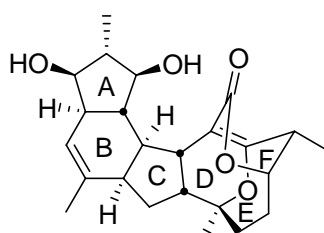


Synthèse du (-)-FR182877

Récemment, les chercheurs du groupe pharmaceutique Fujisawa ont découvert un nouvel agent anticancéreux le FR182877 **1**, obtenu par fermentation de *Streptomyces*, ayant une activité comparable à celle du taxol. Le potentiel de cette nouvelle molécule ainsi que sa structure complexe ont rapidement attiré l'intérêt d'un grand nombre de chimistes. Nous nous proposons d'étudier ici les différentes approches de synthèse adoptées.



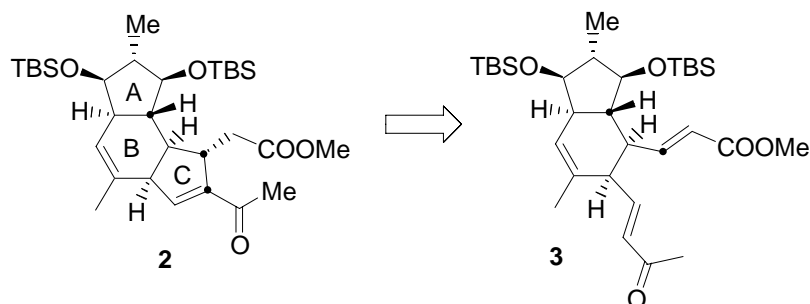
(-)-FR182877

1

Nous allons nous intéresser dans un premier temps à la synthèse du tricyclone ABC qui a fait l'objet d'un grand nombre de publications. Puis, dans un deuxième temps, nous verrons une synthèse totale de la molécule réalisée par le groupe de Sorensen.

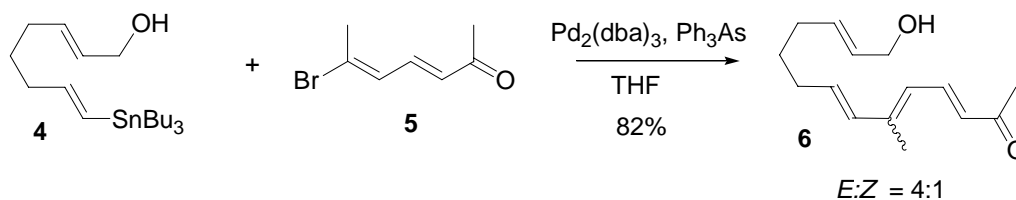
I. Synthèse du tricyclone ABC par Roush

Récemment, l'équipe du Pr Roush a proposé une synthèse élégante et rapide de ce système tricyclone selon le schéma rétrosynthétique ci-dessous :

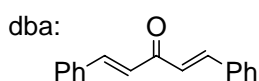


Le bicyclone AB serait obtenu en une seule étape par une réaction de cycloaddition. La viabilité de cette voie de synthèse a été testée sur un modèle ne comportant pas de

substituant sur le cycle A à 5 chaînons. Le couplage du vinylstannane **4** et du vinylbromé **5** est réalisé en présence de Pd dans le THF, il conduit au produit **6** avec un rendement de 82% sous la forme d'un mélange d'isomères $E/Z = 4 : 1$.

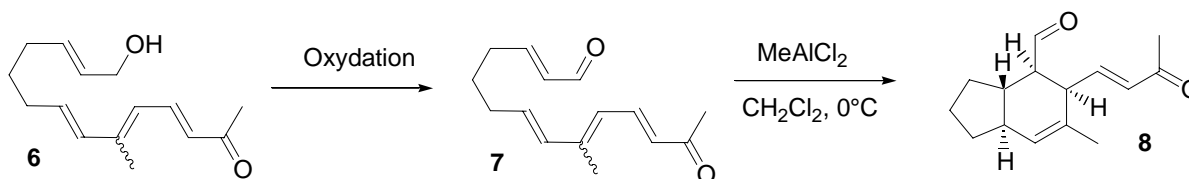


1. Le dba (*trans-trans*-dibenzylidèneacétone) est un ligand qui permet de préparer des complexes du Pd stables à l'air à l'état solide.



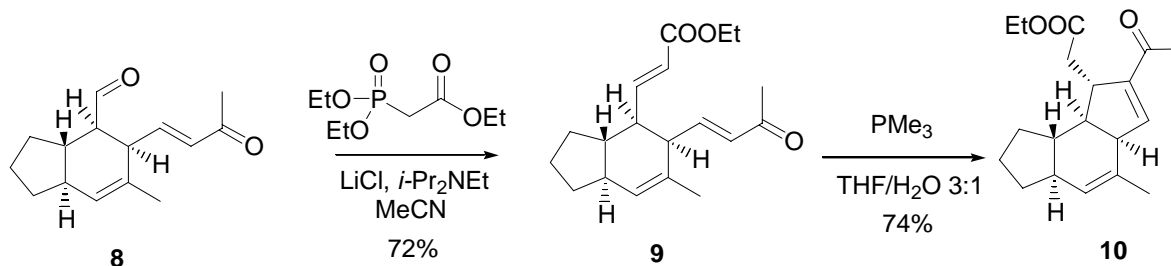
- Quel est le degré d'oxydation du Pd dans le complexe initial ?
- Combien y a-t-il d'électrons autour du Pd dans ce complexe ?
- Quel est le rôle du triphénylarsine sachant que l'arsenic se trouve juste en dessous du phosphore dans la classification périodique ?
- Proposer un mécanisme pour expliquer la formation de **6**.

Après oxydation de l'alcool allylique **6**, le composé **7** est mis en solution dans le dichlorométhane et traité par du dichlorométhylaluminium pour conduire au bicyclic **8** avec un rendement de 48% sur les deux étapes.



- Quel oxydant utiliseriez-vous pour obtenir le composé **7** ?
- Quel est le rôle de MeAlCl_2 ?
 - Etant donnée la structure de **8**, quel est l'état de transition le plus probable pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire ? Justifier.
 - Le composé **8** est ainsi obtenu sous la forme d'un mélange racémique, proposer une modification de cette voie susceptible de l'obtenir sous une forme énantiomériquement pure.

Le composé **8** est transformé en **9** avec un rendement de 72%. Ce dernier traité par de la triméthylphosphine conduit au seul composé **10** avec un rendement de 74%.



4. Proposer un mécanisme pour expliquer le passage de **8** à **9**.

5. Le passage de **9** à **10** est très similaire à la réaction de Baylis-Hillman. Après avoir rappelé ce qu'est la réaction de Baylis-Hillman, proposer un mécanisme pour expliquer la formation de **10**.

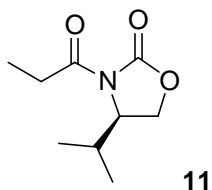
Cette voie de synthèse a été appliquée avec succès à la synthèse du tricycle ABC correctement fonctionnalisé.

II. Synthèse du bicycle AB proposée par Nakada

La rétrosynthèse envisagée par l'équipe du Pr Nakada fait également appel à une réaction de Diels-Alder intramoléculaire permettant de contrôler la formation du bicycle AB. Cette équipe a publié la synthèse de ce bicycle en se reportant à la structure parue en 1998 pour la molécule. Il se trouve malheureusement que depuis la synthèse par voie chimique a permis de montrer que la structure initiale était fautive et que le bicycle AB de Nakada est en fait l'énantiomère du bicycle AB de la molécule active. C'est là aussi un des intérêts de la synthèse totale, elle permet d'infirmer ou de confirmer les configurations des centres asymétriques des molécules naturelles complexes pour lesquelles seules les configurations relatives sont déterminées sans ambiguïté.

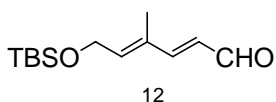
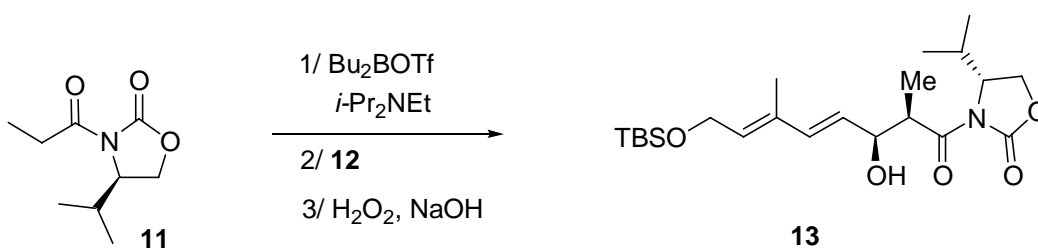
Dans cette synthèse, la mise en place des deux premiers centres asymétriques est réalisée par une réalisation d'aldolisation diastéréosélective en présence d'une oxazolidinone d'Evans chirale. La copule chirale **11** est obtenue facilement en trois étapes à partir de la D-valine. Les aldolisations diastéréosélectives utilisant des copules chirales peu onéreuses et facilement accessibles sont souvent préférées aux aldolisations énantiosélectives basées sur l'utilisation de catalyseurs chiraux faisant le plus souvent appel à des ligands coûteux et difficiles à synthétiser.

1. La synthèse de la copule est réalisée à partir d'un amino-acide énantiomériquement pur.



- a. Quel est le nom de cet amino-acide?
- b. Proposer un enchaînement réactionnel permettant d'obtenir la copule chirale **11**.

2. La réaction d'aldolisation est réalisée en traitant la propionyl-oxazolidinone **11** par le triflate de dibutylbore (Bu_2BOTf où $\text{Tf} = \text{CF}_3\text{SO}_2$) en présence d'une base $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ dans le dichlorométhane à -78°C , puis l'aldéhyde **12** est ajouté et le mélange est agité en laissant la température lentement remonter à l'ambiante. Le suivi de la réaction est effectué en réalisant des chromatographies sur couche mince et lorsque la réaction est terminée, le mélange est traité par une solution aqueuse basique de peroxyde d'hydrogène. Après 2h d'agitation, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (solution aqueuse saturée de NaCl) puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Le produit brut est ensuite purifié sur gel de silice.

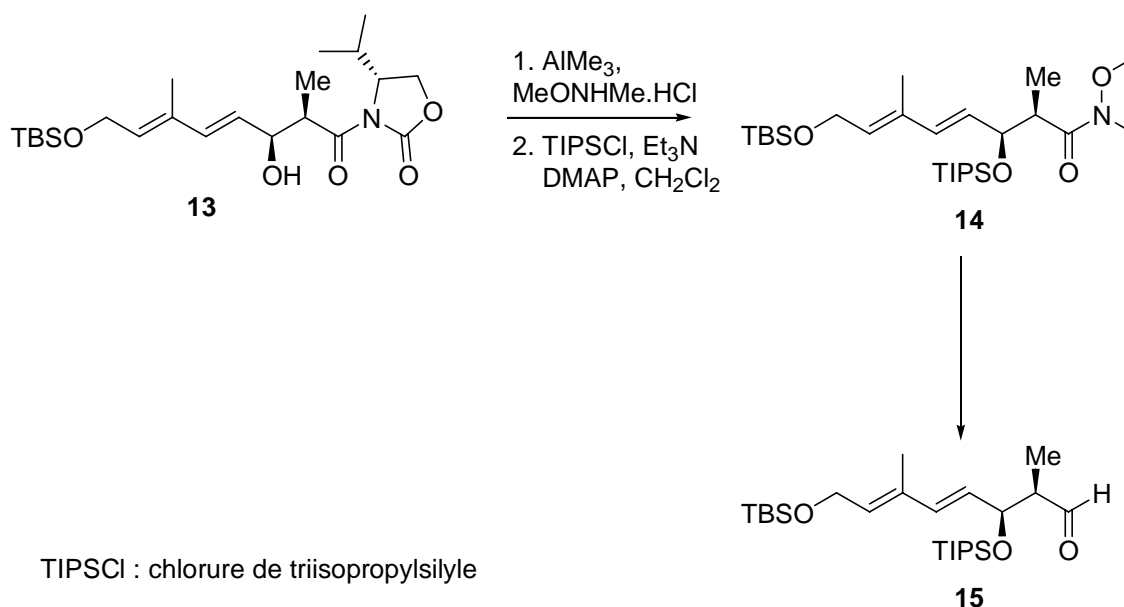


a. Etant donnée la stéréochimie *syn* de l'aldol obtenu (c'est-à-dire soit les groupes hydroxyle et méthyle du même côté), en déduire la configuration *E* ou *Z* de l'énolate.

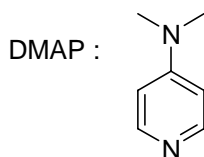
b. Quel est l'intérêt du traitement par le peroxyde d'hydrogène en solution aqueuse basique en fin de réaction?

c. Pourquoi lave-t-on les phases organiques avec de la saumure en fin de traitement?

3. L'aldol **13** est transformé en l'amide de Weinreb correspondant en présence de triméthylaluminium et du chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine (classiquement appelée amine de Weinreb). La protection de l'hydroxyle sous forme d'un éther silylé conduit au composé **14** avec un rendement de 93% sur les deux étapes. L'amide est ensuite réduit pour conduire à l'aldéhyde **15**.



TIPSCl : chlorure de triisopropylsilyle



a. Quel est le rôle de la *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) dans la réaction de protection par le dérivé silylé? Quel est le rôle de la triéthylamine?

b. Proposer un réducteur permettant d'obtenir l'aldéhyde **15**.

c. Montrer que le fait que l'addition d'un organométallique sur un ester conduise généralement au produit de diaddition et non à un dérivé carbonylé peut être interprété, sous contrôle orbitalaire, par un raisonnement perturbatif simple.

d. Comparer l'électrophilie d'un amide et d'un ester. Qu'en conclure?

e. L'addition d'un hydrure et plus généralement d'un organométallique tel qu'un organolithien sur un amide de Weinreb conduit à un produit de monoaddition (aldéhyde dans le cas de l'hydrure et cétone dans le cas de RLi). Proposer une explication.

Données: Paramètres usuels utilisés dans les calculs Hückel pour l'oxygène:

O « apportant deux électrons » :

$$\alpha_o = \alpha + 2\beta \quad \beta_{co} = 0,8\beta$$

O « apportant un électron » :

$$\alpha_o = \alpha + \beta \quad \beta_{co} = \beta$$

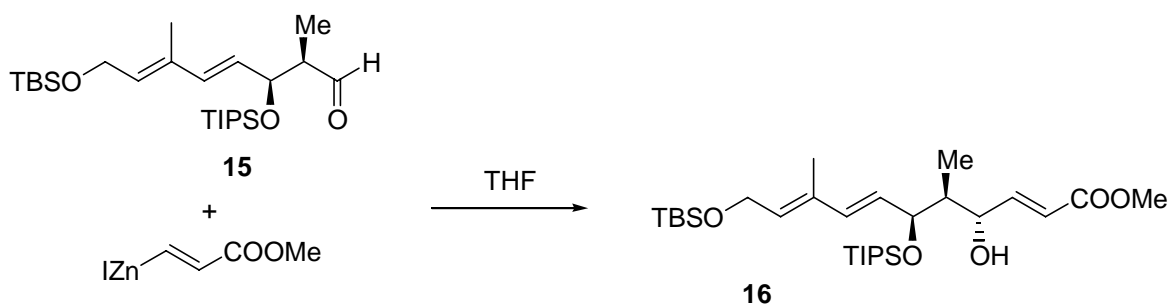
NH₂

$$\alpha_N = \alpha + 1,5\beta \quad \beta_{cN} = 0,7\beta$$

Me

$$\alpha_N = \alpha + 2\beta \quad \beta_{cN} = 0,7\beta$$

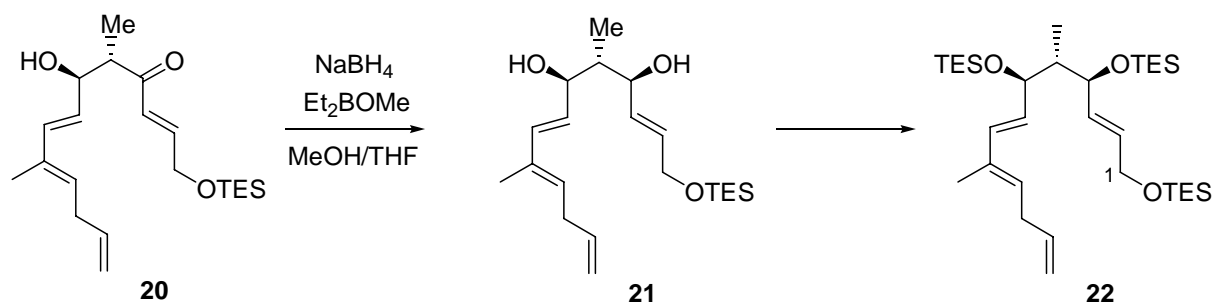
4. L'addition d'un organozincique sur l'aldéhyde **15** conduit majoritairement au composé **16**.



a. Quel est l'angle optimal d'approche du nucléophile sur un composé carbonylé ?

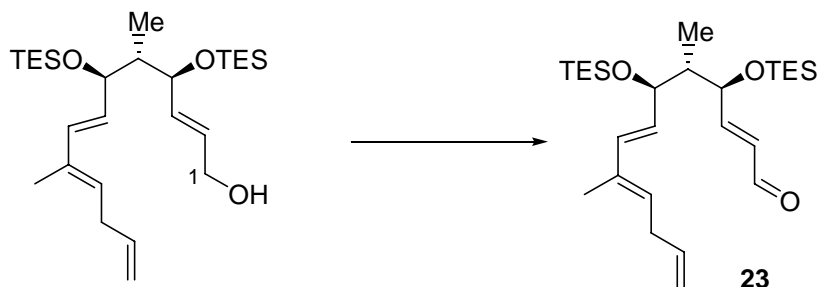
b. Comment est modifiée cette approche dans le cas d'une assistance électrophile par un cation métallique M⁺ ? On construira pour cela qualitativement l'allure du fragment CO complexé au cation M⁺.

Le bicyclic AB **18** est obtenu par une voie très proche de celle utilisée par Nakada. Les auteurs ont donc synthétisé la cétone **19** en trois étapes à partir d'une réaction d'aldolisation diastéréosélective d'Evans. La réduction de l'aldol **20** par le borohydrure de sodium dans un mélange THF/MeOH en présence de diéthylméthoxyborane conduit au diol **21** qui est protégé pour donner **22**.

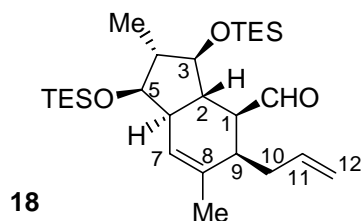


La déprotection de l'alcool primaire peut être effectuée sélectivement à basse température.

1. En écrivant l'état de transition le plus probable, montrer que, dans ces conditions, la réduction conduit au seul 1,3-diol **21** *syn*.



2. L'alcool allylique est oxydé en **23**. Celui-ci est mis en solution dans la *N*-méthylpyrrolidone pendant 36 h et conduit au produit bicyclique **18** avec un rendement de 42%. Vous trouverez ci-après les données RMN ¹H et ¹³C les plus caractéristiques pour ce composé.



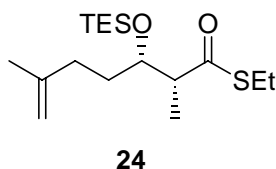
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,98 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 5,85 (m, 1H); 5,44 (s, 1H), 5,07 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H); 5,03 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H); 1,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H); 0,96 (t, $J = 8,2$ Hz, 9H); 0,92 (t, $J = 8,2$ Hz, 9H); 0,61-0,53 (m, 12H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 207.7 (Ci), 137.5 (Ci), 137.0 (Ci), 123.0 (Cq), 116.1 (Cp), 83.3 (Ci), 78.9 (Ci), 6.9 (Ci), 6.8 (Ci), 5.2 (Cp), 5.0 (Cp).

s: singulet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet.

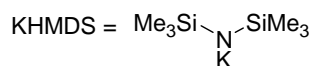
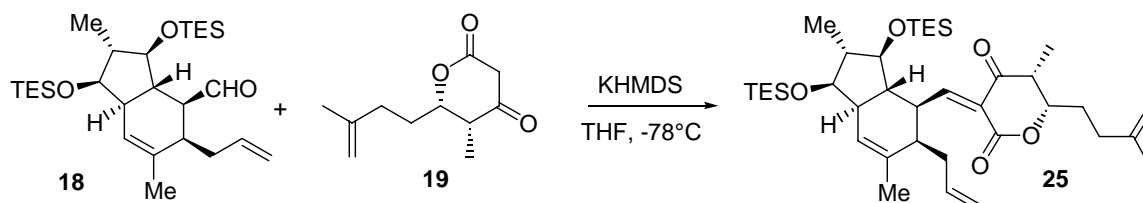
i: impair et p: pair (la parité est déterminée par une expérience J-MOD, les carbones dits pairs sont couplés à un nombre pair de spins demi-entiers).

- Expliquer pourquoi la fréquence en ^{13}C est de 100 MHz alors que celle pour le proton est de 400 MHz.
 - Attribuer les pics du spectre RMN ^1H .
 - Attribuer les signaux du spectre ^{13}C .
3. Le composé **19** est obtenu à partir du thioester **24**.



Proposer une voie de synthèse de **19** à partir du thioester **24**.

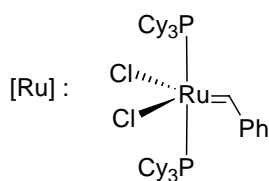
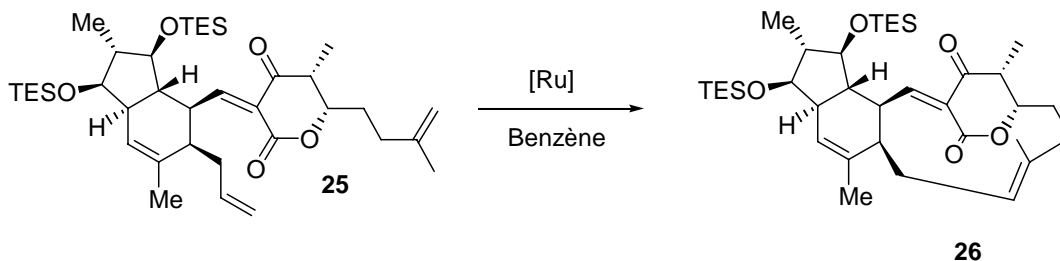
4. La condensation de **19** sur **18** s'effectue en milieu basique.



- Proposer un mécanisme pour cette réaction.

b. Justifier l'emploi du KHMDS dans cette réaction.

5. Le macrocycle est obtenu par une réaction de métathèse des oléfines.

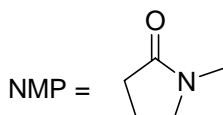
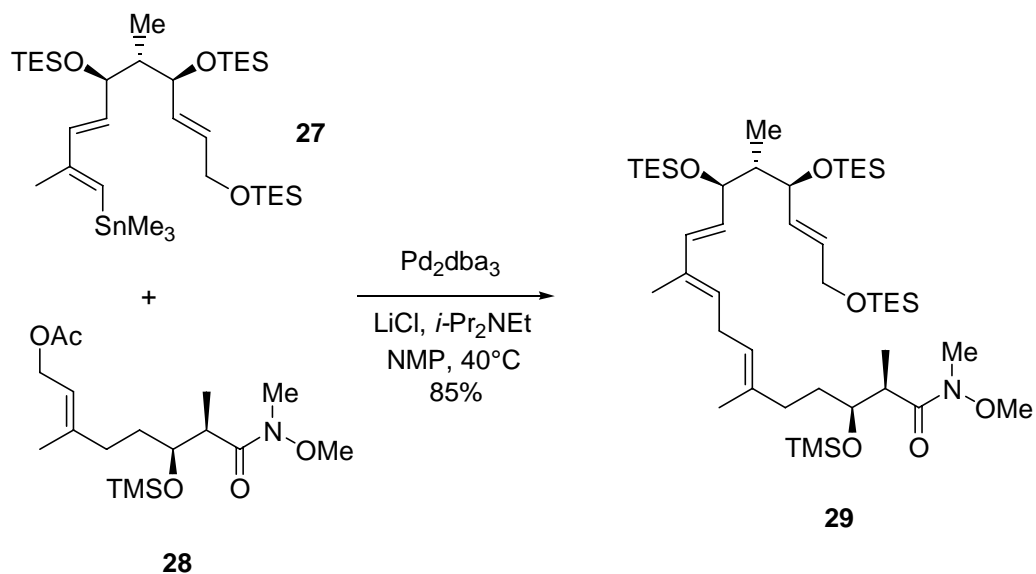


On désire s'intéresser au mécanisme de cette réaction.

- Compter les électrons autour du ruthénium.
- Proposer un mécanisme pour expliquer la fixation du premier alcène.
- Proposer un mécanisme pour le premier cycle catalytique et montrer qu'il se forme du styrène dans le milieu.
- Au cours des cycles catalytiques suivants, il se forme de l'éthylène. Quel est l'avantage de ce sous-produit ?
- Proposer un mécanisme pour les cycles catalytiques ultérieurs.

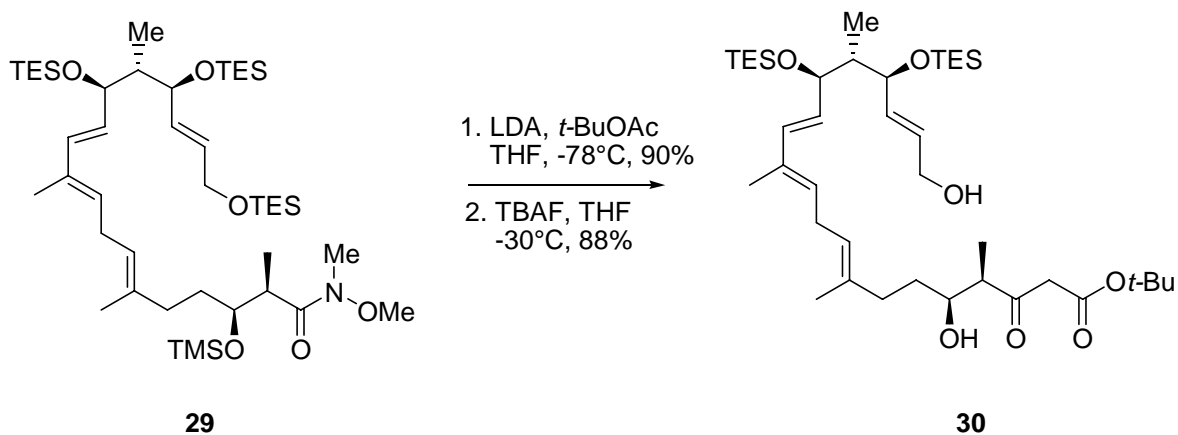
Malheureusement, cette voie conduit à de faibles rendements de produit **21** et la synthèse n'a pas été poursuivie plus avant vers la formation du FR182877. Les auteurs ont toutefois poursuivie la synthèse et obtenu le composé attendu à l'échelle du gramme ce qui a permis de poursuivre les tests biologiques et de confirmer l'activité de cette molécule. Je vous propose d'analyser cette nouvelle voie dans la suite.

6. Les synthons **27** et **28** ont été préparés avec d'excellents rendements et sélectivités. Le couplage de ces deux fragments s'effectue en présence de palladium dans la *N*-méthylpyrrolidone (NMP).



- Pourquoi les auteurs ont-ils choisi la NMP comme solvant?
- Proposer un mécanisme pour expliquer la formation de **29**.

7. La chaîne est ensuite allongée par addition d'un énolate d'ester sur l'amide de Weinreb pour conduire après déprotection au composé **30**.

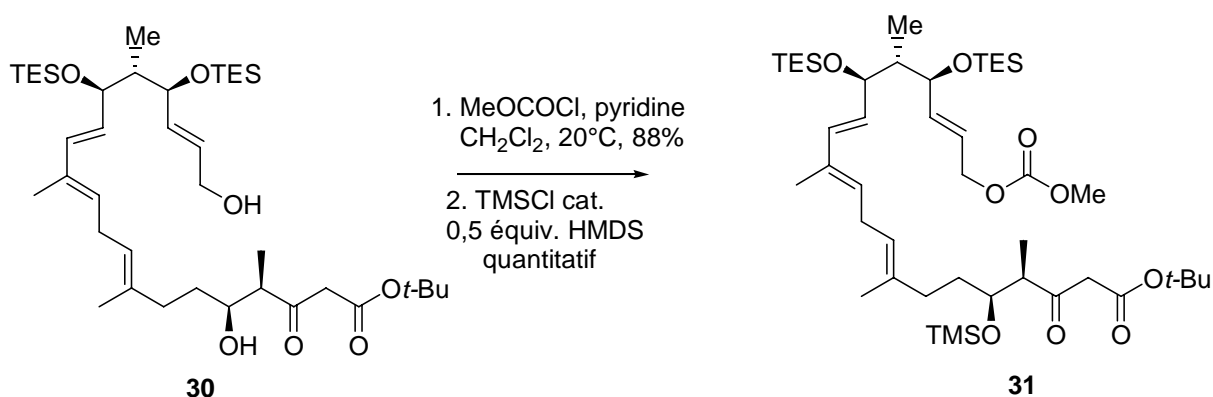


- Le spectre RMN ^1H du composé **30** présente un signal à 4,91 ppm intégrant pour 0,8H et corrélant avec un carbone à 87,5 ppm (d'après une expérience de type

corrélation proton-carbone appelée HETCOR autrefois et HSQC aujourd'hui car les expériences sont pour la plupart réalisées sur des spectromètres équipés de gradients). Conclure quant à la structure de **30**.

b. La réaction de déprotection est effectuée à basse température. Pourquoi?

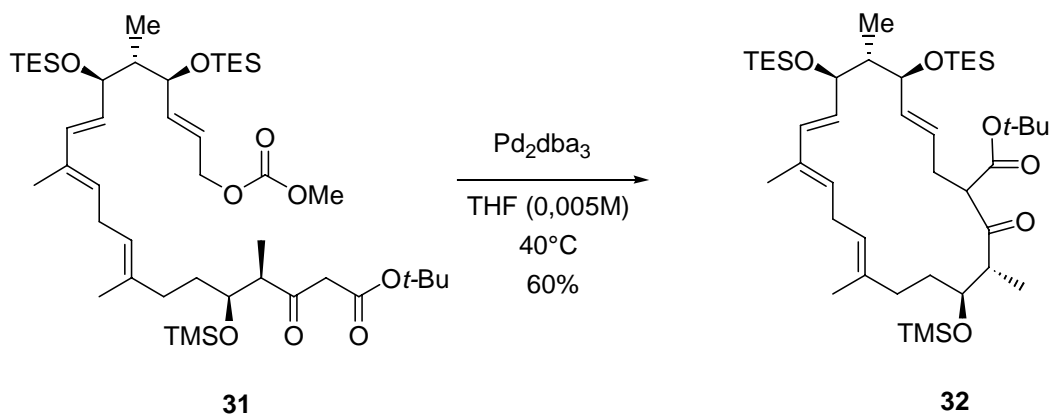
8. L'alcool allylique est transformé en fonction carbonate puis l'alcool secondaire est à nouveau protégé sous la forme d'un éther silylé en présence d'un demi-équivalent d'hexaméthylidisilylamine (HMDS) et d'une quantité catalytique de chlorure de triméthylsilyle.



a. Quel est le rôle de la pyridine dans la première étape?

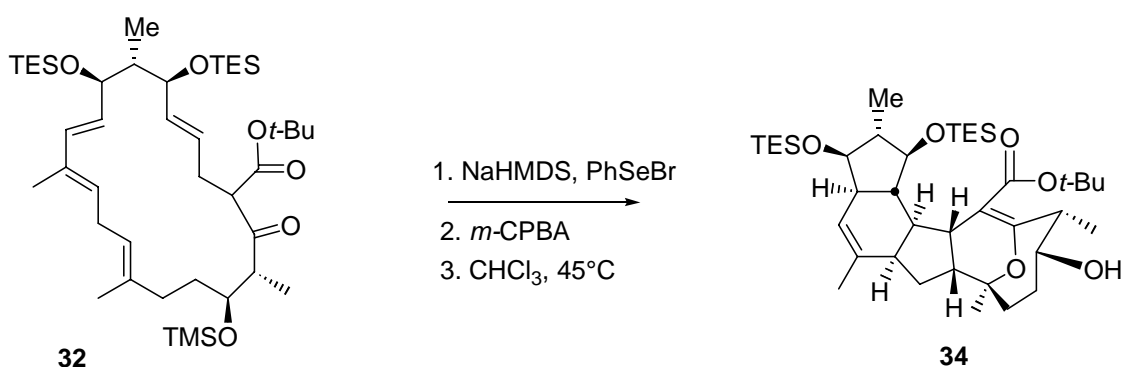
b. Expliquer la deuxième réaction.

9. La cyclisation est réalisée en traitant le composé **31** en présence de palladium dans le tétrahydrofurane et conduit au composé attendu avec un rendement de 60% sur une échelle d'une dizaine de grammes.



- a. Pourquoi les auteurs utilisent-ils des concentrations aussi faibles?
- b. Proposer un mécanisme pour expliquer la formation de **32**.

10. Le composé **32** est traité par de l'hexaméthylidisilylamidure de sodium en présence de bromure de phénylsélénium (PhSeBr). Le produit ainsi obtenu, traité par de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) à basse température, conduit à un intermédiaire instable **33** qui est rapidement mis en solution dans le chloroforme et chauffé à 45°C pour conduire au composé pentacyclique **34** avec un rendement de 62% sur ces trois étapes.



- a. Quelle est la structure de **33**?
- b. Expliquer la formation de **34**.

11. Le composé **34** traité par de l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dichlorométhane conduit à l'acide **35** dont l'ensemble des fonctions hydroxyles sont libres avec un rendement de 96%. La formation de la lactone (sixième et dernier cycle de cette superbe molécule) est réalisée en présence d'iodure de *N*-méthyl-2-chloropyridinium et de triéthylamine dans le dichlorométhane. Le (-)-FR182877 est ainsi obtenu avec 60% de rendement.

- a. Proposer un mécanisme concernant la déprotection d'un ester *tert*-butylique en milieu acide.
- b. Proposer un mécanisme pour la réaction de lactonisation.

