

Abdesselam Hamri et Marie-Hélène Péra\*

Groupe de Pharmacochimie, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, Avenue de Verdun B.P. 138 F, 38240 Meylan Cédex, France

Houda Fillion

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard, 8 Avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cédex 08, France

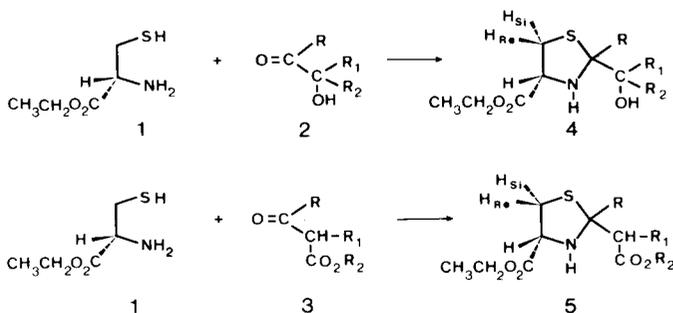
Reçu le 3 Septembre 1986

Des dérivés de la thiazolidine carboxylate d'éthyle-4(R) sont obtenus sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dont le pourcentage est modifié par addition d'acide trifluoroacétique.

*J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1629 (1987).

Les dérivés de la thiazolidine possèdent une activité pharmacologique très diversifiée: antitumorale [1], [2], [3], antibactérienne [4], [5], hépatoprotectrice [6], [7], [8], [9], ou antihypertensive [10]. Dans un but aussi bien chimique que pharmacologique, nous avons préparé deux séries de thiazolidine carboxylate d'éthyle-4; les hydroxyalkyl-2 thiazolidines carboxylates d'éthyle-4 (R) **4**; les carbalcoxyalkyl-2 thiazolidines carboxylates d'éthyle-4 (R) **5**.

Ces composés ont été obtenus par une réaction de condensation-cyclisation [11] de l'ester éthylique de la L-cystéine (R) **1** avec d'une part des  $\alpha$ -hydroxycétones **2** et d'autre part des esters  $\beta$ -cétoniques **3**.



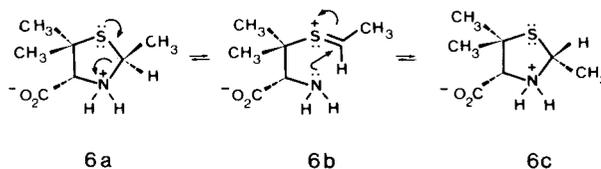
Les différentes molécules **4** et **5** synthétisées, (à l'exception du composé **4e**) ont été obtenues sous la forme de base libre et d'un mélange de diastéréoisomères. La composition du mélange, déterminée par  $\text{rmn}^1\text{H}$  est indiquée dans la partie expérimentale. Le composé **4e** a été isolé sous forme de chlorhydrate et d'un seul diastéréoisomère. Les différentes molécules **4** et **5** synthétisées sont décrites dans le tableau I.

Etude structurale: les diastéréoisomères obtenus ne sont pas stables, donc ils ne sont pas séparables. Ils peuvent s'interconvertir en solution par l'intermédiaire d'une forme ouverte. L'ouverture du cycle thiazolidinique a déjà été signalée en milieu basique [12]. Nagasawa [8] a observé en milieu neutre, dans un solvant protique, la mutarota-

Tableau I

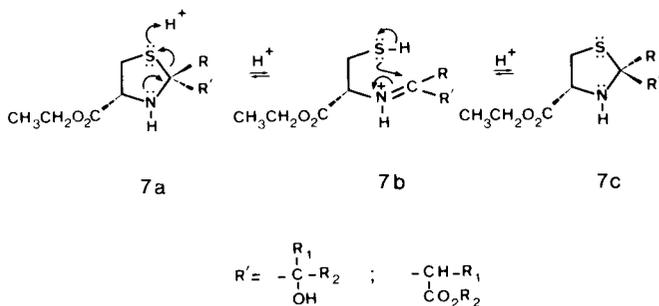
No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>4a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>4b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>4c</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
<b>4d</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>4e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>4f</b>	CH <sub>3</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
<b>4g</b>	CH <sub>3</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
<b>5a</b>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>5b</b>	CH <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>5c</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>5d</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>5e</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>5f</b>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>5g</b>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>5h</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

tion de l'acide triméthyl-2,5,5 thiazolidine carboxylique-4 (R). Un mécanisme impliquant le zwitterion **6a** a été proposé. Cependant, l'ion sulfonium intermédiaire **6b** n'a pas été mis en évidence.



Pour notre part, nous avons remarqué que les spectres  $\text{rmn}^1\text{H}$  des composés **4** et **5**, à l'exception du dérivé **4e**, indiquent la présence d'un mélange de diastéréoisomères dont le pourcentage est modifié après addition d'acide trifluoroacétique. En effet, sur la figure 1, le pourcentage respectif des diastéréoisomères est 25:75, alors que sur la figure 2 il est de 40:60. De plus nous avons constaté qu'en

milieu acide fort, l'épimérisation sur le carbone-2 était très rapide. Un zwitterion ne pouvant exister dans le cas des thiazolidines carboxylates d'éthyle-4, deux types de mécanisme peuvent être envisagés pour l'ouverture acide du cycle thiazolidinique: soit la protonation de l'atome d'azote qui donnerait le cation sulfonium analogue à **7b**, soit une ouverture selon le schéma ci-dessous qui conduirait au cation immonium **7c**.



Le composé **4e** par contre a été obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère dont la configuration n'est pas déterminée. Le rendement très faible (10%) ne nous permet pas de conclure dans ce cas à la stéréospécificité de la réaction de condensation-cyclisation. De plus, ce diastéréoisomère serait le plus stable: son spectre de  $\text{rmn}^1\text{H}$  ne présente pas le phénomène d'interconversion.

Quand au spectre de  $\text{rmn}^1\text{H}$  du composé **5d**, il permet de distinguer les quatre diastéréoisomères grâce aux

quatre singulets correspondant à la résonance du groupe méthyle fixé sur le carbone  $\text{C}_2$  du cycle thiazolidine. Une  $\text{rmn}$  à deux dimensions a été effectuée sur ce composé. Elle a permis de mettre en évidence tous les couplages existant entre les différents groupes de protons. Les protons diastéréotopiques  $\text{H}_{\text{Re}}$  et  $\text{H}_{\text{Se}}$  portés par  $\text{C}_5$  couplés entre eux et avec  $\text{H}_4$  donnent deux multiplets de type ABX. Un effet N.O.E. effectué sur des thiazolidines analogues [13] permet d'attribuer pour les deux séries de composés le signal le plus déblindé à  $\text{H}_{\text{Re}}$ .

Conclusion: l'étude spectroscopique par  $\text{rmn}^1\text{H}$  nous a permis de mettre en évidence l'existence et le caractère instable des diastéréoisomères de type **4** ou **5**. Nous avons constaté que la réaction de condensation-cyclisation est stéréosélective, les stéréoisomères étant obtenus en proportions différentes. Cependant, nous pensons que la stéréosélectivité observée ne reflète pas forcément la stéréochimie initiale de la réaction. Elle indique simplement les stabilités relatives des différents diastéréoisomères formés.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Le point de fusion a été mesuré sur un banc de Kofler et selon la méthode du tube capillaire à l'aide d'un appareil Gallenkamp MF-370. L'analyse élémentaire a été réalisée au Service Central de Microanalyse du CNRS à Lyon. Les spectres ultra-violet ont été effectués à l'aide d'un appareil Philips SP-7-500 entre 200 et 600 nm. Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil SP 3-100 entre 4000 et 600  $\text{cm}^{-1}$ . Les

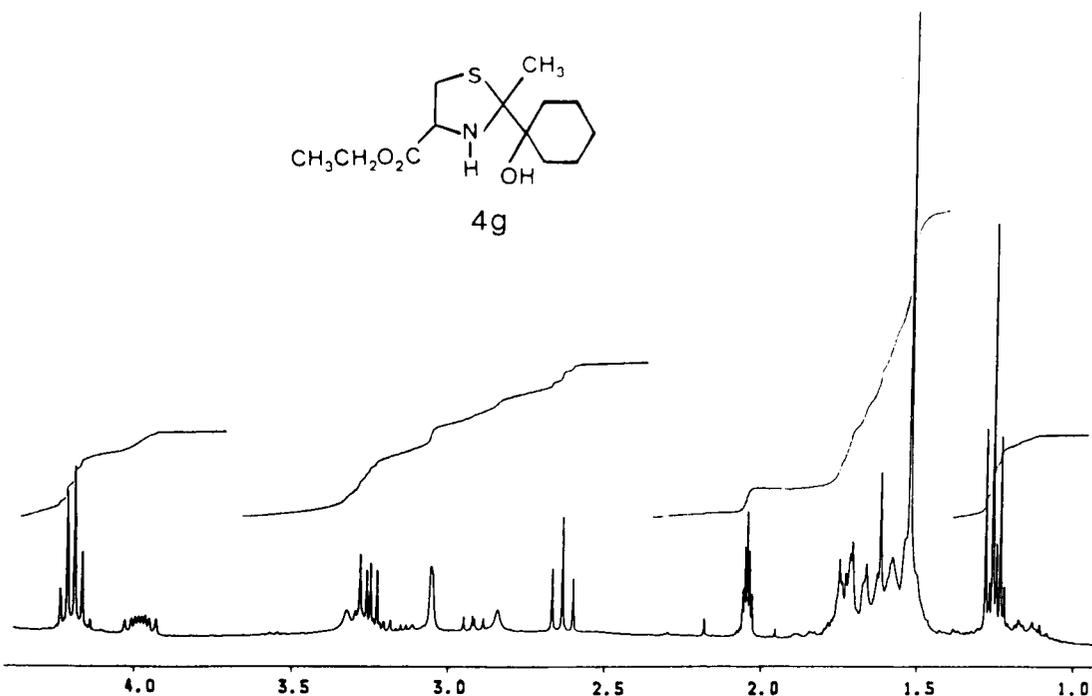


Fig. 1: Spectre de  $\text{rmn}^1\text{H}$  à 300 MHz de **4g**.

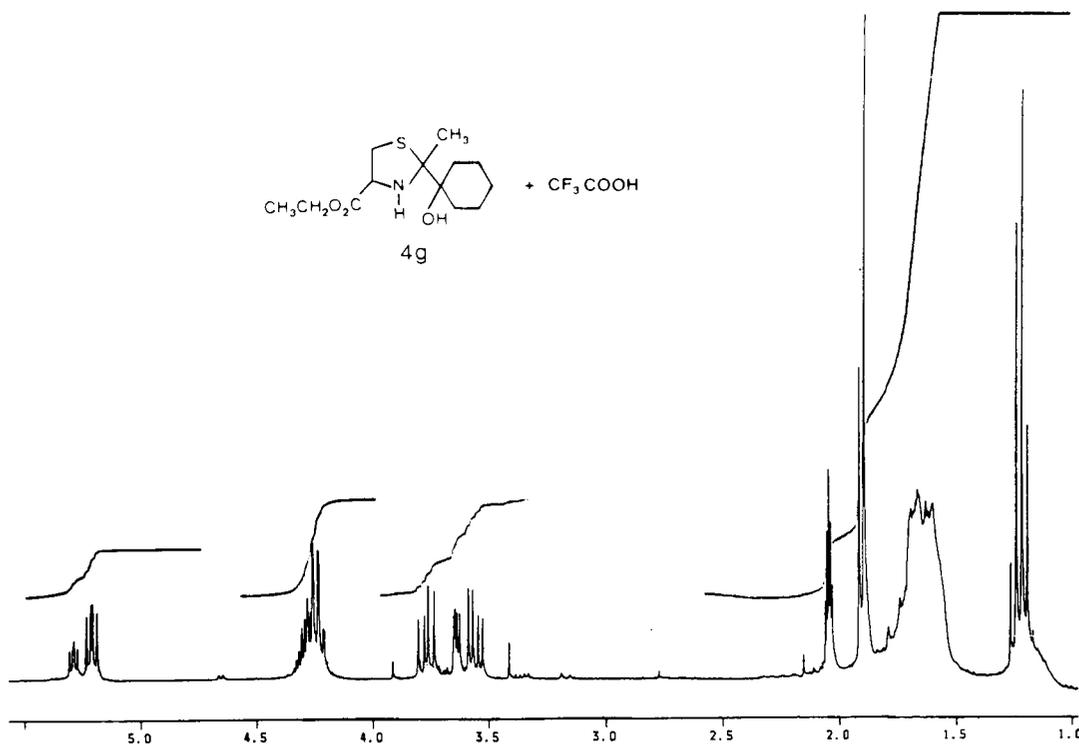


Fig. 2: Spectre de  $\text{rmn}^1\text{H}$  à 300 MHz de **4g** +  $\text{CF}_3\text{COOH}$ .

spectres  $\text{rmn}^1\text{H}$  ont été enregistrés sur un appareil Bruker WM 250 ou AM 300.

Méthode générale de synthèse des composés **4** et **5**: 0.035 mole d' $\alpha$ -hydroxy-cétone **2** (ou d'ester  $\beta$ -cétonique **3**) et 0.03 mole de chlorhydrate de l'ester éthylique de la L-cystéine en solution dans 60 ml de pyridine anhydre sont agités sous courant d'azote pendant 12 heures.

Le mélange est ensuite chauffé à  $60^\circ$  pendant 1 heure. Après refroidissement, on évapore la pyridine sous vide et on dissout le résidu dans le minimum de solution aqueuse saturée de bicarbonate de potassium. La phase organique est extraite à l'éther, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation de l'éther, le résidu est distillé sous vide.

Remarque: les  $\alpha$ -hydroxy-cétones **2** ont été obtenues selon Locquin [14] par hydratation mercurique des alcools acétyléniques correspondants dont la synthèse a été réalisée selon [15], [16]. Les esters  $\beta$ -cétoniques utilisés sont commercialisés chez Fluka ou Janssen Chemica.

Hydroxyalkyl-2 thiazolidines carboxylates d'éthyle-4 (R). **4** synthétisés:

[Hydroxy-1-méthyl-1-éthyl]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (R) (**4a**) (2 diastéréoisomères, % = 28:72).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 60%,  $E_b = 98^\circ/0,05$  mm Hg; uv (cyclohexane):  $\lambda$  max nm 215;  $\text{rmn}$  300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 1,08 à 1,12 (triplet,  $\text{CH}_3$  ester, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,12 à 1,7 (singulet,  $\text{CH}_3$ , 9H), 2,7 et 2,9 (doublet de doublet,  $\text{H}_{5\text{Si}}$ , 1H,  $J_{\text{gem}} = 10,2$  Hz,  $J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9,2$  Hz), 3,23 et 3,35 (doublet de doublet,  $\text{H}_{5\text{Re}}$ , 1H,  $J_{\text{gem}} = 10,2$  Hz,  $J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 6,7$  Hz), 2,7 et 3,4 (singulet, OH, 1H), 3,3 (singulet NH, 1H), 4 (multiplet,  $\text{H}_4$ , 1H), 4,18 (quadruplet,  $\text{CH}_2$  ester, 2H,  $J = 7,2$  Hz); ir (film):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3460 (OH), 3280 (NH), 2950 (CH), 1735 (CO ester).

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 51,5; H, 8,15; N, 6,01. Trouvé: C, 51,46; H, 8,13; N, 6,04.

[Hydroxy-1-méthyl-1-butyl]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (R) (**4b**) (4 diastéréoisomères, % = 10:10:40:40).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%,  $E_b = 123^\circ/2$  mm Hg; uv (cyclohexane):  $\lambda$  max nm 215;  $\text{rmn}$  250 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 0,85 (triplet,  $\text{CH}_3$ , 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,15 (triplet,  $\text{CH}_3$  ester, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,2 à 2 (multiplet,  $\text{CH}_3$  et  $\text{CH}_2$ , 10H), 2,88 (doublet de doublet,  $\text{H}_{5\text{Si}}$ , 1H,  $J_{\text{gem}} = 10$  Hz,  $J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 12,2$  Hz), 3,1 à 3,35 (doublet de doublet,  $\text{H}_{5\text{Re}}$ , 1H,  $J_{\text{gem}} = 10$  Hz,  $J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 9,3$  Hz), 3,9 (multiplet,  $\text{H}_4$ , 1H), 4,18 (quadruplet,  $\text{CH}_2$  ester, 2H,  $J = 7,2$  Hz); ir (film):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3465 (OH), 3290 (NH), 2920 (CH), 1730 (CO ester).

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 55,17; H, 5,36; N, 8,81. Trouvé: C, 55,24; H, 5,51; N, 8,52.

[Hydroxy-1-éthyl-1-pentyl]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (R) (**4c**) (4 diastéréoisomères, % = 20:20:10:50).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 45%,  $E_b = 125^\circ/0,2$  mm Hg; uv (cyclohexane):  $\lambda$  max nm 215;  $\text{rmn}$  250 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 0,75 à 2,2 (multiplet,  $\text{CH}_3$  et  $\text{CH}_2$ , 20H), 2,6 à 3,6 (multiplet,  $\text{H}_5$ , OH et NH, 4H,  $J_{\text{gem}} = 9,7$  Hz,  $J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 8,8$  et 5,7 Hz), 4,05 (multiplet,  $\text{H}_4$ , 1H), 4,2 (multiplet,  $\text{CH}_2$  ester, 2H); ir (film):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3460 (OH), 3300 (NH), 2990 (CH), 1730 (CO ester).

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 56,72; H, 9,00; N, 5,09. Trouvé: C, 56,68; H, 9,98; N, 5,11.

[Hydroxy-1 (méthyl-2' propyl)-1 méthyl-3 butyl]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (R) (**4d**) (2 diastéréoisomères, % = 15:85).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%,  $E_b = 141^\circ/0,1$  mm Hg; uv (cyclohexane):  $\lambda$  max nm 215;  $\text{rmn}$  250 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm (0,8 à 2,35 (multiplet,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  et CH, 24H), 2,4 à 3,3 (multiplet,  $\text{H}_5$ , OH et NH, 4H,  $J_{\text{gem}} = 10,4$  Hz,  $J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 12,1$  et 5,8 Hz), 4,1 (multiplet,  $\text{H}_4$ , 1H), 4,2 (quadruplet,  $\text{CH}_2$  ester, 2H,  $J = 7,2$  Hz); ir (film):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3460 (OH), 3290 (NH), 2995 (CH), 1735 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{16}H_{31}NO_3S$ : C, 60,56; H, 9,78; N, 4,41. Trouvé: C, 60,12; H, 9,73; N, 4,55.

Chlorhydrate du [phényl hydroxyméthyl]-2 phényl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**4e**) (1 diastéréoisomère).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 10%,  $F = 175^\circ$ ; *rmn* 300 MHz (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,22 (triplet,  $CH_3$  ester, 3H,  $J = 7$  Hz), 3,38 (doublet de doublet,  $H_{5Si}$ , 1H,  $J_{gem} = 12,7$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 7$  Hz), 3,7 (doublet de doublet,  $H_{5Re}$ , 1H,  $J_{gem} = 12,7$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 4,6$  Hz), 4,25 (quadruplet,  $CH_2$  ester, 2H,  $J = 7$  Hz), 4,65 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 5,5 (singulet, OH, 1H), 7,05 à 7,4 (multiplet, aromatiques, 10H), 7,8 (singulet, CH, 1H); *ir* (bromure de potassium):  $\nu$   $cm^{-1}$  3400 à 2400 (multitude de pics dont OH, NH et CH) 1745 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{19}H_{22}ClNO_3S$ : C, 60,08; H, 5,79; N, 3,69. Trouvé: C, 59,91; H, 5,64; N, 3,68.

[Hydroxy-1 cyclopentyl]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**4f**) (2 diastéréoisomères, % = 40:60).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 45%,  $E_b = 138^\circ/0,05$  mm Hg; *rmn* 250 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 1,2 (triplet,  $CH_3$  ester, 3H,  $J = 7$  Hz), 1,55 et 1,7 (singulet,  $CH_3$ , 3H), 1,5 à 2,2 (multiplet, cyclopentane, 8H), 2,75 à 3,7 (multiplet,  $H_5$ , OH et NH, 4H,  $J_{gem} = 10,4$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 10$  et 5,8 Hz), 4,05 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,2 (quadruplet,  $CH_2$  ester, 2H,  $J = 7$  Hz); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3455 (OH), 3290 (NH), 2995 (CH) 1735 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{21}NO_3S$ : C, 55,60; H, 8,11; N, 5,40. Trouvé: C, 55,47; H, 8,09; N, 5,53.

[Hydroxy-1 cyclohexyl]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**4g**) (2 diastéréoisomères, % = 25:75).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65%,  $E_b = 156-158^\circ/0,1$  mm Hg; *uv* (cyclohexane):  $\lambda$  max nm 210; *rmn* 300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 1,25 (triplet,  $CH_3$  ester, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,55 et 1,6 (singulet,  $CH_3$ , 3H), 1,45 à 1,7 (multiplet, cyclohexane, 10H), 2,65 et 2,85 (doublet de doublet,  $H_{5Si}$ , 1H,  $J_{gem} = 10$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 8,5$  Hz), 2,7 et 3,1 (singulet, OH, 1H), 3,25 (doublet de doublet,  $H_{5Re}$ , 1H,  $J_{gem} = 10$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 5,7$  Hz), 3,95 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,18 (quadruplet,  $CH_2$  ester, 2H); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3455 (OH), 3290 (NH), 2995 (CH), 1735 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{13}H_{23}NO_3S$ : C, 57,14; H, 8,42; N, 5,13. Trouvé: C, 57,04; H, 8,61; N, 5,15.

Carbalcoxyalkyl-2 thiazolidines carboxylates d'éthyle-4 (**4R**) **5** synthétisés:

[Méthyl carboxylate d'éthyle]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**5a**) (2 diastéréoisomères, % = 38:62).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 77%,  $E_b = 120^\circ/0,1$  mm Hg; *rmn* 300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 1,3 (multiplet,  $CH_3$  ester, 6H), 1,6 et 1,85 (singulet,  $CH_3$ , 3H), 2,7 et 2,95 (singulet et doublet,  $CH_2$ , 2H), 2,9 et 3,1 (doublet de doublet,  $H_{5Si}$ , 1H,  $J_{gem} = 10,3$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 11,4$  Hz), 3,4 (doublet de doublet,  $H_{5Re}$ , 1H,  $J_{gem} = 10,3$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 6,5$  Hz), 3,9 et 4,1 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,2 et 4,35 (multiplet,  $CH_2$  ester, 4H); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3290 (NH), 2990 (OH), 1730 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{11}H_{19}NO_4S$ : C, 50,57; H, 7,28; N, 5,36. Trouvé: C, 50,37; H, 7,53; N, 5,39.

[Méthyl carboxylate de tertibutyle]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**5b**) (2 diastéréoisomères, % = 42:58).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 60%,  $E_b = 126^\circ/0,05$  mm Hg; *rmn* 300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 1,25 (triplet,  $CH_3$  ester, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 1,45 (multiplet,  $CH_3$ , 9H), 1,56 et 1,43 (singulet,  $CH_3$ , 3H), 2,85 et 3 (doublet de doublet,  $H_{5Si}$ , 1H,  $J_{gem} = 10,3$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 9,3$  Hz), 3,35 (doublet de doublet,  $H_{5Re}$ , 1H,  $J_{gem} = 10,3$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 7,2$  Hz), 4,08 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,2 (quadruplet,  $CH_2$  ester, 2H,  $J = 7,3$  Hz); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3300 (NH), 2995 (CH), 1725 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{13}H_{23}NO_4S$ : C, 53,97; H, 7,95; N, 4,84. Trouvé: C, 53,98; H, 7,93; N, 5,04.

[Méthyl carboxylate d'éthyle]-2 isopropyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**5c**) (2 diastéréoisomères, % = 25:75).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 51%,  $E_b = 135^\circ/0,2$  mm Hg; *rmn* 300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 0,9 à 1,05 (doublet,  $CH_3$  isopropyl, 6H,  $J = 7,2$  Hz), 1,2 (multiplet,  $CH_3$  ester, 6H), 1,9 et 2,2 (multiplet, CH isopropyl, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 2,7 et 2,8 (singulet et doublet,  $CH_2$ , 2H), 2,7 et 2,8 (doublet de doublet,  $H_{5Si}$ , 1H,  $J_{gem} = 10$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 12$  Hz), 3,15 (doublet de doublet,  $H_{5Re}$ , 1H,  $J_{gem} = 10$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 4$  Hz), 3,85 et 4,05 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,05 et 4,15 (multiplet,  $CH_2$  ester, 4H); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3300 (NH), 2995 (CH), 1735 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{13}H_{23}NO_4S$ : C, 53,97; H, 7,95; N, 4,84. Trouvé: C, 53,73; H, 8,07; N, 4,86.

[Ethyl carboxylate d'éthyle-1]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**5d**) (4 diastéréoisomères, % = 17:33:17:33).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 68%,  $E_b = 131^\circ/0,12$  mm Hg; *rmn* 300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 1,2 (doublet, 3H,  $J = 7$  Hz), 1,25 (multiplet,  $CH_3$  ester, 6H), 1,6, 1,65, 1,8 et 1,85 (singulet,  $CH_3$ , 3H), 2,85 à 3,1 (multiplet, CH, 1H,  $J = 7$  Hz), 2,85 à 3,2 et 3,4 à 3,6 (multiplet,  $H_5$ , 2H,  $J_{gem} = 10,2$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 10,5$  et 7,5 Hz), 4 à 4,15 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,1 à 4,25 (multiplet,  $CH_2$  ester, 4H); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3300 (NH), 2990 (CH), 1730 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{12}H_{21}NO_4S$ : C, 52,36; H, 7,63; N, 5,09. Trouvé: C, 52,35; H, 7,68; N, 5,16.

[Méthyl carboxylate d'éthyle]-2 propyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**5e**) (2 diastéréoisomères, % = 27:73).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 66%,  $E_b = 160^\circ/0,025$  mm Hg; *rmn* 300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 0,85 (multiplet,  $CH_3$  propyl, 3H), 1,2 (multiplet,  $CH_3$  ester, 6H), 1,25 à 1,8 (multiplet,  $CH_2$  propyl, 4H), 2,8 à 3 et 3,25 (multiplet,  $H_5$  et  $CH_2$ , 4H,  $J_{H_5gem} = 10,4$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 10$  et 6 Hz), 3,95 et 4,1 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,1 à 4,2 (multiplet,  $CH_2$  ester, 4H); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3295 (NH), 3000 (CH), 1725 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{13}H_{23}NO_4S$ : C, 53,98; H, 7,95; N, 4,84. Trouvé: C, 53,67; H, 7,94; N, 5,01.

[Méthyl carboxylate d'éthyle]-2 tertibutyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**5f**) (2 diastéréoisomères, % = 25:75).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 30%,  $E_b = 128^\circ/0,03$  mm Hg; *rmn* 300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 0,8 (multiplet,  $CH_3$  tertibutyl, 9H), 1,15 (multiplet,  $CH_3$  ester, 6H), 2,85 à 3,2 (multiplet,  $H_5$  et  $CH_2$ , 4H,  $J_{H_5gem} = 10,3$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 10$  et 6,1 Hz), 3,9 à 4,1 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,05 à 4,2 (multiplet,  $CH_2$  ester, 4H); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3300 (NH) 3000 (CH), 1730 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{14}H_{25}NO_4S$ : C, 55,44; H, 8,25; N, 4,62. Trouvé: C, 55,37; H, 8,12; N, 4,74.

[Méthyl-2 propyl carboxylate d'éthyle-1]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**5g**) (4 diastéréoisomères, % = 20:30:38:12).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 54%,  $E_b = 124^\circ/0,01$  mm Hg; *rmn* 300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 0,95 à 2,1 (multiplet,  $CH_3$  et CH, 16H), 2,95 à 3,7 (multiplet,  $H_5$  et CH, 3H,  $J_{gem} = 10,5$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 8,6$  et 6,3 Hz), 4,05 à 4,15 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,1 à 4,2 (multiplet,  $CH_2$  ester, 4H); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3300 (NH), 2990 (CH), 1730 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour  $C_{14}H_{25}NO_4S$ : C, 55,44; H, 8,25; N, 4,62. Trouvé: C, 55,29; H, 8,29; N, 4,81.

[Propyl carboxylate d'éthyle-1]-2 méthyl-2 thiazolidine carboxylate d'éthyle-4 (**5h**) (4 diastéréoisomères, % = 15:35:10:40).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%,  $E_b = 112^\circ/0,01$  mm Hg; *rmn* 300 MHz (deutéroacétone):  $\delta$  ppm 0,9 (multiplet,  $CH_3$  propyl, 3H), 1,15 (multiplet,  $CH_3$  ester, 6H), 1,6 à 2 (multiplet,  $CH_3$  et  $CH_2$ , 5H), 2,6 à 3,4 (multiplet,  $H_5$  et CH, 3H,  $J_{gem} = 10,4$  Hz,  $J_{H_5-H_4} = 10$  et 6 Hz), 3,9 à 4,05 (multiplet,  $H_4$ , 1H), 4,1 à 4,2 (multiplet,  $CH_2$  ester, 4H); *ir* (film):  $\nu$   $cm^{-1}$  3300 (NH), 2995 (CH), 1735 (CO ester).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 53,98; H, 7,95; N, 4,84. Trouvé: C, 53,72; H, 8,02; N, 4,91.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] M. Gosalvez, C. Vivero et I. Alvarez, *Biochem. Soc. Trans.*, **7**, 192 (1979).  
[2] A. Brugarolas et M. Gosalvez, *Lancet*, **1**, 68 (1980).  
[3] R. A. Newman, M. P. Hacker, J. J. McCornack et I. M. Krakoff, *Cancer Treatn. Rep.*, **64**, 837 (1980).  
[4] E. Beerstecher, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **73**, 200 (1950).  
[5] A. Hamri, M. H. Péra, R. Valenti et A. Boucherle, *Arch. Pharm.*, **318**, 707 (1985).  
[6] P. G. Pagella, D. Faini et C. Turba, *Arzneim.-Forsch.*, **131**, 1448 (1981).  
[7] S. Burberi, *Boll. Chim. Farm.*, **114**, 659 (1975).  
[8] H. T. Nagasawa, D. J. W. Goon et F. M. Schirota, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 1047 (1981).  
[9] H. T. Nagasawa, D. J. W. Goon, W. P. Muldoon et R. T. Zera, *J. Med. Chem.*, **27**, 591 (1984).  
[10] O. Masayuki, B. Tashio, K. Eiskin, K. Yoichi et W. Toshio, *Chem.*

*Pharm. Bull.*, **30**, 440 (1982).

[11] S. Ratner et H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 200 (1937).

[12] J. J. Pesek et J. H. Frost, *Tetrahedron*, **31**, 907 (1975).

[13] A. Hamri, *Thèse d'Etat ès-Sciences Pharmaceutiques*, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, No. 6 (1985).

[14] R. Locquin et S. Wouseng, *C. R. Acad. Sci.*, **176**, 516 (1923).

[15] R. Locquin et W. Sung, *Bull. Soc. Chim. France*, **35**, 597 (1924).

[16] R. Heilmann, P. Arnaud et G. Schenerbrandt, *ibid.*, 1337 (1961).

## English Summary.

Pharmacological properties of thiazolidine derivatives are of great interest. For this purpose we prepared two series: 2-hydroxyalkyl-4-carbomethoxythiazolidines and 2-carbalkoxyalkyl-4-carbomethoxythiazolidines. Their syntheses involve a condensation reaction between L-carbomethoxycystein and several  $\alpha$ -hydroxyketones or  $\beta$ -ketoesters. Compounds **4** and **5** was obtained as an unequal mixture of diastereoisomers. Protons nmr spectra at 300 MHz in the presence of trifluoroacetic acid shows a modification of diastereoisomer percentages which indicate the existence of an equilibrium through an imminium ion intermediate. Therefore, the stereoselectivity observed reflects the relative stability of the different diastereoisomers.