*S*)-*tert*-butyl-2-(1-hydroxy-3-methylbutyl) thiazole-4-carboxylate, qui est un synthon pour la synthèse totale de l'Archazolid A, avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique. La configuration absolue des alcools synthétisés a été déterminée par l'analyse des spectres ¹HNMR de l'ester de Mosher des alcools obtenus et elle est en accord avec la règle empirique de Kazlauskas.

5. CONCLUSION GÉNÉRALE

Nous avons obtenu les acides L-2-amino-3-(5-aryl-furane-2-yl) propanoïques énantiopurs en utilisant deux biocatalyseurs avec la même énantiopréférence, acylase I et levure de boulanger, avec de bons rendements et bons excès énantiomériques.

Les deux énantiomères de 3-chloro-1-aryl propanols ont été obtenu dans une forme énantiopure en utilisant la résolution cinétique enzymatique. Les alcools (S)- ont été synthétisés par l'acylation stéréosélective des alcools racémiques catalysée par LAK en présence d'acétate ou butyrate de vinyle. Les alcools (R)- ont été synthétisés par l'hydrolyse enzymatique des esters (R)- correspondants, catalysée par CRL en présence de tampon phosphate pH 8. Les deux processus ont fourni de bonne stéréosélectivité, mais de moyen rendement pour les composés isolés purs.

Une gamme large de nouveaux alcools thiazoliques ont été synthétisés dans la forme racémique avec de bons rendements. Pour la synthèse des alcools thiazoliques énantiopurs nous avons utilisé l'acylation enzymatique des alcools racémiques et l'hydrolyse ou l'alcoolise des leurs dérives acylés. Toutes les réactions enzymatiques ont montré une sélectivité et une activité, bonne à modérée. La configuration absolue des alcools synthétisés a été déterminée par la méthode de Mosher et elle est en accord avec la règle empirique de Kazlauskas.

Nous avons aussi obtenu le (*S*)-*tert*-butyl-2-(1-hydroxy-3-methylbutyl) thiazole-4carboxylate, qui est un synthon pour la synthèse totale de l'Archazolid A, avec de bon rendement et excès énantiomérique.

6. PARTIE EXPERIMENTALE

Analytical methods

The ¹H- and ¹³C-NMR spectra were recorded on a Bruker Advance spectrometer operating at 300 MHz and 75MHz, respectively at 25°C. Chemical shifts (δ) are given as ppm relative to the residual solvent peak. Electron impact mass spectra (EI-MS) were taken on a LCQ Advantage spectrometer by ThermoFisher, operating at 1950-2050V or at 70eV. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyses were conducted with an Agilent 1200 instrument using an appropriate column (Astec Chirobiotic-Tag, Chiralpak IA, Chiralpak IB, Chiralpak IC, and Chiralpak OJ). Gas chromatography analyses were conducted with an Agilent 7890 A GC-system with an Astec-Chiral B-DM column (30 m \times 0.25 mm). For all chiral compounds, high resolution enantiomeric separation was performed. Thin Layer Chromatography (TLC) was carried out using Merck Kieselgel 60F₂₅₄ sheets. Spots were visualized either by UV or by treatment with 5% ethanolic phosphomolybdic acid solution and heating. Preparative chromatographic separations were performed using column chromatography on Merck Kieselgel 60 (63-200 µm). Melting points were determined by the hot plate method on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected. Optical rotations were determined on a Perkin-Elmer 201 polarimeter and on a Bellingham-Stanley ADP 220 polarimeter and $[\alpha]_D$ values are given in units of 10⁻¹ degcm²g⁻¹. Elemental analysis was collected on a Carlo Erba Elemental Analyzer, Model 1012. IR spectra were recorded in KBr pellets on a Perkin-Elmer FT-IR 1650 spectrometer, the wave numbers are given in cm⁻¹.

Reagents and solvents

All inorganic and organic reagents and solvents were products of Aldrich, Alfa-Aesar, Merck or Fluka and used as received. All solvents were purified and dried by standard methods as required. All air- or moisture-sensitive reactions were conducted under an atmosphere of dry argon or nitrogen. All solvents were of reagent grade, but anhydrous solvents were freshly distilled before use (CH₂Cl₂ was distilled from CaH₂, THF was distilled from benzophenone/Na). Deuterochloroform (chloroform-*d*, 99.96% D) used as solvent for VCD spectroscopy was purchased from Aldrich. The ethyl 2-aminothiazole-4-carboxylate was prepared according to literature.²³⁷ Commercially available Grignard reagents were used without further purification. The aldehydes used were purified by distillation.

Biocatalysts

Lipases AK, A, G, M, N, P, lipases from *Pseudomonas fluorescens* (LAK) and *Pseudomonas cepacia* (LPS) were from Amano. Lipases from *Candida rugosa* (CRL), Lypozyme from *Mucor miehei* (LMM), lipase from hog pancreas (PPL), pig liver esterase (PLE) and penicillin G-

²³⁷ Menche D., Hassfeld J., Li J., Rudolph S. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 6100-6101

amidase immobilized from *E.coli* were purchased from Fluka. Lipase B (CaL B, Novozyme 435) and lipase A (CaL A) from *Candida antarctica* and lipase from *Thermomyces lanuginosus* (Lipozyme TLIM) were purchased from Novozymes, Danemark. Acylase I from porcine kidney and protease PS from *Aspergillus melleus* were purchased from Sigma-Aldrich. Baker's yeast produced as wet cakes by Lesaffre Magyaroszág Ltd., Hungary, was purchased from a local store.

The determination of *E* was based on the equations: $E = \ln[(1-ee_S)(1+ee_S/ee_P)]/\ln[(1+ee_S)(1+ee_S/ee_P)]$ $c = ee_S/(ee_S + ee_P)^{238}$

6.1. Chemical synthesis of substrates and starting materials

6.1.1. Synthesis of racemic phenyl-furan alanines and their derivatives

6.1.1.1. Synthesis of rac-2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoic acids rac-6a-d.

The racemic 2-acetamido-3-aryl-propanoic acids rac-6a-d were synthesized from the corresponding 5-phenylfuran-2-carbaldehydes using a known procedure.²¹⁹

rac-2-Acetamido-3-(5-phenylfuran-2yl)propanoic acid (*rac*-6a). Following the general procedure gave after purification by column chromatography over silica gel with CH₂Cl₂:acetone 9:1 as eluent a solid (47%), m.p. 197 °C ; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) : $\delta = 1.83$ (s 3H), 3.03 (dd, 1H, *J*=8.47Hz, *J*=15.25Hz), 3.12(dd, 1H, *J*=5.08Hz, *J*=15.25Hz), 4.52 (ddd, 1H, *J*=5.27Hz, *J*=8.28Hz, *J*=8.1Hz), 6.26 (d, 1H, *J*=3.3Hz), 6.81 (d, 1H, *J*=3.3Hz), 7.24(dd, 2H, *J*=7.65Hz, *J*=7.35Hz), 7.39(dd, 1H, *J*=7.35Hz), 7.26(d, 2H, *J*=7.35Hz), 8.31(d, 1H, *J*=8.1Hz) ; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) : $\delta = 22.4$, 29.9, 51.1, 106.5, 109.4, 123.1, 127.1, 128.8, 130.5, 151,5, 152.0, 169.3, 172.6 ; ESI⁺-MS : m/z : 296.0890 [M+Na⁺].

rac-2-Acetamido-3-(5-(4-bromophenyl)furan-2-yl)propanoic acid (*rac*-6b). Following the general procedure gave after purification by column chromatography over silica gel with CH₂Cl₂:acetone 9:1 as eluent a solid (54%), m.p. 194°C ; ¹H-NMR : (300 MHz, DMSO-d6) : δ = 1.83 (s 3H), 2.69 (dd, 1H, *J*=8.57Hz, *J*=15.30Hz), 2.78 (dd, 1H, *J*=5.08Hz, *J*=15.30Hz), 4.51 (ddd, 1H, *J*=5.27Hz, *J*=8.28Hz, *J*=8.1Hz), 6.27 (d, 1H, *J*=3.3Hz), 6.88 (d, 1H, *J*=3.3Hz), 7.58-7.95 (m 4H), 8.29(d, 1H, *J*=8.1Hz), 12.84(s, 1H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) : δ = 22.4, 29.9, 51.0, 107.5, 109.6, 119.9, 125.1, 129.6, 131.7, 150.9, 152.0, 169.3, 172.6 ; ESI-MS : m/z (abundance) : 350.0027 (100%), 352.0017 (98.13%) [M-H⁻].

²³⁸ Chen C.S., Fujimoto Y., Girdaukas G., Sih C. J. J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 7294-7299.

rac-2-Acetamido-3-(5-(4-chlorophenyl) furan-2-yl)propanoic acid (*rac*-6c). Following the general procedure gave after purification by column chromatography over silica gel with CH₂Cl₂:acetone 9:1 as eluent a solid (43%), m.p.196°C ; ¹H-NMR : (300 MHz, DMSO-d6) : δ = 1.82 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, *J*=8.57Hz, *J*=15.30Hz), 3.11(dd, 1H, *J*=8.57Hz, *J*=15.30Hz), 4.48 (ddd, 1H, *J*=5.27Hz, *J*=8.28Hz, *J*=8.1Hz), 6.27 (d, 1H, *J*=3.2Hz), 6.87 (d, 1H, *J*=3.2Hz), 7.46 (d, 2H, *J*=8.47Hz), 7.66 (d, 2H, *J*=8.47Hz), 8.31 (d, 1H, *J*=7.72Hz) ; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) : δ = 22.4, 29.9, 51.1, 107.4, 109.6, 124.8, 128.9, 129.3, 131.4, 150.9, 152.0, 169.3, 172.6 ; ESI⁺-MS : m/z (abundance) : 330.0506 (100%), 332.0494 (34.51%) [M+Na⁺].

rac-2-Acetamido-3-(5-(2-chlorophenyl) furan-2-yl)propanoic acid (*rac*-6d). Following the general procedure gave after purification by column chromatography over silica gel with CH₂Cl₂:acetone 9:1 as eluent a solid (36%), m.p. 130°C ; ¹H-NMR : (300 MHz, DMSO-d6) : δ = 1.82 (s, 3H), 3.04 (dd,1H, *J*=8.47Hz, *J*=15.25Hz), 3.15(dd,1H, *J*=4.99Hz, *J*=15.25Hz), 4.51 (ddd, 1H, *J*=5.27Hz, *J*=8.28Hz, *J*=8.1Hz), 6.32 (d, 1H, *J*=3.3Hz), 7.01 (d, 1H, *J*=3.3Hz), 7.26 (dd, 1H, *J*=7.53Hz, *J*=1.2Hz), 7.38 (dd, 1H, *J*=7.53Hz, *J*=8.1Hz), 7.43(d, 1H, *J*=7.91Hz), 7.81(d, 1H, *J*=7.91Hz), 8.23(d, 1H, J=7.91Hz), ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) : δ = 22.5, 30.0, 51.4, 109.4, 112.0, 127.5, 128.4, 128.5, 128.7, 130.7, 148.0, 152.3, 169.2, 172.8 ; ESI⁺-MS : m/z (abundance) : 330.0515 (100%), 332.0501 (35.72%) [M+Na⁺].

6.1.1.2. Synthesis of racemic ethyl 2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoates *rac*-7a-d

Into a solution of N,N'-carbonyldiimidazole (90 mg, 0.55 mmol) and *rac*-2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoic acid *rac*-6a-d (0.5 mmol) in anhydrous THF (2.5 mL), ethanol (45 mg, 56 μ L, 0.75 mmol) was added in one portion at room temperature. After the reaction was completed (checked by TLC), the solvent was distilled off *in vacuo* and the crude product was purified by column chromatography on silica gel using as eluent dichloromethane. Methyl, ethyl and butyl 2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoates were prepared in the same manner.

rac-ethyl 2-acetamido-3-(5-phenylfuran-2-yl) propanoate (*rac*-7a). Following the general procedure gave after purification by column chromatography over silica gel with CH₂Cl₂ as eluent a colorless liquid (35%). ¹H-NMR : (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.17$ (t, 3H, *J*=8.4Hz), 1.92 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H, *J*=4.8Hz, *J*=2.63Hz), 3.17(dd, 1H, *J*=3.01Hz, *J*=4.8Hz), 4.15 (q, 2H, J=8.4Hz), 4.76 (dd, 1H, *J*=5.4Hz, *J*=6.15Hz,), 6.05 (d, 1H, *J*=2.4Hz), 6.43 (dd, 1H, *J*=2.4Hz), 7.16 (dd, 2H, *J*=7.8Hz, *J*=7.8Hz), 7.28 (dd, 2H, *J*=7.8Hz, *J*=6.9Hz), 7.45(d, 1H, *J*=7.8Hz), 7.50 (s, 1H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 14.3$, 23.3, 30.9, 51.6, 61.9, 105.9, 110.3, 123.6, 127.4, 128.8, 130.9, 150.1, 153.6, 169.9, 171.4 ; ESI⁺-MS : m/z : 324.1194 [M+Na⁺], 365.1459 [M+CH₃CN+Na⁺].

rac-ethyl 2-acetamido-3-(5-(4-bromophenyl) furan-2-yl) propanoate (*rac*-7b). Following the general procedure gave after purification by column chromatography over silica gel with CH₂Cl₂

as eluent a colorless liquid (22%). ¹H-NMR : (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.24$ (t, 3H, *J*=7.05Hz), 2.05 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H, *J*=2.4Hz, *J*=4.8Hz), 3.51(dd, 1H, *J*=3Hz, *J*=4.8Hz), 4.18 (q, 2H, J=7.1Hz), 4.83 (ddd, 1H, *J*=5.4Hz, *J*=7.5Hz, *J*=5.4Hz), 6.14 (d, 1H, *J*=3Hz), 6.52 (d, 1H, *J*=3Hz), 7.40 (d, 2H, *J*=8.7Hz), 7.46(d, 2H, *J*=8.7Hz), 7.85 (s, 1H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 14.3$, 23.3, 30.9, 51.5, 61.9, 106.5, 110.4, 121.0, 125.0, 129.7, 131.9, 150.6, 152.5, 169.8, 171.4 ; ESI⁺-MS : m/z (abundance) : 443.0590 (100%), 445.0573 (99.95%) [M+CH₃CN+Na⁺], 402.0319 (57.38%), 404.0296 (58.22%) [M+Na⁺].

rac-ethyl 2-acetamido-3-(5-(4-chlorophenyl) furan-2-yl) propanoate (*rac*-7c). Following the general procedure gave after purification by column chromatography over silica gel with CH₂Cl₂ as eluent a colorless liquid (20%). ¹H-NMR : (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.23$ (t, 3H, *J*=7.05Hz), 2.00 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H, *J*=2.4Hz, *J*=4.8Hz), 3.24 (dd, 1H, *J*=3Hz, *J*=4.8Hz), 4.18 (q, 2H, *J*=7.1Hz), 4.82(ddd, 1H, *J*=5.27Hz, *J*=5.53Hz, *J*=7.5Hz), 6.14 (d, 1H, *J*=2.4Hz), 6.51 (d, 1H, *J*=2.4Hz), 7.30 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.47 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 8.00 (s, 1H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 14.3$, 23.3, 30.9, 51.6, 61.9, 106.3, 110.3, 122.0, 124.8, 129.0, 133.0, 150.5, 152.5, 169.9, 171.4 ; ESI⁺-MS : m/z (abundance) : 358.0831 (100%), 360.0807 (34.95%) [M+Na⁺], 399.1097 (100%), 401.1077 (35.57%) [M+CH₃CN+Na⁺].

rac-ethyl 2-acetamido-3-(5-(2-chlorophenyl) furan-2-yl) propanoate (*rac*-7d). Following the general procedure gave after purification by column chromatography over silica gel with CH₂Cl₂ as eluent a colorless liquid (31%). ¹H-NMR : (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.24$ (t, 3H, *J*=6.15Hz), 2.02 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H, *J*=2.4Hz, *J*=4.8Hz), 3.28(dd, 1H, *J*=3Hz, *J*=4.8Hz), 4.00 (q, 2H, *J*=6.2Hz), 4.18 (ddd, 1H, *J*=5.27Hz, *J*=7.5Hz, *J*=5.53Hz), 5.29 (d, 1H, *J*=3Hz), 6.20 (d, 1H, *J*=3Hz), 7.17 (d, 1H, *J*=7.8Hz), 7.29(dd, 2H, *J*=7.8Hz, *J*=8.1Hz), 7.4(d, 1H, *J*=8.1Hz), 8.09(s, 1H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 14.3$, 23.3, 30.8, 51.6, 62.0, 110.4, 111.8, 127.0, 127.7, 128.1, 129.2, 130.0, 130.9, 145.0, 150.3, 170.0, 171.4 ; ESI⁺-MS : m/z (abundance) : 358.0818 (100%), 360.0795 (32.5%) [M+Na⁺].

6.1.1.3. Synthesis of *rac*-2-amino-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoic acids (*rac*-8a-d) The *rac*-2-acetamido-3-aryl propanoic acid *rac*-6a-d (1 g) was suspended in half concentrated HCl (10 mL) and the mixtures was refluxed for 4 h. Afterwards the solvent was removed *in vacuo* affording the crude product, which was washed with diethylether, filtered and dried, giving the pure product.

rac-2-Amino-3-(5-phenylfuran-2-yl) propanoic acid (*rac*-8a). Following the general procedure gave a solid (61%), m.p.= 170°C. ¹H-NMR : (300 MHz, DMSO-d6) : δ = 3.24 (dd, 2H, *J*=5.7Hz, *J*=7.5Hz), 4.14 (t, 1H, *J*=5.4Hz), 6.46 (d, 1H, *J*=2.7Hz), 6.89 (d, 1H, *J*=2.7Hz), 7.52-7.92(m 5H), 8.55(s, 3H, NH₃⁺) ; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d6 : δ = 28.5, 50.9, 106.6, 111.0, 123.7, 127.9, 128.6, 130.3, 153.5, 153.4, 170.1 ; HRMS ESI⁺ : m/z : 232.1087 [M+H⁺].

rac-2-Amino-3-(5-(4-bromophenyl) furan-2-yl) propanoic acid (*rac*-8b). Following the general procedure gave a solid (68%), m.p.=175°C. ¹H-NMR : (300 MHz, DMSO-d6) : δ = 3.22 (dd, 2H, *J*=5.7Hz, *J*=7.5Hz), 4.14 (t, 1H, *J*=5.4Hz), 6.46 (d, 1H, *J*=3Hz), 6.87 (d, 1H, *J*=3Hz), 7.72 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.89 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 8.45 (s, 3H, NH₃⁺); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) : δ = 28.5, 50.8, 107.4, 111.2, 120.0, 125.2, 129.4, 131.7, 149.0, 151.5, 169.9 ; HRMS ESI⁺ : m/z (abundance) : 310.0183 (100%), 312.0176 (99.12%) [M+H⁺].

rac-2-Amino-3-(5-(4-chlorophenyl) furan-2-yl) propanoic acid (*rac*-8c) Following the general procedure gave a solid (60%), m.p.=180°C. ¹H-NMR : (300 MHz, DMSO-d6) : δ = 3.23(dd, 2H, *J*=5.7Hz, *J*=7.5Hz), 4.13(t, 1H, *J*=5.4Hz), 6.65(d, 1H, *J*=3Hz), 6.95(d, 1H, *J*=3Hz), 7.58(d, 2H, *J*=8.7Hz), 7.97(d, 2H, *J*=8.7Hz), 8.54 (s, 3H, NH₃⁺) ; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) : δ = 28.4, 50.8, 108.3, 111.2, 125.0, 128.8, 129.8, 135.0, 152.5, 154.7, 170.1 ; HSMS ESI⁻¹ m/z (abundance) : 282.0521 (100%), 284.508 (35.66%) [M+OH⁻].

rac-2-Amino-3-(5-(2-chlorophenyl) furan-yl) propanoic acid (*rac*-8d). Following the general procedure gave a solid (65%), m.p.=210°C. ¹H-NMR : (300 MHz, DMSO-d6) : δ = 3.35 (dd, 2H, *J*=5.7Hz, *J*=7.5Hz), 4.20 (t, 1H, *J*=5.4Hz), 6.46 (d, 1H, *J*=2.7Hz), 7.04 (d, 1H, *J*=3Hz), 7.29-7.84 (m, 4H), 8.72(s, 3H, NH₃⁺) ; ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d6) : 28.6, 51.0, 111.2, 112.1, 127.5, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 130.7, 148.9, 149.1, 170.0 ; HRMS ESI⁺ : m/z (abundance) : 266.0579 (100%), 268.0549 (33.02%) [M+H⁺] ; HRMS ESI⁻ : m/z (abundance):264.0438(100%), 266.0415(34.41%) [M-H⁻].

6.1.1.4. Chemical hydrolysis of D-acetamido-3-(5-aryl-furan-2-yl)propanoic acids (D-6a-d) and ethyl-D-2-acetamido-3-(5-aryl-furan-2-yl)propanoates (D-7a-d)

The D-2-acetamido-3-(5-aryl-furan-2-yl) propanoic acids (0.5 mmol) were suspended in half concentrated HCl (5 mL) and the mixtures were refluxed for 4 h, cooled to room temperature, obtaining the product as a white precipitate, which was filtered, dried and finally washed with diethyl ether. The precipitate was resuspended in water (pH adjusted to 5.6), stirred for 30 min, filtered and dried at room temperature.

The ethyl-D-2-acetamido-3-(5-aryl-furan-2-yl) propanoates were suspended into a vigorously stirred solution of sodium carbonate (0.053 g, 5 mmol) in water (8 mL) and the mixture was gently refluxed. After 2h of heating, the solution was cooled to 5°C and extracted with dichloromethane (3x10 mL). The aqueous phase was then carefully acidified with concentrated HCl solution. The deposited precipitate was filtered off and washed several times with cold water. The isolated D-2-acetamido-3-(5-aryl-furan-2-yl) propanoic acids were further submitted to an acid hydrolysis as described above.

6.1.2. Synthesis of racemic 3-chloro-1-phenyl-propanols

6.1.2.1. Synthesis of prochiral ketones

The prochiral ketones **9a** and **9c** were commercially available and only the prochiral ketone **9b** was chemically synthesized.

To a suspension of AlCl₃ (6 g, 45 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL) was added under Ar 3chloropropionyl chloride (5 mL, 53.64 mmol) in 15 min. and was stirred at r.t. for another 15 min. To the cooled solution (0-5°C) iodobenzene (5 mL, 44.70 mmol) was added dropwise over 30 min. and the solution was stirred at r.t. for 3h. Ice-cold H₂O (30 mL) was then added and the organic layer was washed with water (3×30 mL), Na₂S₂O₃ (2×20 mL), saturated Na₂CO₃ (2×30 mL) and finally water (2×10 mL). After drying with anhydrous MgSO₄ and evaporation *in vacuo*, the crude product was crystallized from CH₂Cl₂ (10 mL) and hexane (40 mL)²³⁰.

3-chloro-1-(4-iodophenyl) propan-1-one 9b : (51%), m.p 83-85 °C (Lit.²³⁰ 83-84 °C), . ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 3.41 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz,), 3.91 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz,), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 2H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 39.1, 41.8, 102.4, 130.1, 136.3, 138.8, 196.7 ; Anal. Calcd. for C₉H₈OCII (293.93) : C, 36.67%, H, 2.72% ; Found : C, 36.25%, H, 2.57%.

6.1.2.2. Synthesis of racemic 3-chloro-1-phenyl-propanols

A solution of commercially available or chemically synthesized prochiral ketone (**9a-c**) in 96% EtOH was cooled to -20 °C and NaBH₄ 98% was added in small proportion. The suspension was stirred at -15 °C for 3 h. Ice-cold H₂O was then added, stirred for 15 min, and concentrated under reduced pressure. The inorganic salt was filtered off and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with H_2O , dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by vacuum distillation to give the desired product.²²⁹

rac-3-chloro-1-(4-fluorophenyl) propan-1-ol *rac*-10a : Following the general procedure gave after vacuum distillation a colorless oil (77%), bp 116-118 °C/3 mm Hg (Lit.²²⁹ 101-102°C/0.1 Torr). IR (KBr) v (cm⁻¹) : 656, 726, 836, 926, 1013, 1054, 1158, 1225, 1293, 1510, 1603, 2950, 3200 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.99-2.07 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 4.91 (dd, 1H,*J* = 8.4 Hz, *J* = 4.9 Hz), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 41.4, 41.5, 70.6, 115.3 (d, *J*_{C-F} = 21.4 Hz), 127.3 (d, *J*_{C-F} = 8.2 Hz), 139.3 (d, *J*_{C-F} = 3.3 Hz), 160.6 (d, *J*_{C-F} = 245.9 Hz) ; MS (EI, 70 eV) : *m*/*z* (%)= 190 (³⁷Cl,4, M⁺), 188 (³⁵Cl,27, M⁺), 125 (100), 97 (61), 77(31) ; Anal. calcd for C₉H₁₀CIFO (188.63) : C,57.31%, H,5.34%, Found : C,57.48%, H,5.35%.

rac-3-chloro-1-(4-iodophenyl)propan-1-ol *rac*-10b : Following the general procedure using 3-chloro-1-(4-iodophenyl) propan-1-one (1b, 5.00 g, 17 mmol), 96% EtOH (100 mL), 98% NaBH4 (1.29 g, 34 mmol) with stirring at -15 °C for 2 h. Workup used ice-cold H2O (50 mL) and the pH was adjusted to 4–5 with 10% HCl ; extraction with CH2Cl2 (3X \Box 50 mL) and

washing with H2O (2 X \square 15 mL) gave an oil residue that was purified by column chromatography (silica gel, CHCl3) to give *rac*-**2b** (63%) as a colorless oil (63%), (Lit.²³⁹ Bp 151-152°C/0.1 Torr). IR (KBr) v (cm⁻¹) : 661, 715, 818, 927, 1004, 1059, 1195, 1259, 1357, 1399, 1482, 1587, 1718, 1764, 2958, 3410 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.01-2.08$ (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H4.91 (dd, 1H, *J* = 8.6, 4.5 Hz), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 2H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 41.1$, 41.4, 70.5, 93.2, 127.6, 137.6, 143.2 ; MS (EI, 70 eV) : *m/z* (%)=298 (³⁷Cl, 3, M⁺), 296 (³⁵Cl, 6, M⁺), 233 (95), 78 (100), 49(44) ; Anal. calcd for C₉H₁₀CIIO (296.53) : C,36.45%, H,3.40%, Found : C,36.53%, H,3.71%.

rac-3-chloro-1-phenylpropan-1-ol *rac* 10c : Following the general procedure using commercially available 3-chloro-1-phenylpropan-1-one (25.28 g, 0.15 mol), 96% EtOH (500 mL), and 98% NaBH4 (19.90 g, 0.52 mol) ; workup used ice-cold H2O (250 mL) and the pH was adjusted to 5–6 with concd HCl ; extraction with CHCl3 (3 X150 mL) and washing with H2O (2 X□50 mL) gave a residue that was purified by vacuum distillation to give *rac*-2c a colorless oil (72%), Bp 115-116°C/3-4 mmHg (Lit.²⁴⁰ 125-130 °C/6-8 Torr). IR (KBr) v (cm⁻¹) : 656, 699, 767, 914, 968, 1019, 1061, 1143, 1201, 1285, 1338, 1452, 1492, 2957, 2985, 3030, 3250 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.03-2.11 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 4.91 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 4.7 Hz), 7.25-7.37 (m, 5H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 41.3, 41.6, 71.2, 125.7, 127.8, 128.6, 143.6 ; MS (EI, 70 eV) : *m/z* (%)= 172 (³⁷Cl, 14, M⁺), 170 (³⁵Cl, 44, M⁺), 107 (100), 79 (87), 51 (33) ; Anal. calcd for C₉H₁₁ClO (170.64) : C,63.35%, H,6.50%, Found : C,62.98%, H,6.54%.

6.1.2.3. Enzymatic acylation of 3-chloro-1-phenyl-propanols

The enzymatic acylation reaction was performed as follows : to a mixture of rac-10a-c (200 mg) in *n*-hexane (10 mL), CaL-A (100 mg) and vinyl acetate (10 mL) or vinyl butanoate (10 mL) were added and the mixture was shaken for 24 h at 250 rpm at room temperature. After the reaction was completed (checked by TLC) the formed *rac-11a-c* was separated from the enzyme and the solvent was removed *in vacuo* affording the crude product (*rac-11a-c*).

rac-3-chloro-1-(4-fluorophenyl)propyl butyrate *rac* 11a : Following the general procedure gave after column chromatography (CH₂Cl₂) a colorless liquid, (99.5%). IR (KBr) v (cm⁻¹) : 739, 836, 939, 966, 1152, 1223, 1267, 1356, 1510, 1605, 1708, 2956, 2988 ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 0.93$ (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.61 (m, 2H), 2.15 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.29-2.43 (m, 2H), 3.40-3.59 (m, 2H), 5.90 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 5.3 Hz), 7.04-7.00 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 13.5$, 18.3, 36.2, 38.9, 40.5, 72.1, 115.6 (d, $J_{C-F} = 21.9$ Hz), 128.1 (d, $J_{C-F} = 8.8$ Hz), 135.4 (d, $J_{C-F} = 3.3$ Hz), 172.5 ; MS (EI, 70 eV) : m/z (%)= 258.1 (³⁵Cl, 0.04, M⁺), 188.1(3.75), 125.1 (100), 97.1 (51.97), 77.1 (24.52), 43 (10.44).

²³⁹ Olavi P., Virtanen I., Malo H., Ruotsalainen H. Suomen. Kemistilehti. B 1970, 43, 512-516.

²⁴⁰ Trahanovsky W. S., Fox N. S. J. Am. Chem.Soc. 1974, 96, 7968-7974.

rac-3-chloro-1-(4-iodophenyl)propyl acetate *rac* 11b : Following the general procedure gave after column chromatography (CH₂Cl₂) a colorless liquid, (99.5%). IR (KBr) v (cm⁻¹) : 700, 736, 819, 965, 1005, 1238, 1370, 1484, 1524, 1734, 2957, 2989 ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.98$ (s, 3H), 2.04-2.30 (m, 2H), 3.31-3.49 (m, 2H), 5.79 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 5.3 Hz), 6.99 (d, 2H,J = 8.3 Hz), 7.58 (d, 2H,J = 8.3 Hz) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 20.9$, 38.6, 40.3, 72.4, 93.7, 128.2, 128.5, 137.6, 169.7 ; MS (EI, 70 eV) : *m/z* (%)= 339.9 (³⁷Cl, 8.1, M⁺), 337.9(³⁵Cl, 21.59, M⁺), 275 (40.98), 232.9 (74.73), 217(17.90), 203(13.71), 172.1(³⁷Cl, 31.05), 170.1 (³⁵Cl, 82.26), 117.1 (100), 107.1(74.34), 91.1 (41.69), 77.1(32.51), 43 (43.94).

rac-3-chloro-1-phenylpropyl acetate *rac*-11c : Following the general procedure gave after column chromatography (CH₂Cl₂) a colorless liquid, (99.5%). IR (KBr) v (cm⁻¹) : 660, 699, 760, 971, 1023, 1225, 1284, 1370, 1452, 1495, 1734, 3033 ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ : $\delta = 2.07$ (s, 3H), 2.15-2.43 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 2H), 5.90 (dd, 1H,*J* = 8.3 Hz, *J* = 5.3 Hz), 7.30-7.36 (m, 5H) ; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : $\delta = 20.9$, 38.8, 40.5, 72.9, 126.2, 128.1, 128.5, 139.3, 169.8 ; MS (EI, 70 eV) : *m/z* (%)= 214.1 (³⁷Cl, 0.89, M⁺), 212.1 (³⁵Cl, 4.35, M⁺), 172.1(³⁷Cl, 4.36), 170.1 (³⁵Cl, 14.79), 117.1 (30.68), 105.1 (30.60), 91.1(37.82), 77.1(35.62), 43.0 (100).

6.1.3. Synthesis of racemic 2-hydroxymethyl thiazoles

6.1.3.1. Synthesis of ethyl 2-bromothiazole-4-carboxylate (12)

To a 3-neck round bottom flask ethyl 2-aminothiazole-4-carboxylate (12g, 0.07 mol), KBr (25g, 0.21mol, 3eq) and H₂SO₄ (86 mL, c=27%) were added. The installation consists of a mechanic stirrer and a temperature sensor. The reaction mixture was cooled to -7°C. When the reaction mixture reached that temperature, an aqueous solution of NaNO₂ (62.6g, 0.74 mol, 10.5eq, approx. 150 mL) was added dropwise, paying attention that the temperature would not exceed - 5° C. After the entire NaNO₂ amount was added the reaction was left to warm up to room temperature. Then the mixture was extracted with Et₂O (4x100 mL), the combined organic layers were washed with bride (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (silicagel, petroleum ether (P):AcOEt 9:1) to give pure ethyl-2-bromothiazole-4-carboxylate (12) as a yellowish solid (54%), m.p=82°C. IR (KBr) v 652, 789, 1155, 1224, 1366, 1385, 1478, 1722, 2863, 2937, 2986, 3090; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 1.35$ (t, 3H, J=7.2Hz), 4.36 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 8.09 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 14.3$, 61.9, 130.9, 136.8, 147.3, 160.1 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 276.1(M+ACN, 31.50,Br⁸¹), 274.1(M+ACN,30.13, Br⁷⁹), 260.1(M+Na⁺,63.01, Br⁸¹), 258.1 (M+Na⁺, 61.64, Br⁷⁹), 238.1(M+2H⁺, 90.4, Br⁸¹), 236.1(M+2H⁺, 84.93, Br⁷⁹), 192.1(8.22, Br⁸¹), 190.1(9.58, Br⁷⁹), 173.2(4.1), 130.3(4.1); Anal. Calcd. for C₆H₆BrNO₂S (236.09) : C,30.52%, H,2.56%, N,5.93%, S,13.58%. Found : C,30.43%, H,2.54%, N,6.14%, S, 13.55%.

6.1.3.2. Synthesis of tert-butyl-2-bromothiazole-4-carboxylate (13)

To an oven-dried round bottom flask under N_2 atmosphere THF (122 mL) and *t*BuOH (11.65 mL, 0.12 mol, 10 eq) were added. The reaction mixture was left to cool on an ice bath for 10

min., after that *n*BuLi (48.8 mL, 0.12mol, 10 eq) was added dropwise. The reaction was left to stirrer for 10 min, then cooled to -5°C and ethyl 2-bromothiazole-4-carboxylate (2.89 g, 0.012 mol) dissolved in THF (30mL) was added in drops. After the reaction was finished, verification by TLC (P : AcOEt=8:2), it was quenched with saturated solution of NH₄Cl and almost all the quantity of THF was evaporated under reduced pressure. After that 50mL of saturate solution of NaHCO₃ was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x100mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (P : AcOEt 9:1) to give pure **13** as a white solid (65%), m.p=104°C. IR (KBr) v 610, 776, 794, 853, 933, 1008, 1108, 1164, 1232, 1339, 1367, 1432, 1713, 2984, 3094 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.57 (s, 9H), 7.98 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =28.2, 82.8, 130.1, 136.5, 148.7, 159.3 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 304.1 (M+K⁺, 63.63, Br⁸¹), 302.0(M+K⁺, 54.54, Br⁷⁹), 288.4(M+Na⁺, 100, Br⁸¹) 286.1(M+Na⁺, 97.8, Br⁷⁹), 266.1(9.09, Br⁸¹), 264.1(9.00, Br⁷⁹), 210.0(45.45, Br⁸¹), 208.1(50.0, Br⁷⁹), 130.3(27.27) ; Anal. Calcd for C₈H₁₀BrNO₂S (264.16) : C,36.38%, H,3.82%, N,5.30%, S,12.14%. Found : C,36.68%, H,3.97%, N,5.12%, S, 12.23%.

6.1.3.3. Synthesis of tert-butyl-2-formylthiazole-4-carboxylate (14)

The synthesis of tert-butyl-2-formylthiazole-4-carboxylate (14) was carried out in a sealed tube under N₂ using THF (20 mL) as solvent. To the solution of tert-butyl 2-bromothiazole 4carboxylate 13 (1.707g, 0.007mol) iPrMgCl·LiCl conc. 1.3M (17.57 mL, 0.01mol, 1.5 eq) at -78°C was added dropwise and the reaction was left to react for 15 minutes. After that Nformylmorpholine (17.65 mL, 0.175 mol, 25 eq) was also added dropwise at -78°C and the reaction mixture was left over a stirrer at this temperature for 10 min, then the temperature was increased to 0°C and the reaction was left for 1.5 h. The reaction mixture was quenched with saturated solution of NH₄Cl, then water was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x50mL). The combined organic phases were washed with HCl 5% (30mL) and bride (30mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of AcOEt : P 2:8 as eluent to give tertbutyl-2-formylthiazole-4-carboxylate (14) as a solid (63%), m.p.=141°C. IR (KBr) v 854, 954, 1110, 1244, 1331, 1371, 1394, 1446, 1469, 1697, 1721, 2873, 2995, 3083; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 1.59$ (s, 9H), 8.37(d, 1H, J=1.2Hz), 10.01 (d, 1H, J=1.2Hz) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : $\delta = 28.2, 83.2, 132.3, 151.0, 159.7, 165.8, 183.8$; MS(ESI+, ACN) m/z : 236.20(M+Na⁺, 100), 212.2(10.00), 180.1(41.66), 158.1(25.00), 140.1(16.66), 130.3(10.0); Anal. Calcd for C₉H₁₁NO₃S (213.25) : C,50.69%, H,5.20%, N,6.57%, S, 15.04% ; Found : C,50.66%, H,5.19%, N,6.32%, S,14.96%.

6.1.3.4. Synthesis of tert-butyl 2-(1-hydroxymethyl) thiazole-4-carboxylate (*rac*-15): *Method 1:*

The synthesis of the thiazole alcohols were carried out in a sealed tube under N_2 using THF (4 mL) as solvent. To the solution of tert-butyl 2-bromothiazole-4-carboxylate **13** (0.397 mmol)
iPrMgCl·LiCl conc. 1.3M (0.52 mmol) was added in small drops at -78°C and the mixture was left to react for 15 minutes. After that the aldehydes were added (0.79-0.99 mmol) in small drops at -78°C and the reaction mixture was left with stirring at this temperature for 10 min. The temperature was then increased to 0°C and the reaction was left for 1.5h. The reaction mixture was quenched with saturated solution of NH₄Cl, then water was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x10mL). The combined organic phases were washed with HCl 5% (10mL) and bride (10mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of AcOEt- P as eluent to give the tert-butyl 2-(-1-hydroxymethyl)thiazole-4-carboxylate derivatives **15**. The following detailed procedures are given using optimized experimental conditions.

rac-tert-butyl 2-(1-hydroxyethyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-15a) : According to the general procedure using 13 with iPrMgCl·LiCl (0.397 mL, 0.52mmol, 1.3 eq) and acetaldehyde (44.90 μ L, 0.794 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt : P 3:7) afforded 15a as a white solid (75%), m.p=118°C. IR (KBr) v 851, 955, 1159, 1236, 1269, 1348, 1393, 1456, 1476, 1493,1722, 2931, 2989, 3272 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.58 (s, 9H), 1.63 (d, 3H, *J* =6.3 Hz), 3.54 (s,1H), 5.2 (q, 1H, *J*=6.3Hz), 7.95 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 24.1, 28.3, 68.2, 82.2, 126.6, 148.2, 160.6, 177.0 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 268.1(M+K⁺, 24.44), 252.2(M+Na⁺, 100), 174.2(10), 156.1(12.22) ; Anal. Calcd for C₁₀H₁₅NO₃S (229.3) : C,53.85%, H,7.81%, N,5.71%, S,13.07% ; Found : C,53.49%, H,7.45%, N,5.73%, S, 13.32%.

rac-tert-butyl-2(-1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-15b) : According to the general procedure using 13 with iPrMgCl·LiCl (0.397 mL, 0.52mmol, 1.3 eq) and pivaldehyde (86.11 μ L, 0.794 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt : P2:8) afforded 15b as a yellowish solid (66%), m.p=111°C. IR (KBr) v 780, 891, 954, 1160, 1233, 1288, 1312, 1342, 1370, 1393, 1480, 1697, 2903, 2972, 3535 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 0.92 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 4.39 (s,1H), 4.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 25.7, 28.1, 35.6, 79.1, 81.8, 126.3, 147.1, 160.6, 174.8 ; MS (ESI+, ACN)m/z : 310.2(M+K⁺, 36.36), 294.2(M+Na⁺, 100), 216.2(27.27) ; Anal. Calcd for C₁₃H₂₁NO₃S (271.38) : C,55.54%, H,7.80%, N,5.16%, S,11.82% ; Found : C,55.93%, H,7.85%, N,5.49%, S, 11.74%.

rac-tert-butyl 2(-1hydroxy-3-methylbutyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-15c) : According to the general procedure using 13 with iPrMgCl·LiCl (0.397 mL, 0.52mmol, 1.3 eq) and 3-methylbutanal (108 μ L, 0.993 mmol, 2,5eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt : P 2:8) afforded 15c as a solid (89%), m.p. =112°C. IR (KBr) v 778, 802, 853, 1039, 1095, 1110, 1166, 1234, 1309, 1345, 1371, 1385, 1396, 1478, 1498, 1717, 2935, 2965, 3098, 3110, 3306 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.86 (d, 6H, *J*=4.5Hz), 1.48 (s,9H), 1.66 (dddd, 2H, *J*=1.8Hz, *J*=5.2Hz, *J*=4.5Hz, *J*=3.8Hz), 1.78-187 (m, 1H), 4.18 (d, 1H, 37

J=3.9Hz), 5.05(ddd, 1H, *J*=4.7Hz, *J*=6.5Hz, *J*=5.4Hz), 7.84(s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 21.5, 23.3, 24.4, 28.0, 46.9, 69.9, 81.9, 126.3, 147.6, 160.5, 177.9$; MS (ESI+, ACN)m/z : 310.08(M+K⁺, 5.65), 272.13(M+H⁺, 68.12), 216.06(100), 198.05(13.75), 156.01(2.5); Anal. Calcd for C₁₃H₂₁NO₃S (271.38) : C,57.54%, H,7.80%, N,5.16%, S, 11.82%; Found : C,57.23%, H,7.79%, N,5.55%, S, 11.62%.

rac-tert-butyl-2(hydroxynonyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-15d) : According to the general procedure using 13 with iPrMgCl·LiCl (0.397 mL, 0.52mmol, 1.3 eq) and nonyl aldehyde (136 μ L, 0.794 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt:P 3:7) afforded 15d as a solid (46%), m.p.=48°C. IR (KBr) v 784, 1164, 1288, 1351, 1371, 1393, 1470, 1688, 2852, 2922, 3502 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.820 (t, 3H, *J*=6.6Hz), 1.20-1.30 (m, 12H), 1.55 (s, 9H), 1.74-1.99 (m, 2H), 3.58 (t, 1H, *J*=6.75Hz), 4.99 (dd, 1H, *J*=4.5Hz, *J*=8.2Hz),7.92(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 14.0, 22.7, 25.3, 28.2, 29.3, 29.4, 29.5, 31.9, 38.1, 71.9, 82.1, 126.4, 148.0, 160.6, 177.0 ; MS(ESI+, ACN) m/z : 366.15(M+K⁺, 3.75), 328.19(M+H⁺, 100), 313.16(2.5), 272.12(46.25), 254.12(7.5) ; Anal. Calcd for C₁₇H₂₉NO₃S (327.48) : C,62.35%, H,8.93%, N,4.28%, S, 9.79% ; Found : C,62.02%, H,9.05%, N,4.51%, S, 9.39%.

rac-tert-butyl-2-(hydroxy-(4-methoxyphenyl)methyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-15e) : According to the general procedure using 13 with iPrMgCl·LiCl (0.397 mL, 0.52mmol, 1.3 eq) and 4-methoxybenzaldehyde (96.5 μ L, 0.794 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt:P 2:8) afforded 15e as a solid (62%), m.p.=132°C. IR (KBr) v 578, 670, 734, 771, 808, 953, 1029, 1071, 1103, 1157, 1231, 1247, 1286, 1393, 1437, 1489, 1513, 1611, 1719, 2969, 3127, 3440 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.57 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (d, 1H, *J*=2.6Hz), 6.07 (d, 1H, *J*=2.6Hz), 6.86 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.37 (d, 2H, *J*=8.7Hz), 7.95(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 28.2, 55.3, 73.1, 82.1, 114.0, 127.1, 128.0, 133.3, 147.9, 159.6, 160.5, 175.9 ; MS(ESI+, ACN) m/z:344.09(M+Na⁺, 4.37), 322.11(M+H⁺, 100), 266.04(26.87), 248.03(23.50), 204.01(1.87) ; Anal. Calcd for C₁₆H₁₉NO₄S (321.39) : C,59.79%, H,5.96%, N,4.36%, S, 9.98% ; Found : C,59.74%, H,6.04%, N,4.24%, S, 9.96%.

rac-tert-butyl 2-(hydroxy(phenyl)methyl)thiazole-4-carboxilate (*rac*-15f) : According to the general procedure using 13 with iPrMgCl·LiCl (0.397 mL, 0.52mmol, 1.3 eq) and benzaldehyde (80.16 μ L, 0.794 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt:P 2:8) afforded 15f as a yellowish solid (74%), m.p.=122°C. IR (KBr) v 525, 697, 756, 843, 957, 1056, 1152, 1256, 1284, 1332, 1396, 1455, 1496, 1621, 1707, 1799, 2984, 3130, 3219 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.55 (s, 9H), 5.12 (d, 1H, *J*=3.6Hz), 6.17 (d, 1H, *J*=3.3Hz), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.94 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 28.0, 73.3, 81.9, 126.4, 126.9, 128.0, 128.4, 141.1, 147.8, 160.4, 175.9 ; MS(ESI+, ACN) m/z : 330.20(M+K⁺, 48.65), 314.20 (M+Na⁺, 100), 292.2(M+H⁺, 16.21), 236.2(13.51), 218.2(5.41) ; Anal. Calcd for

C₁₅H₁₇NO₃S (291.37) : C,61.83%, H,5.88%, N,4.81% S, 11.01% ; Found : C,61.48%, H,5.95%, N,4.51%, S, 10.91%.

rac-tert-butyl-2(-1-hydroxy-3-phenylpropyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-15g) : According to the general procedure using 13 with iPrMgCl·LiCl (0.397 mL, 0.52mmol, 1.3 eq) and 3-phenylpropanal (105 μ L, 0.794 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt:P 3:7) afforded 15g as a liquid (76%). IR (KBr) v 624, 805, 846, 951, 1069, 1160, 1251, 1329, 1369, 1455, 1495, 1603, 1714, 2931, 2978, 3119, 3429 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.62 (s, 9H), 2.15-2.37 (m, 2H), 2.82-2-90 (m, 2H),3.92 (d, 3H, J=4.8Hz), 5.1 (ddd, 1H, *J*=4.2Hz, *J*=6.4Hz, *J*=5.4Hz), 7.21-7.30(m, 5H), 7.98 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 28.2, 31.6, 39.6, 71.2, 82.2, 126.1, 126.5, 128.5, 128.6, 141.3, 148.1, 160.6, 176.5 ; MS(ESI+, ACN) m/z : 342.11 (M+Na⁺, 17.50), 320.13(M+H⁺, 100), 264.06(38.13), 246.05(5.63) ; Anal. Calcd for C₁₇H₂₁NO₃S (319.42) : C,63.92%, H,6.63%, N,4.39%, S, 10.04% ; Found : C,63.83%, H,6.64%, N,4.40%, S, 10.19%.

Method 2

In a dried round bottom flask we added **14** (100 mg, 0.469 mmol) under N₂ atmosphere. THF (4mL) was added as solvent and the reaction mixture was cooled at -78°C. After cooling, the Grignard reagent (0.47-1.62 mmol in THF) was added in drops. The reaction was followed by TLC (P:AcOEt 8:2). After the whole quantity of the substrate was transformed the reaction was quenched with saturated solution of NH₄Cl (2ml). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3x5mL). The combined organic phases were washed with 5mL HCl 5% and bride, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel using a mixture of P-AcOEt as eluent gave the tert-butyl-2-(-1-hydroxymethyl)thiazole-4-carboxylate derivatives **15.** The following detailed procedures are given using optimized experimental conditions.

*rac-t*ert-butyl-2(-1-hydroxyallyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-15h) : According to the general procedure using 14 with vinylmagnesium bromide 0.7M (671 µL, 0.47 mmol, 1eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt:P 2:8) afforded 15h as a liquid (54%). IR (KBr) v 756, 1098, 1160, 1250, 1347, 1369, 1483, 1714, 2980, 3418 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 1.52$ (s, 9H), 5.24 (dd, 1H, *J*=10.5Hz, *J*=2.6Hz), 5.48(dd, 1H, *J*=16.9Hz, *J*=2.6Hz), 5.55 (d, 1H, J-2.8Hz), 6.08 (ddd, 1H, *J*=5.5Hz, *J*=10.3Hz, *J*=16.9Hz), 7.93 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : $\delta = 28.1$, 72.3, 82.2, 117.0, 126.9, 137.3, 148.0, 160.5, 174.8 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 264.06 (M+Na⁺, 3.75), 242.08(M+H⁺, 29.38), 186.01(100), 168.01(33.75) ; Anal. Calcd for C₁₁H₁₅NO₃S (241.31) : C, 54.75%, H, 6.27%, N, 5.80%, S, 13.29% ; Found : C, 54.70%, H, 6.24%, N, 5.40%, S, 12.99%.

rac-tert-butyl-2(-1-hydroxy-2methylallyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-15i) : According to the general procedure using 14 with isopropenyl magnesium bromide 0.166M (2.83 mL, 0.47 mmol, 39

1eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt:P 2:8) afforded **15i** as a liquid (66%). IR (KBr) v 756, 906, 1097, 1159, 1250, 1330, 1369, 1393, 1455, 1482, 1714, 2978, 3417 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.55 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 3.41(q, 1H, *J*=7.0Hz), 5.0 (d, 2H, *J*=0.9Hz), 5.47 (d, 2H, J=2Hz), 7.97 (s,1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =17.8, 28.2, 75.3, 82.2, 114.1, 127.2, 144.6, 147.9, 160.5, 174.1 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 278.02([M+Na⁺, 50.0), 256.1(M+H⁺, 100), 200.03(81.88), 182.02(1.25) ; Anal. Calcd for C₁₂H₁₇NO₃S (255.33) : C, 56.45%, H, 6.71%, N, 5.49%, S, 12.56%. Found : C, 56.13%, H, 6.68%, N, 5.43%, S, 12.16%.

rac-tert-butyl-2-(hydroxy(naphthalen-1-yl)methyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-15j) : According to the general procedure using 14 with 1-naphthylmagnesium bromide 0.25M (5.64 mL, 1.41 mmol, 3eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt : P 2:8) afforded 15j as a solid (80%), m.p=140°C. IR (KBr) v 751, 435, 783, 805, 1100, 1158, 1232, 1248, 1364, 1393, 1486, 1720, 2972, 3309 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.48 (s, 9H), 3.37 (d, 1H,*J*=6.9Hz), 6.77(s, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.69-7.82 (m, 3H), 8.00(s, 1H), 8.02 (d, 1H, *J*=5.1Hz) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =28.2, 71.0, 82.3, 123.8, 124.7, 125.4, 125.9, 126.6, 127.6, 128.9, 129.4, 130.5, 133.9, 136.4, 147.9, 160.5, 175.3 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 364.15(M+Na⁺, 6.25) 342.11(M+H⁺, 100), 286.05(19.38), 268.04(15.0) ; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉NO₃S (341.42) : C, 66.84%, H, 5.61%, N, 4.10%, S, 9.39% ; Found : C, 66.82%, H, 5.61%, N, 4.21%, S, 9.29%.

6.1.3.5. General procedure for the synthesis of racemic tert-butyl-2-(1-acetoxymethyl) thiazole-4-carboxylate (*rac*-16)

To a solution of one of the alcohols **15** (1 mmol) in dichloromethane (10 mL), acetyl chloride (1.5 mmol, 108µL) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100 µL, 1% solution) were added. After stirring for 30 min at room temperature the solvent was evaporated *in vacuo* and the crude product was purified by column chromatography using hexane:AcOEt or CH_2Cl_2 as eluent.

rac-tert-butyl 2-(1-acetoxyethyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-16a) : According to the general procedure using 15a (70mg, 0.305mmol) in CH₂Cl₂ (3mL) with acetyl chloride (60 μ L, 0.884 mmol, 2.75eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (60 μ L, 0.834mmol, 2.7eq). Standard workup followed by flash chromatography (hexane:AcOEt 1:1) afforded 16a as a liquid (80%). IR (KBr) v 830, 1012, 1079, 1160, 1230, 1369, 1453, 1483, 1722, 1750, 2926;¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.58 (s, 9H), 1.69 (d, 3H, *J*=6.5Hz), 2.13(s, 3H), 6.15 (q, 1H, *J*=6.5Hz), 7.99(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 20.2, 21.0, 28.3, 70.0, 82.2, 126.7, 148.6, 169.8, 170.8, 171.2 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 294.07(M+Na⁺, 15.0), 272.09(M+H⁺, 63.13), 216.03(100), 197.03(18.12), 174.02(1.87), 156.01(16.25) ; Anal. Calcd for C₁₂H₁₇NO₄S (271.33) : C, 53.12%, H, 6.32%, N, 5.16%, S, 11.82% ; Found : C, 53.50%, H, 6.37%, N, 5.20%, S, 11.96%.

rac-tert-butyl 2-(1-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-16b) : According to the general procedure using 15b (60mg, 0.22mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) with acetyl chloride (28 μ L, 0.33 mmol, 1.2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (28 μ L, 0.33mmol, 1.2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 16b as a solid (85%), m.p=122°C. IR (KBr) v 810, 1025, 1048, 1098, 1166, 1231, 1371, 1476, 1717, 1747, 2975 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 1.021 (s, 9H), 1.573 (s, 9H), 2.14(s, 3H), 5.891 (s, 1H), 7.96(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =20.9, 26.0, 28.3, 35.5, 79.9, 81.9, 126.2, 148.4, 160.4, 168.9, 169.7 ; MS (ESI+, MeOH) m/z : 314.14(M+H⁺, 100), 258.08(75.00), 198.05(20.62) ; Anal. Calcd for C₁₅H₂₃NO₄S (313.41) : C, 57.48%, H, 7.40%, N, 4.47%, S, 10.23% ; Found : C, 57.49%, H, 7.65%, N, 4.67%, S, 9.98%.

rac-tert-butyl 2-(1-acetoxy-3-methylbutyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-16c) : According to the general procedure using 15c (35mg, 0.11mmol) in CH₂Cl₂ (1mL) with acetyl chloride (18 μ L, 0.25 mmol, 2.2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (18 μ L, 0.25mmol, 2.2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 16c as a solid (90%), m.p=90°C. IR (KBr) v 780, 1052, 1104, 1171, 1227, 1372, 1479, 1715.6, 1749, 2926, 2956;¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.944 (d, 6H, J=6.6Hz), 1.58 (s, 9H), 1.68-1.776(m, 1H), 1.93 (ddd, 2H, *J*=5.4Hz, *J*=8.1Hz, *J*=5.4Hz), 2.13(s, 3H), 6.15 (dd, 1H, *J*=8.7Hz, *J*=5.4Hz), 7.96 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =21.1, 21.9, 23.2, 24.7, 28.3, 44.1, 71.8, 82.1, 126.5, 148.6, 160.4, 170.0, 171.1 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 336.25(M+Na⁺, 15.07), 314.14(M+H⁺, 100), 258.07(94.52), 198.05(30.13) ; Anal. Calcd for C₁₅H₂₃NO₄S (313.41) : C, 57.48%, H, 7.40%, N, 4.47%, S, 10.23% ; Found : C, 57.60%, H, 7.60%, N, 4.70%, S, 10.10%.

rac-tert-butyl 2-(1-acetoxynonyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-16d) : According to the general procedure using 15d (100 mg, 0.32mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) with acetyl chloride (50 μ L, 0.64 mmol, 2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (50 μ L, 0.64mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (Hexane:AcOEt 1:1) afforded 16d as a solid (99%), m.p=100°C. IR (KBr) v 811, 1039, 1069, 1107, 1174, 1229, 1372, 1480, 1715, 1745, 2950, 2927, 2955, 3090 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.83 (t, 3H, *J*=6.7Hz), 1.23-1.35 (m, 12H), 1.57 (s, 9H), 1.917-2.08 (m, 2H), 2.13(s, 3H), 6.07 (dd, 1H, *J*=5.1Hz, *J*=7.8Hz), 7.96 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =14.2, 21.0 22.7, 25.1, 28.3, 29.3, 29.4, 31.9, 35.2, 73.3, 82.1, 126.4, 148.6, 160.4, 169.9, 170.8 ; MS (ESI+, MeOH) m/z : 408.16(M+K⁺, 7.50), 392.19(M+Na⁺, 10.0), 370.20(M+H⁺, 100), 314.14(68.75), 254.12(15.63) ; Anal. Calcd for C₁₉H₃₁NO₄S (369.52) : C, 61.76%, H, 8.46%, N, 3.79%, S, 8.68% ; Found : C, 61.67%, H, 8.85%, N, 3.39%, S, 8.28%

rac-tert-butyl 2-(acetoxy(4-methoxyphenyl)methyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-16e) : According to the general procedure using 15e (150mg, 0.47mmol) in CH_2Cl_2 (3mL) with acetyl chloride (71 µL, 1 mmol, 2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (71µL, 1 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography 41 (Hexane:AcOEt 1:1) afforded **16e** as a solid (95%), m.p=114°C. IR (KBr) v 784, 827, 853, 951, 1022, 1035, 1103, 1170, 1220, 1251, 1279, 1371, 1476, 1515, 1613, 1713, 1751, 2930, 3095; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.56 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.86 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.06(s, 1H), 7.37(d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.99 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =21.2, 28.2, 55.4, 74.3, 82.1, 114.2, 126.9, 128.9, 129.8, 148.9, 160.1, 160.3, 169.3, 170.2; MS (ESI+, ACN) m/z : 386.10(M+Na⁺, 6.87), 364.12(M+H⁺, 50.0), 322.11(49.37), 304.1(100), 266.05(12.50), 248.04 (23.75); Anal. Calcd for C₁₈H₂₁NO₅S (363.43) : C, 59.49%, H, 5.82%, N, 3.85%, S, 8.82%; Found : C, 59.36%, H, 5.98%, N, 4.13%, S, 8.64%.

rac-tert-butyl 2-(acetoxy(phenyl)methyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-16f) : According to the general procedure using 15f (5 mg, 0.017mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) with acetyl chloride (3 μ L, 0.04 mmol, 2.5eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (3 μ L, 0.04 mmol, 2.5eq). Standard workup followed by flash chromatography (Hexane:AcOEt 1:1) afforded 16f as a solid (90%), m.p=113°C. IR (KBr) v 618, 722, 772, 813, 913, 1034, 1111, 1166, 1212, 1238, 1371, 1458, 1478, 1716, 1760, 2930, 2986, 3099 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 1.57$ (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.45-7.49(m, 2H), 8.00(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : $\delta = 21.1$, 28.2, 74.6, 82.2, 127.0, 127.2, 128.9, 129.0, 137.6, 148.9, 160.2, 169.2, 169.8 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 334.11(M+H⁺, 100), 278.04(6.25), 218.02(28.12) ; Anal. Calcd for C₁₇H₂₉NO₄S (333.4) : C, 61.24%, H, 5.74%, N, 4.20%, S, 9.62% ; Found : C, 61.33%, H, 5.88%, N, 4.58%, S, 9.39%.

rac-tert-butyl 2-(1-acetoxy-3-phenylpropyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-16g) : According to the general procedure using 15g (70 mg, 0.22mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) with acetyl chloride (35 μ L, 0.49 mmol, 2.2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (35 μ L, 0.49 mmol, 2.2eq). Standard workup followed by flash chromatography (Hexane:AcOEt 1:1) afforded 16g as a solid (82%), m.p=112°C. IR (KBr) v 701, 752, 782, 806, 851, 1039, 1066, 1104, 1171, 1224, 1344, 1371, 1456, 1477, 1497, 1714, 1758, 2929, 2957, 3092 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.55 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, *J*=7.95Hz), 6.07(dd, 1H, *J*=5.1Hz, *J*=7.8Hz), 7.12-7.25 (m, 5H), 7.95 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 21.0, 28.3, 31.5, 36.6, 72.8, 82.2, 126.2, 126.6, 128.5, 128.6, 140.7, 148.7, 160.3, 169.9, 170.2 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 384.12(M+Na⁺, 12.50), 362.14(M+H⁺, 100), 306.07(18.75), 246.05(7.50), 171.14(2.50) ; Anal. Calcd for C₁₉H₂₃NO₄S (361.46) : C, 63.13%, H, 6.41%, N, 3.88%, S, 8.87% ; Found : C, 63.51%, H, 6.79%, N, 4.12%, S, 8.68%.

rac-tert-butyl 2-(1-acetoxyallyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-16h) : According to the general procedure using 15h (60 mg, 0.25mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) with acetyl chloride (40 μ L, 0.55 mmol, 2.2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (40 μ L, 0.55 mmol, 2.2eq). Standard workup followed by flash chromatography (hexane:AcOEt 1:1) afforded 16h as a solid (99%), m.p=88°C. IR (KBr) v 782, 811, 927, 1027, 1106, 1172, 1232, 1373, 1476, 1717, 1750, 2928, 3094 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.57 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 5.33 (dd,

2H, *J*=10.4Hz, *J*=17.1Hz), 6.1 (ddd, 1H, *J*=6.13Hz, *J*=10.5Hz, *J*=16.9Hz), 6.54(dd, 1H, *J*=6Hz, *J*=2.3Hz), 8.01 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : $\delta = 21.0, 28.2, 73.3, 82.2, 119.2, 127.1, 133.5, 148.8, 160.3, 168.6, 169.3 ; MS (ESI+, MeOH) m/z : 322.4(M+K⁺, 9.37), 306.2(M+Na⁺, 13.12), 284.09(M+H⁺, 88.12), 228.03(100), 168.01(88.75) ; Anal. Calcd for C₁₃H₁₇NO₄S (283.34) : C, 55.11%, H, 6.05%, N, 4.94%, S, 11.32% ; Found : C, 55.45%, H, 6.41%, N, 4.81%, S, 10.96%.$

rac-tert-butyl 2-(1-acetoxy-2-methylallyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-16i) : According to the general procedure using 15i (65 mg, 0.25mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) with acetyl chloride (60 μ L, 0.84 mmol, 3.4eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (60 μ L, 0.84 mmol, 3.4eq). Standard workup followed by flash chromatography (Hexane:AcOEt 1:1) afforded 16i as a solid (99%), m.p=83°C. IR (KBr) v 773, 783, 810, 853, 909, 1020, 1104, 1173, 1230, 1346, 1372, 1453, 1476, 1717, 1749, 2929, 2984, 3100 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.58 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 5.07 (d, 2H, J=42.3Hz), 6.47(s, 1H), 8.01 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 18.7, 21.0, 28.3, 75.8, 82.2, 115.2, 127.1, 141.1, 148.8, 160.3, 168.7, 169.2 ; MS (ESI+, MeOH) m/z : 320.09(M+Na⁺, 11.87), 298.11(M+H⁺, 100), 242.04(86.25), 182.02(56.87), 132.9(5.00) ; Anal. Calcd for C₁₄H₁₉NO₄S (297.37) : C, 56.55%, H, 6.44%, N, 4.71%, S, 10.78% ; Found : C, 56.56%, H, 6.77%, N, 4.50%, S, 10.53%.

6.1.3.6. Synthesis of racemic tert-butyl 2-(1-propionyloxy) thiazole-4-carboxylate (*rac*-17) To a solution of one of the alcohols 15 (1 mmol) in dichloromethane (10 mL), propionic anhydride (2 mmol, 257μ L) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100 μ L, 1% solution) were added. After stirring for 30 min at room temperature the solvent was evaporated *in vacuo* and the crude product was purified by column chromatography using CH₂Cl₂ : AcOEt or CH₂Cl₂ as eluent.

2-(3-methyl-1-(propionyloxy)butyl)thiazole-4-carboxylate (rac-17c) *rac*-tert-butyl : According to the general procedure using 15c (50 mg, 0.19mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (72 µL, 0.56 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-N,N-dimethylaminopyridine in pyridine (30 µL, 0.37mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1) afforded 17c as a solid (99%), m.p=69°C. IR v 781, 804, 848, 1100, 1153, 1232, 1365, 1712, 1746, 2895, 2957, 3095; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ =0.94 (d, 6H, J=6.8Hz), 1.15(t, 1H, J=7.56Hz), 1.56 (s, 9H), 1.66-1.77(m, 1H), 1.93 (ddd, 2H, J=5.28Hz, J=9.45Hz, J=6.8Hz), 2.38(q, 2H, J=7.56Hz), 6.17 (dd, 1H, J=9.06Hz, J=5.28Hz), 7.95 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ =9.1, 21.6, 23.2, 24.7, 27.7, 28.2, 44.1, 71.6, 82.0, 126.4, 148.4, 160.3, 171.3, 173.4; MS (ESI+)(m/z) : 328.0 (M+H⁺, 1.54), 327.0 (M⁺,8.11), 271.0 (29.94), 215.0 (100), 214.0 (69.35), 158.9 (50.59), 57.0 (58.13) ; Anal. Calcd for C₁₆H₂₅NO₄S (327.44) : C, 58.69%, H, 7.70%, N, 4.28%, S, 9.79% ; Found : C, 58.69%, H, 8.08%, N, 4.28%, S, 10.10%.

rac-tert-butyl 2-(1-(propionyloxy)nonyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-17d) : According to the general procedure using 15d (50mg, 0.15mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (40 μ L, 0.31 mmol, 2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (19 μ L, 0.23mmol, 1.5eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 17d as a solid (97%), m.p=55°C. IR v 850, 1050, 1104, 1158, 1233, 1711, 1748, 2851, 2912, 2958, 2990, 3091 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.83 (t, 3H, *J*=6.4Hz), 1.13(t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.18-1.29 (m, 12H), 1.56 (s, 9H), 1.91-2.09 (m, 2H), 2.43(q, 2H, *J*=7.56Hz), 6.09 (dd, 1H, *J*=4.9Hz, *J*=7.9Hz), 7.95 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =9.2, 14.2, 22.7, 25.0, 27.7, 28.2, 29.2, 29.4, 31.9, 35.3, 73.2, 82.1, 126.3, 148.6, 160.4, 171.0, 173.4 ; MS (ESI+)(m/z) : 383.0 (M⁺, 22.08), 327.0(45.83), 271.0(100), 270.0(82.03), 227.0(39.91), 214.9(24.39), 158.9(35.43), 157.9(10.30), 57.0(58.28), 43.0(24.15) ; Anal. Calcd for C₂₀H₃₃NO₄S (383.21) : C, 62.63%, H, 8.67%, N, 3.65%, S, 8.36% ; Found : C, 62.53%, H, 8.40%, N, 3.32%, S, 8.28%.

rac-tert-butyl 2-((4-methoxyphenyl)(propionyloxy)methyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-17e) : According to the general procedure using 15e (50 mg, 0.16mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (61 μ L, 0.47mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylaminopyridine in pyridine (26 μ L, 0.31 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂ : AcOEt 9:1) afforded 17e as a semisolid (99%). IR v 754, 1024, 1155, 1252, 1514, 1724, 1743, 2853, 2925, 2958;¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 1.16 (t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.56 (s, 9H), 2.43 (dq, 2H, *J*=7.75Hz, *J*=3.77Hz), 3.77 (s, 3H), 6.86 (d, 2H, *J*=9.1Hz), 7.08(s, 1H), 7.36(d, 2H, *J*=9.1Hz), 7.98 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 9.0, 27.7, 28.2, 55.4, 74.2, 82.1, 114.2, 126.9, 128.8, 129.9, 148.9, 160.0, 160.3, 170.4, 172.7 : MS (ESI+) m/z : 378.0(M+H⁺, 6.22), 377.0(M⁺, 26.45), 265.9(14.74), 264.9(75.49), 247.9(34.15), 57.0(59.83), 43.0(100) ; Anal. Calcd for C₁₉H₂₃NO₅S (377.13) : C, 60.46%, H, 6.14%, N, 3.71%, S, 8.50% ; Found : C, 60.82%, H, 6.50%, N, 3.60%, S, 8.64%.

rac-tert-butyl 2-(3-phenyl-1-(propionyloxy)propyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-17g) : According to the general procedure using 15g (50mg, 0.17mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (67 μ L, 0.52 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylaminopyridine in pyridine (28 μ L, 0.34 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1) afforded 17g as a solid (96%), m.p=48°C. IR v 696, 777, 803, 848, 1079, 1102, 1150, 1231, 1366, 1711, 1757, 2915, 2960, 3092 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.19 (t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.60 (s, 9H), 2.38-2.45 (m, 4H), 2.73 (q, 2H, *J*=7.56Hz), 6.16(dd, 1H, *J*=4.9Hz, *J*=7.2Hz), 7.19 (dd, 3H, *J*=7.56Hz, *J*=12.8Hz), 7.27(d, 2H, *J*=7.56Hz), 8.00 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 9.1, 27.6, 28.3, 31.5, 36.7, 72.6, 82.1, 126.2, 126.5, 128.5, 128.5, 140.7, 148.7, 160.4, 170.4, 173.3 ; MS (ESI+)m/z : 375.0(M⁺, 3.09), 248.0(17.49), 214.9(63.30), 192.0(44.09), 158.9(100), 57.0(47.56) ; Anal. Calcd for C₂₀H₂₅NO₄S (375.15) : C, 63.97%, H, 6.71%, N, 3.73%, S, 8.54% ; Found : C, 64.04%, H, 7.05%, N, 3.56%, S, 8.68%. *rac*-tert-butyl 2-(1-(propionyloxy)allyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-17h) : According to the general procedure using 15h (60 mg, 0.25mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (96 μ L, 0.75 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (40 μ L, 0.5 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1) afforded 17h as a liquid (95%). IR v 754, 807, 1155, 1252, 1326, 1367, 1729, 2945, 2980, 3095 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.19 (t, 3H, *J*=7.30Hz), 1.58 (s, 9H), 2.44 (q, 2H, *J*=7.30Hz), 5.34 (dd, 1H, *J*=9.8Hz, *J*=16.6Hz), 6.11 (ddd, 1H, *J*=4.5Hz, *J*=9.8Hz, *J*=16.9Hz), 6.57(d, 1H, *J*=4.5Hz), 8.02 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 9.1, 27.7, 28.3, 73.2, 82.3, 119.2, 127.2, 133.6, 148.8, 160.3, 168.9, 172.8 ; MS (ESI+) m/z : 297.0 (M⁺, 0.60), 282.0(2.38), 241.0(28.08), 224.0(37.75), 185.0(100), 168.0(76.68), 57.1(46.04) ; Anal. Calcd for C₁₄H₁₉NO₄S (297.1) : C, 56.55%, H, 6.44%, N, 4.71%, S, 10.78% ; Found : C, 56.55%, H, 6.78%, N, 4.39%, S, 10.96%.

rac-tert-butyl 2-(2-methyl-1-(propionyloxy)allyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-17i) : According to the general procedure using 15i (50 mg, 0.2mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (77 μ L, 0.0.6 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylaminopyridine in pyridine (32 μ L, 0.4 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl:AcOEt 9:1) afforded 17i as a solid (98%), m.p=80°C. IR v 806, 847, 1102, 1145, 1233, 1712, 1753, 2915, 2947, 2986, 3094 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.16(t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.56 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 2.44 (q, 2H, *J*=7.56Hz), 5.05 (d, 2H, J=43.05Hz), 6.47(s, 1H), 7.99 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 9.1, 18.7, 27.6, 28.2, 75.7, 82.1, 115.2, 127.0, 141.1, 148.7, 160.2, 168.9, 172.5 ; MS (ESI⁺) : 311.1(M⁺, 2.50), 297.0(4.50), 269.0(25.80), 255.0(3.25), 182.0(100), 168.1(80.25), 71.0(20.05), 57.0(15.58), 43.0(23.50) ; Anal. Calcd for C₁₅H₂₁NO₄S (311.12) : C, 57.86%, H, 6.80%, N, 4.50%, S, 10.30% ; Found : C, 57.47%, H, 7.07%, N, 4.22%, S, 10.53%.

6.1.3.7. Synthesis of racemic tert-butyl 2-(1-butyryloxy)thiazole-4-carboxylate (rac-18)

To a solution of one of the alcohols **15** (1 mmol) in dichloromethane (10 mL) butyric anhydride (2 mmol) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100 μ L, 1% solution) were added. After stirring for 30 min at room temperature the solvent was evaporated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography using CH₂Cl₂:AcOEt or CH₂Cl₂ as eluent.

rac-tert-butyl 2-(1-(butyryloxy)-3-methylbutyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-18c) : According to the general procedure using 15c (50 mg, 0.19mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (91 μ L, 0.56 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (30 μ L, 0.37mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1) afforded 18c as a liquid (99%). IR v 755, 1051, 1094, 1157, 1221, 1368, 1459, 1709, 1731, 2873, 2962 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.92-0.97 (m, 9H), 1.56 (s, 9H), 1.63-1.71(m, 4H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 2H), 6.19 (dd, 1H, *J*=8.55Hz, *J*=4.9Hz), 7.96 (s, 1H) ; ¹³C

NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.6, 18.3, 21.7, 23.1, 24.6, 28.0, 36.1, 44.0, 71.4, 82.0, 126.3, 148.4, 160.3, 171.3, 172.5 ; MS (ESI+) m/z : 342.1(M+H⁺, 2.03), 341.1(M⁺, 10.54), 285.0(19.65), 268.0(29.42), 228.9(19.97), 227.0(10.98), 215.0(100), 214.0(71.33), 158.9(53.93), 71.0(24.01), 57.0(24.15), 43.0(26.23) ; Anal. Calcd for C₁₇H₂₇NO₄S (341.47) : C, 59.80%, H, 7.97%, N, 4.10%, S, 9.39% ; Found : C, 59.90%, H, 8.13%, N, 4.25%, S, 9.49%.

rac-tert-butyl 2-(1-(butyryloxy)nonyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-18d) : According to the general procedure using 15d (50 mg, 0.15mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (50 μ L, 0.31 mmol, 2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (19 μ L, 0.23mmol, 1.5eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 18d as a solid (99.5%), m.p=55°C. IR v 778, 1068, 1101, 1159, 1231, 1369, 1460, 1713, 1743, 2854, 2927, 2935, 3094 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.85 (t, 3H, *J*=6.4Hz), 0.95 (t, 3H, *J*=7.2Hz), 1.22-1.32 (m, 12H), 1.57 (s, 9H), 1.67 (dt, 2H, *J*=7.30Hz, *J*=14.73Hz), 1.91-2.25 (m, 2H), 2.37(t, 2H, *J*=7.56Hz), 6.09 (dd, 1H, *J*=4.9Hz, *J*=7.9Hz), 7.95 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.8, 14.2, 18.5, 22.7, 25.0, 28.1 29.2, 29.4, 31.9, 35.3, 36.2, 73.1, 82.1, 126.3, 148.6, 160.4, 171.0, 172.6 ; MS (ESI+) m/z : 397.1 (M⁺, 1.56), 341.0(2.31), 271.0(8.17), 123.0(100), 91.0(36.03), 57.0(8.97), 43.0(21.25) ; Anal. Calcd for C₂₁H₃₅NO₄S (397.23) : C, 63.44%, H, 8.87%, N, 3.52%, S, 8.07% ; Found : C, 63.17%, H, 8.68%, N, 3.18%, S, 8.28%.

rac-tert-butyl 2-(butyryloxy (4-methoxyphenyl)methyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-18e) : According to the general procedure using 15e (50 mg, 0.16mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (77 µL, 0.47mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-N,N-dimethylaminopyridine in pyridine (26 µL, 0.31 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1) afforded 18e as a solid (99.5%), m.p=71°C. IR v 754, 832, 1037, 1055, 1169, 1232, 1344, 1513, 1715, 1741, 2921, 3099 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.93 (t, 3H, *J*=7.2Hz), 1.56 (s, 9H), 1.62-1.77 (m, 2H), 2.40(t, 2H, *J*=7.2Hz) 3.77 (s, 3H), 6.85 (d, 2H, *J*=8.68Hz), 7.08(s, 1H), 7.36(d, 2H, *J*=8.68Hz), 7.99 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.7, 18.4, 28.2, 36.2, 55.3, 74.1, 82.1, 114.2, 126.8, 128.8, 129.9, 148.8, 160.0, 160.3, 170.4, 171.9 ; MS (ESI⁺)m/z : 391.0(M⁺, 27.78), 335.0(11.26), 318.0(9.15), 305.0(6.63), 265.9(17.01), 264.9(100), 247.9(10.90), 71.0(10.60), 57.0(18.20), 43.0(21.62) ; Anal. Calcd for C₂₀H₂₅NO₅S (391.15) : C, 61.36%, H, 6.44%, N, 3.58%, S, 8.19% ; Found : C, 62.00%, H, 6.83%, N, 3.44%, S, 8.35%.

rac-tert-butyl 2-(1-(butyryloxy)-3-phenylpropyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-18g) : According to the general procedure using 15g (50 mg, 0.17mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (84 μ L, 0.52 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylaminopyridine in pyridine (28 μ L, 0.34 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1) afforded 18g as a solid (97%), m.p=50°C. IR v 698, 906, 954, 1061, 1150, 1226, 1351, 1378, 1455, 1525, 1748, 1769, 2767, 2958, 3099 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.00 (dd, 3H, *J*=7.2Hz, *J*=12.08Hz), 1.60 (s, 9H), 1.69-1.71 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 4H), 2.70(t, 2H, *J*=7.9Hz), 6.17(dd, 1H, *J*=4.5Hz, *J*=8.3Hz), 7.16 (dd, 3H, *J*=8.3Hz, *J*=3.3 Hz), 7.21(d, 2H, *J*=8.3Hz), 8.00 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.8, 18.5, 28.3, 31.5, 36.7, 37.2, 72.6, 82.2, 126.2, 126.6, 128.5, 128.6, 140.7, 148.7, 160.4, 170.5, 172.6; MS (ESI⁺)m/z : 389.0(M⁺, 2.88), 317.0(2.39), 316.0(12.56), 285.0(28.42), 228.9(46.26), 204.9(30.81), 158.9(100), 71.0(16.54), 57.0(24.18), 43.0(28.87) ; Anal. Calcd for C₂₁H₂₇NO₄S (389.17) : C, 64.75%, H, 6.99%, N, 3.60%, S, 8.23% ; Found : C, 64.93%, H, 7.19%, N, 6.35%, S, 8.48%.

rac-tert-butyl 2-(1-(butyryloxy)allyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-18h) : According to the general procedure using 15h (60 mg, 0.25mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (122 μ L, 0.75 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (40 μ L, 0.5 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1) afforded 18h as a liquid (95%). IR v 755, 926, 1096, 1158, 1252, 1368, 1515, 1709, 1745, 2899, 2950, 2976, 3098 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.95 (t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.57 (s, 9H), 1.62-175(m, 2H), 2.40 (q, 2H, *J*=7.56Hz), 5.33 (dd, 1H, *J*=10.57Hz, *J*=17.3Hz), 6.11 (ddd, 1H, *J*=6.03Hz, *J*=10.53Hz, *J*=16.6Hz), 6.57(d, 1H, *J*=6.03Hz), 8.00 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.8, 18.4, 28.3, 36.2, 73.1, 82.2, 119.1, 127.1, 133.6, 148.8, 160.3, 168.9, 171.9 ; MS (ESI⁺)m/z : 311.1(M⁺, 0.93), 296.0(2.25), 255.0(17.71), 238.0(23.01), 185.0(100), 168.0(76.64), 71.0(9.25), 57.1(25.77), 43.0(15.55) ; Anal. Calcd for C₁₅H₂₁NO₄S (311.12) : C, 57.86%, H, 6.80%, N, 4.50%, S, 10.30% ; Found : C, 57.70%, H, 6.87%, N, 4.50%, S, 10.56%.

rac-tert-butyl 2-(1-(butyryloxy)-2-methylallyl)thiazole-4-carboxylate (*rac*-18i) : According to the general procedure using 15i (50 mg, 0.2mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (98 μ L, 0.0.6 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (32 μ L, 0.4 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl:AcOEt 9:1) afforded 18i as a solid (98%), m.p=44°C. IR v 785, 849, 997, 1102, 1155, 1231, 1320, 1369, 1485, 1711, 1748, 2925, 2960, 2990, 3096 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.95(t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.57 (s, 9H), 1.65-1.72(m, 2H), 1.76 (s, 3H), 2.39 (q, 2H, *J*=7.56Hz), 5.06 (d, 2H, *J*=42.3Hz), 6.48(s, 1H), 7.99 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.8, 18.5, 18.8, 28.3, 36.2, 75.7, 82.2, 115.3, 127.0, 141.2, 148.8, 160.3, 169.0, 171.8 ; MS (ESI⁺) : 310.0(1.32), 269.0(2.30), 252.0(11.89), 238.0(29.99), 199.0(16.34), 182.0(100), 85.0(0.86), 71.0(7.81), 57.1(6.06), 43.0(11.10) ; Anal. Calcd for C₁₆H₂₃NO₄S (325.13) : C, 59.05%, H, 7.12%, N, 4.30%, S, 9.85% ; Found : C, 59.07%, H, 7.43%, N, 4.26%, S, 10.05%.

6.1.3.8. General procedure for the synthesis of racemic 4-bromo-2(1-hydroxymethylthiazole) (*rac*-19)

Method 1:

The synthesis of the thiazole alcohols was carried out in a sealed tube under N_2 using THF (4 mL) as solvent. To the solution of 2,4-dibromothiazole (0.412 mmol) iPrMgCl·LiCl conc 1.3M

(0.533 mmol) was added in small drops at 0°C and the mixture was left to react for 15 minutes. Afterwards the aldehydes were added (0.824 mmol) also dropwise, at 0°C, and the reaction mixture was left under stirring at this temperature for 10 min. The temperature was then increased to room temperature and the reaction was left for another 1.5h. The reaction mixture was quenched with saturated solution of NH₄Cl (2ml), then water was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3x10mL). The combined organic phases were washed with HCl 5% (10mL) and bride (10mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of AcOEt- P as eluent to give the 2-(-1-hydroxymethyl)thiazole-4-bromine derivatives **19**. The following detailed procedures are given using optimized experimental conditions.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)ethanol (*rac*-19a) : According to the general procedure using 2,4dibromothiazole with iPrMgCl·LiCl (0.412 mL, 0.533mmol, 1.3 eq) and acetaldehyde (46.60 μ L, 0.824 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt:P 2:8) afforded 19a as a liquid (65%). IR (KBr) v 736, 832, 880, 1009, 1079, 1110, 1184, 1252, 1308, 1446, 1482, 2979, 3121, 3337 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.55 (d, 3H, *J*=6Hz), 4.46 (d, 1H, *J*=4.8Hz), 5.08 (dq, 1H, *J*=4.8Hz, *J*=6Hz), 7.13 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 24.1, 68.2, 116.9, 124.4, 177.5 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 209.93(M+H⁺, 100, Br⁸¹), 207.94 (M+H⁺, 92.81, Br⁷⁹), 191.65(6.25, Br⁸¹), 189.93(6.56, Br⁷⁹) ; Anal. Calcd for C₅H₆BrNOS (208.07) : C,28.86%, H,2.91%, N,6.73%, S,15.41% ; Found : C,28.48%, H,3.06%, N,6.98%, S, 15.48%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2,2-dimethylpropan-1-ol (*rac*-19b) : According to the general procedure using 2,4-dibromothiazole with iPrMgCl·LiCl (0.412 mL, 0.533mmol, 1.3 eq) and pivaldehyde (89.36 μ L, 0.824 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt : P 2:8) afforded 19b as a solid (72%), m.p=101°C. IR (KBr) v 7.21, 748, 835, 881, 901, 1017, 1070, 1087, 1173, 1249, 1289, 1366, 1479, 2873, 2975, 3107, 3123, 3308 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.01 (s, 9H), 2.71 (d, 1H, *J* =5.1 Hz), 4.65 (d, 1H, *J*= 5.4Hz), 7.20 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 25.7, 36.1, 79.5, 117.0, 123.8, 174.5 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 251.98(M+H⁺, 100, Br⁸¹), 249.99(M+H⁺, 93.75, Br⁷⁹), 233.92(8.12, Br⁸¹), 231.97(8.75, Br⁷⁹), 171.14(4.38), 115.12(2.50) ; Anal. Calcd for C₈H₁₂BrNOS (250.15) : C,38.41%, H,4.84%, N,5.60%, S,12.82% ; Found : C,38.42%, H,4.95%, N,5.95%, S, 12.42%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-3-methylbutan-1-ol (*rac*-19c) : According to the general procedure using 2,4-dibromothiazole with iPrMgCl·LiCl (0.412 mL, 0.533mmol, 1.3 eq) and 3-methylbutanal (89.70 μ L, 0.824 mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt : P 2:8) afforded **19c** as a liquid (85%). IR (KBr) v 733, 888, 1082, 1186, 1251, 1297, 1368, 1386, 1468, 1480, 1706, 2871, 2958, 3380 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.97 (d, 3H, *J*=2.4Hz), 0.99(d, 3H, *J*=2.4Hz), 1.74 (dd, 2H, *J*=6.5Hz, *J*=6.6Hz), 1.85-1.92 (m,1H), 2.68(d, 1H, *J*=5.3Hz), 5.069 (dt, 1H, *J*=6.5Hz, *J*=5.6Hz), 7.18 (s, 1H) ; ¹³C NMR

 $\begin{array}{l} ({\rm CDCl}_3, 75 \ {\rm MHz}): \delta = 21.7, 23.4, 24.6, 47.0, 70.3, 116.8, 124.3, 177.7 ; \ {\rm MS} \ ({\rm ESI+, ACN}) \ {\rm m/z}: 251.98 ({\rm M+H^+}, 100, {\rm Br}^{81}), 249.99 ({\rm M+H^+}, 96.87, {\rm Br}^{79}), 233.94 (14.37, {\rm Br}^{81}), 231.97 (14.59, {\rm Br}^{79}) ; \\ {\rm Anal. \ Calcd \ for \ C_8 H_{12} Br NOS \ (250.15): C, 38.41\%, H, 4.84\%, N, 5.60\%, S, 12.82\% ; \ {\rm Found}: C, 38.81\%, H, 5.01\%, N, 5.81\%, S, 12.44\%. \end{array}$

4-bromothiazole-2-carbaldehyde (20) : According to the general procedure using 2,4dibromothiazole (2g, 0.008 mol) with iPrMgCl·LiCl (21.66 mL, 0.012 mol, 1.5 eq) and Nformylmorpholine (20.76 mL, 0.206 mol, 25eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt:P 1:9) afforded **20** as a solid (61%), m.p= 160°C. IR (KBr) v 657, 712, 768, 845, 900, 1088, 1227, 1263, 1335, 1388, 1455, 1550, 1677, 1711, 2877, 3122 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =7.65 (d, 1H, *J*=1.2Hz), 9.85 (d, 1H, *J*=1.2Hz) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 125.1, 128.4, 165.6, 182.4 ; MS (IE, isobutane) m/z : 193.1(M+H⁺, 74.83, Br⁸¹), 193(M+H⁺, 72.85, Br⁷⁹) 165.11(52.32, Br⁸¹), 163.01(52.15, Br⁷⁹), 138.25(41.06, Br⁸¹), 136.35(35.76, Br⁷⁹), 83.41(27.43), 57(100), 45(35.76) ; Anal. Calcd for C₄H₂BrNOS (190.13) : C,25.02%, H,1.05%, N,7.29%, S,16.70% ; Found : C,25.37%, H,0.99%, N,7.58%, S, 16.86%.

Method 2

In a dried round bottom flask **20** (100 mg, 0.521mmol) was added under N₂ atmosphere. THF (4mL) was added as solvent and the reaction mixture was cooled at -78°C. After the reaction was cooled Grignard reagent (0.521 mmol) was added dropwise. The reaction was followed by TLC (P:AcOEt). After the whole quantity of the substrate was transformed, the reaction was quenched with saturated solution of NH₄Cl (2ml). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3x5mL). The combined organic phases were washed with HCl 5% (5mL) and bride, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography on silica gel using a mixture of P-AcOEt as eluent gave the 2-(-1-hydroxymethyl) thiazole-4-bromine derivatives **19**. The following detailed procedures are given using optimized experimental conditions.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)prop-2-en-1-ol (*rac*-19d) : According to the general procedure using 20 with vinylmagnesium bromide 0.7M (749 µL, 0.52 mmol, 1eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt : P 3:7) afforded 19d as a liquid (62%). IR (KBr) v 738, 837, 886, 933, 987, 1050, 1135, 1174, 1258, 1479, 3120, 3306 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =3.12 (d, 1H, *J*=4.5Hz), 5.33 (d, 1H, *J*=10.2Hz), 5.47(d, 1H, *J*=6.2Hz), 5.49(d, 1H, *J*=17.1Hz), 6.1 (ddd, 1H, *J*=17Hz, *J*=10.3Hz, *J*=6.2Hz), 7.21 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =72.5, 117.5, 118.0, 124.7, 136.8, 174.5 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 221.94(M+H⁺, 100, Br⁸¹), 219.94(M+H⁺, 90.0, Br⁷⁹), 203.94(25.0, Br⁸¹, 201.93(26.25, Br⁷⁹), 143.06(2.50), 114.01(2.50) ; Anal. Calcd for C₆H₆BrNOS (220.08) : C, 32.74%, H, 2.75%, N, 6.36%, S, 14.57% ; Found : C, 32.72%, H, 2.76%, N, 6.74%, S, 14.59%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2-methylprop-2-en-1-ol (*rac*-19e) : According to the general procedure using 20 with isopropenyl bromide 0.5M (1.04 mL, 0.52 mmol, 1eq). Standard workup followed by flash chromatography (AcOEt:P 2:8) afforded 10e as a liquid (72%). IR (KBr) v 736, 839, 909, 1056, 1085, 1166, 1254, 1447, 1479, 2916, 3120, 3306 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 1.73$ (s, 3H), 3.01 (d, 1H, *J*=3.9Hz), 5.07(d, 2H, *J*=52.8Hz), 5.41 (d, 1H, *J*=3.6Hz), 7.22 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : $\delta = 17.5$, 75.5, 114.7, 117.6, 124.3, 144.2, 174.4 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 235.95(M+H⁺, 100, Br⁸¹), 233.95 (M+H⁺, 96.88, Br⁷⁹) 217.94(21.87, Br⁸¹), 215.94(18.75, Br⁷⁹), 118.08(2.50) ; Anal. Calcd for C₇H₈BrNOS (234.11) : C, 35.91%, H, 3.44%, N, 5.98%, S, 13.70% ; Found : C, 36.29%, H, 3.49%, N, 5.59%, S, 13.53%.

6.1.3.9. Synthesis of racemic 2-(1-acetoxymethyl) thiazole-4-brom (rac-21)

To a solution of one of the alcohols **19** (1 mmol) in dichloromethane (10 mL), acetyl chloride (1.5 mmol, 108μ L) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100 μ L, 1% solution) were added. After stirring for 30 min at room temperature the solvent was evaporated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography using hexane:AcOEt as eluent.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)ethyl acetate (*rac*-21a) : According to the general procedure using 19a (100 mg, 0.48mmol) in CH₂Cl₂ (3mL) with acetyl chloride (80 µL, 0.739 mmol, 1.5eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (80 µL, 0.739 mmol, 1.5eq). Standard workup followed by flash chromatography (hexane:AcOEt 1:1) afforded 21a as a liquid (99%). IR (KBr) v 833, 888, 1024, 1083, 1227, 1371, 1446, 1487, 1747, 2852, 2925;¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.66 (d, 3H, *J*=6.6Hz), 2.13 (s, 3H), 6.06(q, 1H, *J*=6.6Hz), 7.19(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =20.8, 21.1, 69.5, 117.3, 125.0, 169.8, 171.5 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 274.0(M+Na⁺, 97.50, Br⁸¹), 272.0 (M+Na⁺, 100, Br⁷⁹), 194.0(22.50, Br⁸¹), 192.0(20.0, Br⁷⁹), 130.3(22.20) ; Anal. Calcd for C₇H₈BrNO₂S (250.11) : C, 33.61%, H, 3.22%, N, 5.60%, S, 12.82% ; Found : C, 33.97%, H,3.39%, N, 5.28%, S, 12.47%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2,2-dimethylpropyl acetate (*rac*-21b) : According to the general procedure using 19b (120 mg, 0.48mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) with acetyl chloride (120 μ L, 1.10 mmol, 2.3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100 μ L, 0.92mmol, 1.92eq). Standard workup followed by flash chromatography (hexane:AcOEt 2:1) afforded 21b as a liquid (85%). IR (KBr) v 603, 859, 1022, 1220, 1369, 1464, 1537, 1715, 1750, 2854, 2925, 3501 ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ =0.95 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 5.65(s, 1H), 7.86(s, 1H) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz) : δ =20.5, 25.5, 34.9, 78.8, 118.7, 123.2, 169.2, 169.6 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 316.5(M+Na⁺, 100, Br⁸¹), 314.2(M+K⁺, 90.47, Br⁷⁹), 216.2(38.09), 130.3(71.43) ; Anal. Calcd for C₁₀H₁₄BrNO₂S (292.19) : C, 41.11%, H, 4.83%, N, 4.79%, S, 10.97% ; Found : C,41.25%, H,4.90%, N, 4.85%, S, 11.01%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-3-methylbutyl acetate (*rac*-21c) : According to the general procedure using 19c (100 mg, 0.4mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) with acetyl chloride (100 μ L, 0.92 mmol, 2.3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100 μ L, 0.92mmol, 1.92eq). Standard workup followed by flash chromatography (hexane:AcOEt 1:1) afforded 21c as a liquid (95%). IR (KBr) v 890, 1020, 1055, 1081, 1224, 1370, 1483, 1753, 2871, 2929, 2959 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.94 (d, 3H, *J*=1.8Hz), 0.96 (d, 3H, *J*=1.8Hz), 1.65-1.74(m, 1H), 1.88(ddd, 2H, *J*=4.8Hz, *J*=8.6Hz, *J*=16.7Hz), 2.13(s, 3H), 6.08 (dd, 1H, *J*=9.1Hz, *J*=4.8Hz), 7.18 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =21.0, 21.9, 23.1, 24.7, 44.0, 71.3, 117.1, 125.0, 170.0, 171.4 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 316.1 (M+Na⁺, 100, Br⁸¹), 314.1(M+Na⁺, 97.82, Br⁷⁹), 234.1(43.18, Br⁸¹), 232.1(42.95, Br⁷⁹), 199.3(23.50), 130.3(18.26) ; Anal. Calcd for C₁₀H₁₄BrNO₂S (292.19) : C, 41.11%, H, 4.83%, N, 4.79%, S, 10.97% ; Found : C,41.35%, H,5.01%, N, 4.99%, S, 10.99%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)allyl acetate (*rac*-21d) : According to the general procedure using 19d (100 mg, 0.45mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) with acetyl chloride (100 μ L, 0.92 mmol, 2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100 μ L, 0.92mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (hexane:AcOEt 1:1) afforded 21d as a liquid (99%). IR (KBr) v 839, 888, 937, 983, 1024, 1081, 1221, 1371, 1481, 1748, 2853, 2925 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =2.17 (s, 3H), 5.37 (dd, 2H, *J*=10.4Hz, *J*=17.1Hz), 6.08(ddd, 1H, *J*=6.2Hz, *J*=10.4Hz, *J*=16.9Hz), 6.47(dd, 1H, *J*=6.2Hz, *J*=2.4Hz), 7.23 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =21.0, 73.0, 117.8, 119.8, 125.4, 133.1, 169.1, 169.4 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 286.0 (M+Na⁺, 100 Br⁸¹), 384.0 (M+Na⁺, 93.18, Br⁷⁹) 204.1(53.40), 202.1(50.00) ; Anal. Calcd for C₈H₈BrNO₂S (262.12) : C, 36.66%, H, 3.08%, N, 5.34%, S, 12.23% ; Found : C,36.89%, H,3.26%, N, 5.54%, S, 12.09%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2-methylallyl acetate (*rac*-21e) : According to the general procedure using 19e (100 mg, 0.42mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) with acetyl chloride (100 μ L, 0.92 mmol, 2.2eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100 μ L, 0.92mmol, 2.2eq). Standard workup followed by flash chromatography (hexane:AcOEt 1:1) afforded 21e as a liquid (99%). IR (KBr) v 738, 839, 891, 916, 962, 1033, 1082, 1222, 1371, 1435, 1480, 1654, 1747, 2853, 2923, 3120 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ =1.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 5.10(d, 2H, *J*=38.4Hz), 6.41(s, 1H), 7.22 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =18.5, 21.0, 75.7, 115.8, 117.7, 125.2, 140.7, 169.2, 169.3 ; MS (ESI+, ACN) m/z : 300.1 (M+Na⁸¹, 100, Br⁸¹), 298.1 (M+Na⁺, 97.5, Br⁷⁹), 218.1(27.27, Br⁸¹), 216.1(34.09, Br⁷⁹), 130.3(12.35) ; Anal. Calcd for C₉H₁₀BrNO₂S (276.15) : C, 39.14%, H, 3.65%, N, 5.07%, S, 11.61% ; Found : C,39.17%, H,3.67%, N, 5.11%, S, 11.39%.

6.1.3.10. Synthesis of racemic 2-(1-propionyloxy)thiazole-4-brom (rac-22)

To a solution of one of the alcohols **19** (1 mmol) in dichloromethane (10 mL) propionic anhydride (3 mmol) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100

 μ L, 1% solution) were added. After stirring for 30 min at room temperature the solvent was evaporated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography using CH₂Cl₂ as eluent.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)ethyl propionate (*rac*-22a) : According to the general procedure using **19a** (50 mg, 0.24mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (93 µL, 0.72 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (39 µL, 0.48mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded **22a** as a liquid (99%). IR v 831, 1015, 1083, 1165, 1253, 1362, 1486, 1742, 2905, 2985 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.16 (t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.65 (d, 3H, *J*=6.8Hz), 2.41 (q, 2H, *J*=7.56Hz), 6.09(q, 1H, *J*=6.8Hz), 7.18(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =9.1 20.8, 27.7, 69.4, 117.2, 124.9, 171.7, 173.2 ; MS (ESI⁺)m/z : 264.9 (M⁺, 13.93, Br⁸¹), 262.9(M⁺, 13.40, Br⁷⁹), 208.9(84.60, Br⁸¹), 207.9(100, Br⁸¹), 206.9(82.71, Br⁷⁹), 205.9(91.15, Br⁷⁹), 191.9(38.87, Br⁸¹), 189.9(34.77, Br⁷⁹), 165.9(17.31, Br⁸¹), 163.9(17.33, Br⁷⁹), 57.0(57.90) ; Anal. Calcd for C₈H₁₀BrNO₂S (262.96) : C, 36.38%, H, 3.82%, N, 5.30%, S, 12.14% ; Found : C, 36.22%, H,4.13%, N, 5.30%, S, 12.37%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2,2-dimethylpropyl propionate (*rac*-22b) : According to the general procedure using 19b (50 mg, 0.2mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (77 μ L, 0.6 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (32 μ L, 0.4mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded **22b** as a solid (98%), m.p.=66°C. IR v 905, 1031, 1241, 1350, 1450, 1537, 1748, 1796, 2777, 2930, 3128 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.01(s, 9H), 1.17 (t, 3H, *J*=7.56Hz), 2.47 (q, 2H, *J*=7.56Hz), 5.81(s, 1H), 7.17(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =9.2, 26.0, 27.7, 35.6, 79.6, 116.9, 124.5, 169.7, 173.1 ; MS (ESI⁺)m/z : 307.9 (M⁺, 1.14, Br⁸¹), 306.9(8.86, Br⁸¹), 305.9(M⁺, 1.08, Br⁷⁹), 304.9(8.53, Br⁷⁹), 250.9(41.38, Br⁸¹), 248.9(40.24, Br⁷⁹), 194.9(97.30, Br⁸¹), 192.9(100, Br⁷⁹), 57.0(71.55) ; Anal. Calcd for C₁₁H₁₆BrNO₂S (305.01) : C, 43.14%, H, 5.27%, N, 4.57%, S, 10.47% ; Found : C, 43.39%, H,5.50%, N, 4.57%, S, 10.47%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-3-methylbutyl propionate (*rac*-22c) : According to the general procedure using 19c (50 mg, 0.2mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (155 μ L, 1.2 mmol, 6eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (65 μ L, 0.8mmol, 4eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 22c as a liquid (99%). IR v 732, 1080, 1117, 1163, 1450, 1745, 2880, 2959 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.93(d, 6H, *J*=6.8Hz), 1.15 (t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.87, (ddd, 2H, *J*=16Hz, *J*=9Hz, *J*=5.3Hz), 2.38 (q, 2H, *J*=7.56Hz), 6.12(dd, 1H, *J*=9.3Hz, *J*=5.3Hz), 7.16(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =9.1, 21.9, 23.1, 24.6, 27.6, 44.0, 71.2, 117.0, 124.9, 171.7, 173.4 ; MS (ESI⁺)m/z : 307.9 (M⁺, 2.39, Br⁸¹), 306.9(20.54, Br⁸¹), 305.9(M⁺, 2.50, Br⁷⁹), 304.9(19.24, Br⁷⁹), 250.9(82.71, Br⁸¹), 249.9(94.18, Br⁸¹), 248.9(79.48, Br⁷⁹), 247.9(81.39, Br⁷⁹), 207.9(25.70, Br⁸¹), 205.9(27.46, Br⁷⁹), 194.9(26.50, Br⁸¹), 192.9(27.94, Br⁷⁹), 85.0(38.02), 57.0(100) ; Anal.

Calcd for $C_{11}H_{16}BrNO_2S$ (305.01) : C, 43.14%, H, 5.27%, N, 4.57%, S, 10.47% ; Found : C, 43.47%, H,5.52%, N, 4.68%, S, 10.57%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)allyl propionate (*rac*-22d) : According to the general procedure using 19d (50 mg, 0.23mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (176 μ L, 1.4 mmol, 6eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (73 μ L, 0.9mmol, 4eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 22d as a liquid (99%). IR v 733, 933, 1017, 1079, 1159, 1481, 1743, 2905, 2987, 3096 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.7(t, 3H, *J*=7.56Hz), 2.45 (q, 2H, *J*=7.56Hz), 5.38 (dd, 2H, *J*=10.57Hz, *J*=15.86Hz), 6.07 (ddd, 1H, *J*=16.95Hz, *J*=10.57Hz, *J*=5.3Hz), 6.50(d, 1H, *J*=5.3Hz), 7.22(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =9.0, 27.6, 72.7, 117.7, 119.6, 125.3, 133.2, 169.3, 172.8 ; MS (ESI⁺)m/z : 276.9 (M⁺, 10.80, Br⁸¹), 204.9(M⁺, 10.43, Br⁷⁹), 220.9(99.81,Br⁸¹), 218.9(100, Br⁷⁹), 192.9(8.56, Br⁸¹), 190.9(8.15, Br⁷⁹), 57.0(65.38) ; Anal. Calcd for C₉H₁₀BrNO₂S (274.96) : C, 39.14%, H, 3.65%, N, 5.07%, S, 11.61% ; Found : C, 39.06%, H,3.66%, N, 5.35%, S, 11.47%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2-methylallyl propionate (*rac*-22e) : According to the general procedure using 19e (50 mg, 0.21mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with propionic anhydride (110 μ L, 0.85 mmol, 4eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (43 μ L, 0.5mmol, 2.5eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded **22e** as a liquid (96%). IR v 715, 908, 1025, 1081, 1157, 1480, 1750, 2945, 2986, 3094 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =1.18(t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.75 (s, 3H), 2.46 (q, 2H, *J*=7.56Hz), 5.08 (d, 2H, *J*=39.28Hz,), 6.42(s, 1H), 7.21(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 9.1, 18.5, 27.7, 75.6, 115.8, 117.6, 125.2, 140.6, 169.5, 172.6 ; MS (ESI⁺)m/z : 290.9 (M⁺, 0.49, Br⁸¹), 288.9(M⁺, 0.5, Br⁷⁹), 234.9(15.36, Br⁸¹), 233.9(19.16, Br⁸¹), 232.9(14.73, Br⁷⁹), 231.9(17.43, Br⁷⁹), 217.9(88.75, Br⁸¹), 215.9(100, Br⁷⁹), 57.0(30.70) ; Anal. Calcd for C₁₀H₁₂BrNO₂S (288.98) : C, 41.39%, H, 4,17%, N, 4.83%, S, 11.05% ; Found : C, 41.32%, H,4.37%, N, 4.98%, S, 11.35%.

6.1.3.11. General procedure for the synthesis of racemic 2-(1-butyryloxy)thiazole-4-brom (*rac*-23)

To a solution of one of the alcohols **19** (1 mmol) in dichloromethane (10 mL) butyric anhydride (3 mmol, 490 μ L) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (100 μ L, 1% solution) were added. After stirring for 30 min at room temperature the solvent was evaporated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography using CH₂Cl₂ as eluent.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)ethyl butyrate (*rac*-23a) : According to the general procedure using 19a (50 mg, 0.24mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (118 μ L, 0.72 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (39 μ L, 0.48mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 23a as a liquid (99%). IR v 832, 889, 1008, 1078, 1165, 1252, 1375, 1489, 1708, 1742, 2875, 2965 ; ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.95 (t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.64 (d, 3H, *J*=6.8Hz), 1.69-1.74 (m, 2H), 2.33(t, 2H, *J*=7.56Hz), 6.09(q, 1H, *J*=6.8Hz), 7.18(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.7, 18.4, 20.8, 36.2, 69.4, 117.2, 124.9, 171.7, 172.4 ; MS (ESI⁺)m/z : 278.9 (M⁺, 7.58, Br⁸¹), 276.9(M⁺, 7.26, Br⁷⁹), 208.9(100, Br⁸¹), 207.9(58.55, Br⁸¹), 206.9(91.17, Br⁷⁹), 205.9(54.25, Br⁷⁹), 191.9(29.14, Br⁸¹), 189.9(26.72, Br⁷⁹), 71.0(25.03), 57.0(8.91), 43.0(37.26) ; Anal. Calcd for C₉H₁₂BrNO₂S (276.98) : C, 38.86%, H, 4.35%, N, 5.04%, S, 11.53% ; Found : C, 38.55%, H,4.46%, N, 4.97%, S, 11.47%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2,2-dimethylpropyl butyrate (*rac*-23b) : According to the general procedure using 19b (50 mg, 0.2mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (98 μ L, 0.6 mmol, 3eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (32 μ L, 0.4mmol, 2eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 23b as a liquid (96%). IR v 750, 835, 1030, 1080, 1248, 1355, 1481, 1709, 1748, 2887, 2964;¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.92 (t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.00(s, 9H), 1.61-1.73 (m, 2H), 2.33(t, 2H, *J*=7.56Hz), 5.79(s, 1H), 7.16(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.8, 18.4, 25.9, 35.3, 36.2, 79.5, 116.8, 124.5, 169.7, 172.3 ; MS (ESI⁺)m/z : 321.0 (M⁺, 7.48, Br⁸¹), 319.0(M⁺, 7.45, Br⁷⁹), 264.9(30.97, Br⁸¹), 262.9(29.99, Br⁷⁹), 194.9(100, Br⁸¹), 192.9(99.52, Br⁷⁹), 71.0(43.55), 57.1(34.76), 43.0(54.11) ; Anal. Calcd for C₁₂H₁₈BrNO₂S (319.02) : C, 45.01%, H, 5.67%, N, 4.37%, S, 10.01% ; Found : C, 45.33%, H,5.50%, N, 4.36%, S, 10.37%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-3-methylbutyl butyrate (*rac*-23c) : According to the general procedure using 19c (50 mg, 0.2mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (196 μ L, 1.2 mmol, 6eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (65 μ L, 0.8mmol, 4eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 23c as a liquid (98%). IR v 733, 880, 1029, 1165, 1709, 1744, 1819, 2875, 2961, 3092 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.91 (d, 6H, *J*=6.8Hz), 0.94(t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.60-1.69 (m, 2H),1.70-1.73(m, 1H), 1.87(ddd, 2H, *J*=12.84Hz, *J*=8.7Hz, *J*=4.8Hz), 2.32(t, 2H, *J*=7.56Hz), 6.11(dd, 1H, *J*=9*Hz*, *J*=4.4Hz), 7.16(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.5, 18.1, 21.8, 23.1, 24.6, 37.1, 44.0, 77.1, 117.0, 124.8, 171.7, 172.6 ; MS (ESI⁺)m/z : 321.0 (M⁺, 16.22, Br⁸¹), 319.0(M⁺, 16.50, Br⁷⁹), 250.9(100, Br⁸¹), 248.9(94.43, Br⁷⁹), 207.9(29.38, Br⁸¹), 205.9(30.39, Br⁷⁹), 194.9(26.06, Br⁸¹), 192.9(28.53, Br⁷⁹), 85.0(41.66), 71.0(73.04), 57.0(18.96), 43.0(83.69) ; Anal. Calcd for C₁₂H₁₈BrNO₂S (319.02) : C, 45.01%, H, 5.67%, N, 4.37%, S, 10.01% ; Found : C, 45.03%, H, 5.91%, N, 4.48%, S, 10.27%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)allyl butyrate (*rac*-23d) : According to the general procedure using 19d (50 mg, 0.23mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (223 μ L, 1.4 mmol, 6eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (73 μ L, 0.9mmol, 4eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 23d as a liquid (96%). IR v 765, 840, 936, 981, 1077, 1157, 1247, 1481, 1744, 2875, 2915, 2965, 3098 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.97(t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.64-177 (m, 2H), 2.41 (t, 2H, *J*=7.56Hz), 5.44 (dd, 2H, 54

J=10.2Hz, *J*=17.34Hz), 6.09(ddd, 1H, *J*=6.03Hz, *J*=10.2Hz, *J*=17.34Hz), 6.50 (d, *J*=6.03Hz), 7.23(s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ =13.8, 18.5, 36.2, 72.8, 117.7, 119.6, 125.3, 133.3, 169.4, 172.0; MS (ESI⁺)m/z: 290.9 (M⁺, 6.97, Br⁸¹), 288.9(M⁺, 6.84, Br⁷⁹), 220.9(100, Br⁸¹), 219.9(48.60, Br⁸¹), 218.9(98.34, Br⁷⁹), 217.9(40.73, Br⁷⁹), 71.0(26.23), 57.0(7.41), 43.0(34.89); Anal. Calcd for C₁₀H₁₂BrNO₂S (288.98): C, 41.39%, H, 4.17%, N, 4.83%, S, 11.05%; Found: C, 41.32%, H,4.37%, N, 4.98%, S, 11.17%.

rac-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2-methylallyl butyrate (*rac*-23e) : According to the general procedure using 19e (50 mg, 0.21mmol) in CH₂Cl₂ (4.5mL) with butyric anhydride (140 μ L, 0.84 mmol, 4eq) and a catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (43 μ L, 0.53mmol, 2.5eq). Standard workup followed by flash chromatography (CH₂Cl₂) afforded 23e as a liquid (98%). IR v 839, 997, 1080, 1157, 1247, 1481, 1745, 2837, 2877, 2970, 3095 ; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ =0.95(t, 3H, *J*=7.56Hz), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 2.41 (t, 2H, *J*=7.56Hz), 5.21 (d, 2H, *J*=39.28Hz), 6.45(s, 1H), 7.21(s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ =13.7, 18.4, 18.5, 36.1, 75.5, 115.8, 117.6, 125.1, 140.6, 169.5, 171.8 ; MS (ESI⁺)m/z : 304.9 (M⁺, 0.5, Br⁸¹), 302.9(M⁺, 0.55, Br⁷⁹), 234.9(23.32, Br⁸¹), 233.9(22.71, Br⁸¹), 232.9(23.09, Br⁷⁹), 231.9(20.10, Br⁷⁹), 71.0(16.23), 57.0(3.81), 43.0(26.35) ; Anal. Calcd for C₁₁H₁₄BrNO₂S (302.99) : C, 43.43%, H, 4.64%, N, 4.60%, S, 10.54% ; Found : C, 43.74%, H,4.71%, N, 4.46%, S, 10.47%.

6.2. Chromatographic chiral separations of racemic compounds

6.2.1. Chiral separation of racemic phenylfuran alanines and their derivatives

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyses were conducted with an Agilent 1200 instrument using an Astec Chirobiotic-Tag column (4.6×250 mm) and a mixture of methanol and TEAA buffer (pH 4.1), 80:20 (v/v) as eluent for the enantiomeric separation of *rac*-6,8 a-d. For the enantiomeric separation of *rac*-7a,c,d, a Chiralpak IA column (4.6×250 mm) and a mixture of *n*-hexane and 2-propanol 90:10 (v/v) as eluent were used. For the enantiomeric separation of *rac*-7b, a Chiralpak IC column (4.6×250 mm) and a mixture of *n*-hexan:2-propanol 90:10 (v/v) as eluent were used. A flow rate of 1 mL/min was used in all cases. For all chiral compounds, high resolution enantiomeric separation was performed. Retention times for L- and D-6-8a-d are presented in Table 14.

Table 14.	Retention	times of the	e enantiomers o	of rac- 6-8a-d
-----------	-----------	--------------	-----------------	----------------

R_t (min.)							
L -6 a	D-6a	L -6b	D-6b	L-6c	D-6c	L -6d	D-6d
10.9	3.2	13.6	3.3	12.7	3.2	12.9	3.7

L-7a	D-7a	L-7b	D-7b	L-7c	D-7c	L-7d	D-7d
13.0	9.6	34.9	39.0	15.8	10.0	10.8	8.5
L-8a	D-8a	L-8b	D-8b	L-8c	D-8c	L-8d	D-8d
9.0	13.9	9.7	16.1	9.2	15.4	10.2	15.4

6.2.2. Chiral separation of 3-chloro-1-phenyl propanols and their acetylated derivatives

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyses of *rac*-10a-c and *rac*-11a-c were conducted with an Agilent 1200 instrument. Enantiomeric separation of *rac*-10a,b and *rac*-11a,b was performed using a tandem of ChiralPak-IA and -OJ columns (4.6×250 mm) and a mixture of *n*-hexane:2-propanol 95:5 (v/v). For the enantiomeric separation of *rac*-10c and *rac*-11c a ChiralPak IB column and a ratio of *n*-hexane : 2-propanol of 98:2 (v/v) was used. Gas chromatographic analyses were conducted with an Agilent 7890 A GC-system. Enantiomeric separations of *rac*-10a-c and *rac*-11a-c were performed on a Astec-Chiral column (30 m × 0.25 mm, B-DM) at a flow rate of 1mL/min, 80 split ratio in isotermic mode at 180°C (carrier gas N₂; head pressure : 60 psi, injector : 250°C ; FID detector : 250°C ; Table 15).

Compound	HPLC a	analysis	GC analysis		
	R	S	R	S	
10a	22.8	24.8	11.9	12.6	
10b	32.3	36.4	50.9	50.4	
10c	14.4	16.5	11.0	11.3	
11a	13.1	11.1	12.9	13.1	
11b	11.7	10.0	32.6	33.3	
11c	6.0	5.7	8.7	8.9	

 Table 15. Retention time of compounds rac-10a-c and rac-11a-c

6.2.3. Chiral separation of racemic 2-hydroxymethyl thiazoles and their acetylated derivatives

High performance liquid chromatography (HPLC) analyses were conducted with an Agilent 1200 instrument using different chiral columns and solvent ratios (table 16). For all chiral compounds, high resolution enantiomeric separations were performed. Retention times for (R)- and (S)-15a–j, 16a-i, 17,18c-e,g,i and 19,21,22,23a-e are presented in Table 16.

Table 16 : Conditions and retention time for the HPLC analysis

Substance	Chiral column	Mobile phase ratio	Retention time (min)	
	Chinal column	<i>n</i> -hexane:2-propanol	(R)	(S)

	1		-	
		(v/v)		
15a	gī	05.5	13.3	14.4
16a	ID	93.5	6.0	5.6
15a		Gradients	17.3	15.8
16a	IB	99:1 (11 min) 96:4 (10 min)	7.6	9.3
15	IA	95:5	7.9	11.6
150	IC	97:3	25.4	22.9
16c	IA	95:5	5.3	7.5
17c	IC	97:3	16.0	13.3
18c	IC	97:3	13.0	19.0
151	IA	96:4	10.1	9.3
15d	IC	96:4	16.5	19.9
16d	IA	96:4	6.6	5.5
17d	IC	96:4	21.1	15.7
18d	IC	96:4	12.8	10.5
15e		Gradients	21.0	23.0
160	IB	96:4 (14 min)	12.7	12.7
16e		90:10 (10 min)	12.7	13.7
17e	IB	Gradients 96:4(14 min) 90:10 –(10 min)	10.9	10.3
18e	IB	Gradients 96:4 (14 min) 90:10 –(10 min)	9.7	9.0
15f	ID	05.5	13.0	18.0
16f	IB	95:5	9.3	7.5
15g	IA	Gradients 97:3(14 min) 95:5 (6 min) 90:10(10 min)	20.1	19.6
	IB	95:5	14.9	13.6
16g	IA	Gradients 97:3 (14 min) 95:5 (6 min) 90:10 (10 min)	14.4	10.9
17g	IB	95:5	6.7	6.0
18g	IB	95:5	6.1	5.5
15h	IA	95:5	10.4	8.5
16h	IA	95:5	7.9	7.4
	IA	95:5	10.2	8.3
15i	IA	97:3	17.8	13.8
	IA	98.2	32.5	237
16i	IA	95:5	7.7	6.1

17i	IA	97:3	15.0	8.1
18i	IA	98:2	20.3	9.7
19a	IC	07.2	14.6	12.0
21a		97.5	11.4	9.2
22a	IC	97:3	12.2	7.6
23a	IC	97:3	10.6	6.9
19b		07:2	12.9	14.7
21b	IB-IC	97.5	10.5	11.6
22b		07.2	9.6	11.7
23b	- IB-IC	97:3	9.1	10.9
10	AS-IA	97:3	22.2	23.0
190	AS-IB	97:3	18.6	19.8
21c	AS-IA	97:3	10.2	11.0
22c	AS-IB	97:3	9.0	8.5
23c	AS-IB	97:3	8.5	8.0
10.4	IA	97:3	13.9	14.8
190	IC	97:3	12.1	13.9
21d	IA	97:3	5.6	6.4
22d	IC	97:3	8.3	11.9
23d	IC	97:3	7.4	10.5
100	IA-IC	97:3	15.5	16.0
190	IB-IC	97:3	22.8	24.3
21 e	IA-IC	97:3	12.7	11.6
22e	IB-IC	97:3	14.6	11.8
23e	IB-IC	97:3	13.3	10.7

6.3. Stereoselective biotransformations

6.3.1. Chemoenzymatic preparation of enantiopure L-phenylfuran alanines

6.3.1.1. Kinetic resolution of racemic 2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoic acids (*rac*-6a-d) by hydrolysis with Acylase I

rac-2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl)propanoic acid (*rac*-6a-d) (0.5mmol) was suspended in water (5mL). By adjusting the pH to 7.5-8 with LiOH solution (1.25 M), the suspension merged into solution. Then acylase I (2.5 units, 6 mg) and $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (2.5 mg, 0.02 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at 37 °C, while by addition of LiOH solution (1.25 M), the pH of the solution was permanently kept between 7 and 8. After the completion of hydrolysis of

the L-2-acetamido-3-aryl-propanoic acid (L-6a-d) (approx. 24 h, checked by HPLC) the pH was adjusted to 1.5 with 5% HCl solution. The untransformed enantiopure D-2-acetamido-3-aryl-propanoic acid (D-6a-d) was filtered off and washed with deionized water (3×1 mL). The filtrate was heated with active charcoal (10 mg) to 50°C for 1 min., cooled to room temperature, filtered and the solvent was evaporated *in vacuo*. The L-8a-d were precipitated at their isoelectric point.

6.3.1.2. Enzymatic kinetic resolution of racemic ethyl 2-acetamido-3-(5-aryl-furan-2-yl)propanoates (*rac*-7a-d) by baker's yeast esterase mediated hydrolysis

Baker's yeast (5g) was suspended in 50 ml water. After 1h, the *rac*-ethyl 2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoates (*rac*-7a-d) (0.2mmol) in 0.5ml ethanol was added under stirring and left at room temperature for 48 h. The reaction mixture was centrifuged at 5000 rpm for 20 minutes. The supernatant was extracted with CH_2Cl_2 (3×30ml) and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated *in vacuo* affording the D-ethyl 2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoates. The aqueous phase was evaporated until only a small amount of water remained and then lyophilized to give the optically enriched pure L-6a-d, which was further hydrolysed to give the desired L-8a-d.

6.3.1.3. Large scale enzymatic preparation of enantiopure L-2-amino-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoic acids (L-8a-d)

rac-2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoic acid (*rac*-6a-d) (5 mmol) was suspended in 50 ml ultrapure water. Upon adjusting the pH with a solution of LiOH (1.25 M), the suspension merged into solution. Then acylase I (25 units, 60 mg) and $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (25 mg, 0.2 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at 37°C, while by addition of LiOH solution (1.25 M), the pH of the solution was permanently kept between 7 and 8. After the completion of the hydrolysis of L-2-acetamido-3-aryl-propanoic acid (L-6a-d) (approx. 24 h, checked by HPLC), the pH was adjusted to 1.5 with 5% HCl solution. The untransformed enantiopure D-2-acetamido-3-aryl-propanoic acid (D-6a-d) was filtered off and washed with deionized water (3×1 mL). The filtrate was heated with active charcoal (100 mg) to 50°C for 1 min., cooled to room temperature, filtered, and the L-8a-d were precipitated at their isoelectric point

Baker's yeast (50g) was suspended in 500 ml water. After 1h, the *rac*-ethyl 2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoates (*rac*-7a-d) (2 mmol) in 5 ml ethanol was added under stirring and left at room temperature for 48 h. The reaction mixture was centrifuged at 5000 rpm for 20 minutes. The supernatant was extracted with CH_2Cl_2 (3×100ml) and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated *in vacuo* affording the D-ethyl 2-acetamido-3-(5-phenyl-furan-2-yl) propanoates. The aqueous phase was evaporated until only a small amount of water remained and then lyophilized to give the oprically enriched pure L-6a-d, which was suspended in half concentrated HCl (50 mL). The mixtures were refluxed for 4 h, cooled to room temperature, obtaining the product as a white precipitate, which was filtered, dried and finally

washed with diethyl ether. The precipitate was resuspended in water (pH adjusted to 5.6), stirred for 30 min, filtered and dried at room temperature to give the L-8a-d.

6.3.2. Synthesis of (*R*) and (*S*)-3chloro-1-phenyl propanols

6.3.2.1. Analytic scale enzymatic acylation of *rac*-10a-c

A mixture of enzyme (10 mg), one of *rac*-10a-c (10 mg) and vinyl acetate or vinyl butanoate (10 μ L) in *n*-hexane (1 mL) was shaken at 1000 rpm and room temperature. Samples (10 μ L) were taken after 20h and diluted with *n*-hexane (400 μ L). Samples (10 μ L) were analyzed by HPLC, GC and TLC.

6.3.2.2. Analytic scale enzymatic hydrolysis of (R)-11a-c

A mixture of enzyme (10 mg) and one of *rac*-**11a-c** (10 mg) in phosphate buffer (20 mM, pH 8) was shaken at 1000 rpm and room temperature. Samples (2 μ L) were taken at each 30 min, diluted with *n*-hexane (400 μ L), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and analyzed by HPLC, GC and TLC.

6.3.2.3. Preparative scale enzymatic synthesis of both (S)- and (R)-10a-c

A mixture of *rac*-10a-c (400 mg), vinyl butyrate/vinyl acetate (5 equiv) and LAK (300 mg) in *n*-hexane (10 mL) was shaken at room temperature. Samples from the reaction mixture (10 μ L) were diluted with *n*-hexane (400 μ L) and analyzed by HPLC/GC. For optically pure (*R*)-3-chloro-1-phenyl propanoates ((*R*)-11a-c), the reactions were stopped by filtering the enzyme at approx. 20-28% conversion, while for enantiopure (*S*)-3-chloro1-phenyl propanols ((*S*)-10a-c) the reactions were stopped at 54-59% conversion. Solvents were removed *in vacuo* and the crude product was purified by vacuum column chromatography, using dichloromethane as eluent, resulting both the optically active (*R*)-3-chloro-1-phenyl propanoates ((*R*)-11a-c) and the (*S*)-3-chloro-1-phenyl propanols ((*S*)-10a-c), as semisolids. The whole amount of the previously isolated (*R*)-11a-c was shaken with CRL and phosphate buffer (20 mL) at 1000 rpm for several hours (2h for 10a, 3 h for 10b,c). Dilution and substrate-enzyme ratio werethe same as previously described. The mixture was extracted with dichloromethane (3x30 mL), the organic layers were dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent removed *in vacuo*. The crude product was purified by preparative vacuum-chromatography using dichloromethane as eluent. The solvent was removed *in vacuo* affording the enantiomerically enriched product (*R*)-10a-c.

6.3.3. Enzymatic kinetic resolution of 2-hydroxymethyl thiazoles

6.3.3.1. Enzymatic acylation of racemic alcohols (rac 15a-j and rac-19a-e)

In a typical small scale experiment, one of the alcohols *rac*-15a–j (0.05 mmol) and *rac*-19a-e and vinyl acetate (0.6 mmol), vinyl propionate (0.6mmol) or vinyl butyrate (0.6 mmol) were dissolved in a dry organic solvent (1 mL). 10 mg lipase preparation was added. The mixture was

shaken at 300 rpm at room temperature. Samples (10 μ L) were taken at different intervals of time, diluted with the same solvent (100 μ L) as the HPLC mobile phase (see section 6.2.3) and analyzed by HPLC.

6.3.3.2. Enzymatic hydrolysis of racemic acetates (*rac*-16a-i and *rac*-21a-e), racemic propionates (*rac*-17c-e,g-i and *rac*-22a-e) and racemic butanoates (*rac*-18c-e,g-i and *rac*-23a-e)

In a typical small scale experiment, one of the alcohols' esters *rac*-16a-i, *rac*-17c-e,g-i, *rac* 18c-e,g-i, *rac*-21a-e, *rac* 22a-e and *rac* 23a-e and methanol (0.1, mmol) or phosphate buffer pH 7.4 were solved in dry organic solvent. Lipase or esterase (10 mg) was added. The mixture was shaken at 300 rpm at room temperature. Samples (10μ L) were taken at different intervals of time, diluted with the same solvent (100 μ L) as the HPLC mobile phase (see section 6.2.3.) and analyzed by HPLC.

6.3.3.3. Preparative scale enzymatic synthesis of both (S)- and (R)-15a-i, 19a-e

A mixture of *rac*-15a-i, 19a-e (400 mg), vinyl butyrate/vinyl acetate/vinyl propionate (5 equiv) and CaL A or CaL B (400 mg) in DIPE or MTBE (10 mL) was shaken at room temperature. Samples from the reaction mixture (10 μ L) were diluted with *n*-hexane (400 μ L) and analyzed by HPLC/GC. When the enantiomeric excess of the alcohol was very low the two acylation experiments were used. In order to obtain enantiomerically enriched (R) alcohols derivatives, the enzymatic reactions were stopped at low conversions (14-41%). For obtaining enantiomerically enriched (*S*) alcohols, the reactions were stopped at high conversions (50-56%) by filtering off the enzyme. In both cases, the enantiomeric composition of the reaction counterparts was monitored by HPLC. After the enzyme had been filtered off, the solvents were removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography using as solvent hexane:AcoEt 9:1.

For the preparative-scale enzymatic hydrolysis/alcoholysis, a mixture of *rac*-16a-i, *rac*-17c-e,g-i, *rac*-18c-e,g-i, *rac*-21a-e, *rac*-22a-e, *rac*-23a-e (400mg) and CaL B, PLE or CRL (400mg) in DIPE or phosphate buffer:DIPE was shaken at room temperature. Samples from the reaction mixture (10 μ L) were diluted with *n*-hexane (400 μ L) and analyzed by HPLC. Only in some cases where the enantiomeric excess of the alcohol was too low the reactions were stopped at a conversion lower than in the analytic scale reactions, in order to obtain enantiomerically enriched (*R*) alcohols. After stopping the hydrolysis reaction, the reaction mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, followed by evaporation of the solvent at room temperature and purification of the reaction components by column chromatography using as solvent hexane:AcoEt 9:1.

6.4. Assignment of the absolute configuration

6.4.1. VCD spectroscopic measurements and quantum chemical calculations for the assignment of the absolute configuration of (R)- and (S)- 3-chloro-1-phenyl propanols

VCD spectra of (+)- and (-)-**10a-c** at a resolution of 4 cm⁻¹ were recorded in CDCl₃ solution with a Bruker PMA 37 VCD/PM-IRRAS module connected to an Equinox 55 FTIR spectrometer.

The ZnSe photoelastic modulator of the instrument was set to 1300 cm^{-1} and an optical filter with a transmission range of $1800-800 \text{ cm}^{-1}$ was used in order to optimize the sensitivity in the fingerprint region of the spectrum. The instrument was calibrated for VCD intensity with a CdS multiple-wave plate. A BaF₂ cell with a pathlength of 50 µm and sample concentrations of 100 mg/ml (for (+)- and (-)-10a) and 200 mg/ml (for (+)- and (-)-10b,c) were used. In order to increase the signal/noise ratio of the low-intensity VCD signals, measurement times of 7 h (corresponding to ~24,000 accumulated interferograms) were applied. Since both enantiomers of the investigated compounds were available at comparable enantiomeric purity, the instrumental baseline was calculated as the average of the raw VCD spectra of the opposite enantiomer samples and this average was used for baseline correction (being subtracted from the original VCD spectra). This way all eventual dichroic artifacts caused by the BaF₂ windows of the measurement cell or arising from detector nonlinearity at the absorption band positions could be cancelled.

Geometry optimizations and the computation of vibrational frequencies and VCD rotatory strengths were performed for (*R*)-10a-c with the Gaussian 03 quantum chemical software package.²⁴¹ For (*R*)-10a and (*R*)-10c at the B3LYP/6-31G(d) DFT level of theory was used, while in the case of (*R*)-10b the B3LYP functional was applied in combinationat with the LANL2DZ basis set for the iodine atom (for which the 6-31G(d) basis set is not defined) and the 6-31G(d) basis set for other atoms (C, H, O, Cl). The vibrational frequencies were scaled by a factor of 0.963. VCD curves were simulated from the calculated wavenumber and rotatory strength data by using Lorentzian band shape and a half-width at half-height value of 6 cm⁻¹.

6.4.2. Assignment of absolute configuration for (R)- and (S)- 2-hydroxymethyl thiazoles

6.4.2.1. Absolute configuration assignment using Mosher acid method

²⁴¹ Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A. Jr., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone, V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., Pople J. A. *Gaussian 03, Revision E.01*; Gaussian Inc.: Wallingford CT, **2004**.

First the Mosher esters of the alcohols obtained either by acylation or by hydrolysis/alcoholysis reaction were synthesized, then their ¹H NMR specra were analysed according to the Mosher's method for determining the absolute configuration of new compounds.

Tert-butyl 2-((*S*)-1-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy)ethyl) thiazole-4carboxylate (24). The enantiopure alcohol (*S*)-15a resulting from the acylation reaction (37.3 mg, 0.16mmol) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (0.5mL). A catalytic amount of 4-*N*,*N*-dimethylamino-pyridine in pyridine (20 μ L, 0.24mmol, 1.5eq, 1% solution) and (*R*) α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (74 μ L, 0.4mmol, 2.5eq) were added. After stirring for 24h at room temperature, the solvent was evaporated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography using P:AcOEt 9:1 as eluent. ¹H RMN (CDCl3, 300Hz) : δ = 1.58 (s, 9H), 1.80 (d, 3H, J=6.58Hz), 3.58 (d, 3H, J=0.9Hz), 6.31 (q, 1H, J=6.4Hz), 7.38-7.41 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.95 (s, 1H).

$\label{eq:constraint} Tert-butyl \ 2-((S)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy) ethyl) \ thiazole-4-carboxylate \ (25)$

The enantiopure alcohol (S)-15a resulting from the acylation reaction (29.10 mg, 0.13mmol) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (0.5mL). A catalytic amount of 4-N,N-dimethylamino-pyridine in pyridine (15.4)μL, 0.19mmol, 1.5eg, solution) and a-methoxy-a-1% (S)(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride (74µL, 0.4mmol, 3eq) were added. After stirring for 24h at room temperature, the solvent was evaporated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography using P:AcOEt 9:1 as eluent. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 1.59 (s, 9H), 1.73 (d, 3H, J=6.54Hz), 3.55 (d, 3H, J=1.2Hz), 6.36 (q, 1H, J=6.54Hz), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 2H), 8.01 (s, 1H).

Tert-butyl 2-((*S***)-3-methyl-1-((***S***)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy) butyl)thiazole-4-carboxylate** : Using the general procedure but with the alcohol (*S*)-15c resulting from the acylation reaction. After standard workup the compound **26** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 0.864 (d, 3H, *J*=4.5Hz), 0.917(d, 3H, *J*=4.5Hz), 1.597 (s, 9H), 1.773-1.82(m, 1H), 1.908-2.04(m, 2H), 3.548(s, 3H), 6.374(dd, 1H, *J*=4.33Hz, *J*=9.33Hz), 7.365-7.40(m, 3H), 7.491-7.547(m, 2H), 8.006(s, 1H).

Tert-butyl-2-((S)-3-methyl-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy) butyl) thiazole-4-carboxylate : Using the general procedure but with alcohol (S)-15c resulting from the acylation reaction. After standard workup the compound 27 was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 0.939 (d, 3H, *J*=6.78Hz), 0.969(d, 3H, *J*=6.78Hz), 1.594 (s, 9H), 1.908-1.953(m, 1H), 1.991-2.087(m, 2H), 3.564(s, 3H), 6.343(dd, 1H, *J*=4.33Hz, *J*=9.33Hz), 7.399-7.404(m, 3H), 7.492-7.548(m, 2H), 7.946(s, 1H).

Tert-butyl-2-((R)-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy) nonyl) thiazole-4-carboxylate : Using the general procedure but with alcohol (R)-15d resulting from the ⁶³

hydrolysis reaction. After standard workup the compound **28** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 0.846(t, 3H, *J*=6.73Hz), 1.232-1.250(m, 12H),1.588(s, 9H), 2.066-2.137(m, 2H), 3.574(s, 3H), 6.315(t, 1H, *J*=6.39), 7.381-7.403(m, 3H), 7.507(m, 2H), 7.946(s, 1H).

Tert-butyl-2-((*R***)-1-((***R***)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy) nonyl) thiazole-4-carboxylate :** Using the general procedure but with alcohol (*R*)-15d resulting from the hydrolysis reaction. After standard workup the compound **29** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 0.844(t, 3H, *J*=6.73Hz), 1.192-1.213(m, 12H), 1.594(s, 9H), 2.045-2.057(m, 2H), 3.560(s, 3H), 6.294(t, 1H, *J*=6.39), 7.39-7.408(m, 3H), 7.53-7.56(m, 2H), 8.001(s, 1H).

Tert-butyl 2-((*R*)**-1-(**(*S*)**-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy)allyl) thiazole-4carboxylate :** Using the general procedure but with alcohol (*R*)**-15h** resulting from the hydrolysis reaction. After standard workup the compound **30** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 1.615(s, 9H), 3.568(s, 3H), 5.298(s, 1H), 5.541(d, 2H, *J*=17.25Hz), 6.107-6.151(m, 1H), 7.513-7.542 (m, 3H), 7.689-7.717(m, 2H), 7.996(s, 1H).

Tert-butyl 2-((*R***)-1-((***R***)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy)allyl) thiazole-4carboxylate :** Using the general procedure but with alcohol (*R*)-15h resulting from the hydrolysis reaction. After standard workup the compound **31** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 1.590(s, 9H), 3.528(s, 3H), 5.297(s, 1H), 5.423(d, 2H, *J*=17.25Hz), 6.136-6.221(m, 1H), 7.364-7.446(m, 3H), 7.674-7.717(m, 2H), 8.020(s, 1H).

Tert-butyl- 2-((*S*)-2-methyl-1-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2 phenylpropanoyloxy) allyl)thiazole-4-carboxylate : Using the general procedure but with alcohol (*S*)-15i resulting from the acylation reaction. After standard workup the compound **32** was obtained.¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 1.593(s, 9H), 1.675(s, 3H), 3.556(s, 3H), 5.096(s, 1H), 5.186(s, 1H), 6.706(s, 1H), 7.405-7.412(m, 3H), 7.532-7.557(m, 2H), 8.033(s, 1H).

Tert-butyl 2-((*S*)-2-methyl-1-((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy) allyl)thiazole-4-carboxylate : Using the general procedure but with alcohol (*S*)-15i resulting from the acylation reaction. After standard workup the compound **33** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 1.583(s, 9H), 1.762(s, 3H), 3.588(s, 3H), 5.162(s, 1H), 5.325(s, 1H), 6.747(s, 1H), 7.407-7.413(m, 3H), 7.516-7.532(m, 2H), 7.979(s, 1H).

(*S*)-((*S*)-1-(4-bromothiazol-2-yl)ethyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate:Using the general procedure but with alcohol (*S*)-19a resulting from the acylation reaction. After standard workup the compound 34 was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 1.715(d, 3H, *J*=6.54Hz), 3.555(s, 3H), 6.314(q, 1H, *J*=6.54Hz), 7.230(s, 1H), 7.407-7.424(m, 3H), 7.518-7.543(m, 2H).

(*R*)-((*S*)-1-(4-bromothiazol-2-yl)ethyl)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate. Using the general procedure but with alcohol (*S*)-19a resulting from the acylation reaction. After standard workup the compound **35** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 1.787(d, 3H, *J*=6.57Hz), 3.59(s, 3H), 6.314(q, 1H, *J*=6.57Hz), 7.177(s, 1H), 7.404-7.421(m, 3H), 7.51-7.535(m, 2H).

(*S*)-((*S*)-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2,2-dimethylpropyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2phenylpropanoate : Using the general procedure but with alcohol (*S*)-19b resulting from the hydrolysis of the ester (*S*)-23b obtain from the hydrolysis reaction. After standard workup the compound 36 was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 0.892(s, 9H), 3.523(s, 3H), 5.30(s, 1H), 7.181(s, 1H), 7.386-7.419(m, 3H), 7.459-7.487(m, 2H).

(R)-((S)-1-(4-bromothiazol-2-yl)-2,2-dimethylpropyl)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-

phenylpropanoate Using the general procedure but with alcohol (*S*)-**19b** resulting from the hydrolysis of the ester (*S*)-**23b** obtain from the hydrolysis reaction. After , after standard workup the compound **37** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 0.917 (s, 9H), 3.59(s, 3H), 5.30(s, 1H), 7.177(s, 1H), 7.517-7.545(m, 3H), 7.692-7.721(m, 2H).

(S)-((R)-1-(4-bromothiazol-2-yl)-3-methylbutyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-

phenylpropanoate Using the general procedure but with alcohol (*R*)-**19c** resulting from the hydrolysis reaction. After standard workup the compound **38** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 0.948(d, 3H, *J*=6.67Hz), 0.969(d, 3H, *J*=6.60Hz), 1.668-1.714(m, 1H), 1.843-2.052(m, 2H), 3.563(s, 3H), 6.308(dd, 1H, *J*=9.34Hz, *J*=4.80Hz), 7.174(s, 1H), 7.474-7.486(m, 3H), 7.576-7.589(m, 2H).

(R)-((R)-1-(4-bromothiazol-2-yl)-3-methylbutyl)3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoateUsing the general procedure but with alcohol (R)-19c resulting from thehydrolysis reaction.After standard workup the compound **39** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃,300Hz) : δ = 0.873(d, 3H, J=6.79Hz), 0.918(d, 3H, J=6.74Hz), 1.491-1.606(m, 1H), 1.741-2.081(m, 2H), 3.532(s, 3H), 6.262(dd, 1H, J=9.5Hz, J=4.55Hz), 7.226(s, 1H), 7.392-7.410(m, 3H), 7.513-7.536(m, 2H).

(S)-((R)-1-(4-bromothiazol-2-yl)allyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl propanoate : Using the general procedure but with alcohol (R)-19d resulting from the hydrolysis reaction. After standard workup the compound 40 was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 3.573(s, 3H), 5.301(d, 1H, J=35.23Hz), 5.481(dd, 2H, J=10.53Hz, J=17.01Hz), 6.112-6.169(m, 1H), 7.171(s, 1H), 7.401-7.417(m, 3H), 7.504-7.529(m, 2H).

(R)-((R)-1-(4-bromothiazol-2-yl)allyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl propanoate : Using the general procedure but with alcohol (R)-19d resulting from the hydrolysis reaction.

After standard workup the compound **41** was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ = 3.569(s, 3H), 5.300(d, 1H, *J*=35.23Hz), 5.455(dd, 2H, *J*=10.53Hz, *J*=17.01Hz), 5.983-6.111(m, 1H), 7.211(s, 1H), 7.40-7.417(m, 3H), 7.516-7.542(m, 2H).

(*S*)-((*S*)-1-(4-bromothiazol-2-yl)allyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate Using the general procedure but with alcohol (*S*)-19e resulting from the acylation reaction. Afterstandard workup the compound 42 was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ =1.719(d, 3H, *J*=6.57Hz), 3.416(s, 3H), 5.299(s, 2H), 5.342(s, 1H), 7.232(s, 1H), 7.346-7.371(m, 3H), 7.519-7.531(m, 2H).

(*R*)-((*S*)-1-(4-bromothiazol-2-yl)allyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl propanoate : Using the general procedure but with alcohol (*S*)-19e resulting from the acylation reaction. After standard workup the compound 43 was obtained. ¹H RMN (CDCl₃, 300Hz) : δ =1.742(d, 3H, *J*=6.57Hz), 3.418(s, 3H), 5.299(s, 2H), 5.366(s, 1H), 7.199(s, 1H), 7.345-7.37(m, 3H), 7.503-7.516(m, 2H).



Figure 11. Signals of the $-CH_3$, $-CH_2$ and -CH protons from the ¹HNMR spectra of (*R*)-MTPA-(*S*)-15c and of the (*S*)-MTPA-(*S*)-15c



Figure 12. Signals of the CH and OCH₃ protons from the ¹HNMR spectra of (*R*)-MTPA-(*S*)-15c and of the (*S*)-MTPA-(*S*)-15c



Figure 13. Signals of the CH and OCH₃ protons from the ¹H NMR spectra of (R)-MTPA-(R)-**15d** and of the (S)-MTPA-(R)-**15d**



Figure 14. Signals of the CH(Thiazole), CH_2 , CH and OCH_3 protons from the ¹H NMR spectra of (*R*)-MTPA-(*R*)-**15h** and of the (*S*)-MTPA-(*R*)-**15h**



Figure 15. Signals of the CH₃ and OCH₃ protons from the ¹H NMR spectra of (R)-MTPA-(S)-15i and of the (S)-MTPA-(S)-15i



Figure 16. Signals of the -CH and -CH₂ protons from the ¹H NMR spectra of (*R*)-MTPA-(*S*)-**15i** and of the (*S*)-MTPA-(*S*)-**15i**

Regarding the alcohol **15i** the esterification reactions with Mosher's acid chloride was performed on the alcohol with an enantiomeric excess of 47%, with the *S*-alcohol as a major component, as can be observed in the previous figures. As a result, in the NMR spectra the *R*-enantiomer of the alcohol can be also observed as a minor component.







Figure 18. Signals of the -CH protons from the ¹H NMR spectra of (*S*)-MTPA-(*S*)-**19a** and of the (*R*)-MTPA-(*S*)-**19a**



Figure 19. Signals of the -OCH₃ and *t*Bu protons from the ¹HNMR spectra of (*R*)-MTPA-(*S*)-19b and of the (*S*)-MTPA-(*S*)-19b



Figure 20. Signals of the -CH (Thiazole) and -CH protons from the ¹HNMR spectra of (R)-MTPA-(S)-**19b** and of the (S)-MTPA-(S)-**19b**



Figure 21. Signals of the -CH₃ and -OCH₃ protons from the ¹HNMR spectra of (*S*)-MTPA-(*R*)-**19c** and of the (*R*)-MTPA-(*R*)-**19c**



Figure 22. Signals of the -CH protons from the ¹HNMR spectra of (*S*)-MTPA-(*R*)-**19c** and of the (*R*)-MTPA-(*R*)-**19c**



Figure 23. Signals of the -CH, -CH₂ and -OCH₃ protons from the ¹HNMR spectra of (R)-MTPA-(R)-19d and of the (S)-MTPA-(R)-19d



Figure 24. Signals of the -CH₃ and -OCH₃ protons from the ¹HNMR spectra of (*S*)-MTPA-(*S*)-**19e** and of the (*R*)-MTPA-(*S*)-**19e**


Figure 25. Signals of the -CH protons from the ¹HNMR spectra of (*S*)-MTPA-(*S*)-**19e** and of the (*R*)-MTPA-(*S*)-**19e**