

L'aigialomycine D (Figure 1), un macrolide résorcinolique à 14 chaînons, a été isolé à partir du champignon de mangrove *Aigialus parvus*. Ce composé fait partie d'une grande famille de produits naturels qui possèdent une structure de macrolide à 14 chaînons fusionnée à une unité benzénoïde. Les macrolides résorcinoliques présentent un fort potentiel thérapeutique. Par exemple, il a été montré que l'aigialomycine D possédait une très forte activité antipaludique (IC₅₀ : 6,6 µg/mL contre *Plasmodium falciparum*) ainsi qu'une cytotoxicité importante contre le carcinome épidermoïde humain (IC₅₀ : 3,0 µg/mL contre les cellules KB).

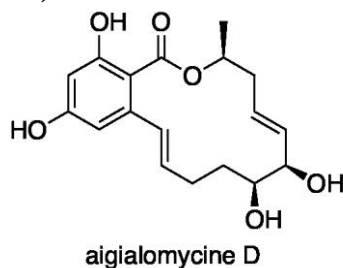
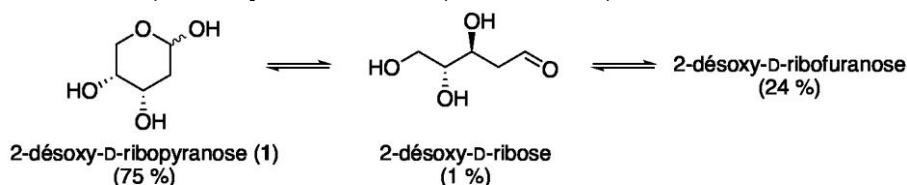


Figure 1. Structure de l'aigialomycine D.

Ces propriétés biologiques intéressantes ont stimulé les travaux de synthèse orientés vers les macrolides résorcinoliques et leurs analogues. Une synthèse de l'aigialomycine D (Figure 1), publiée par le groupe de Danishefsky en 2004, utilise comme produit de départ le 2-désoxy-D-ribopyranose (**1**). Ce composé existe en solution aqueuse sous trois formes différentes (Schéma 1) : la forme ouverte minoritaire (environ 1 %), et deux formes cycliques comportant respectivement un cycle à 6 atomes (environ 75 %) et un cycle à 5 atomes (environ 24 %).



Les pourcentages des différentes formes sont donnés à 25 °C.

Schéma 1. Différentes formes du substrat de départ **1** en solution aqueuse.

Q1. Représenter tous les stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribose (forme ouverte) et donner les relations de stéréoisomérisie entre chaque paire de structures.

Q2. Représenter la forme cyclique à 5 atomes appelée 2-désoxy-D-ribofuranose, en indiquant sans ambiguïté la position des différents groupements par rapport au plan du cycle. Combien de stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribofuranose existe-t-il en solution ?

Q3- Quelle réaction permet de passer de la forme linéaire à la forme 2-désoxy-D-ribopyranose ? Proposer un mécanisme en milieu acide pour cette transformation.

L'alcyne **8**, un précurseur de l'aigialomycine D, a été préparé à partir du 2-désoxy-D-ribopyranose (**1**). Sa synthèse débute par deux réactions qui conduisent successivement aux composés **3** et **4** (Schéma 2).

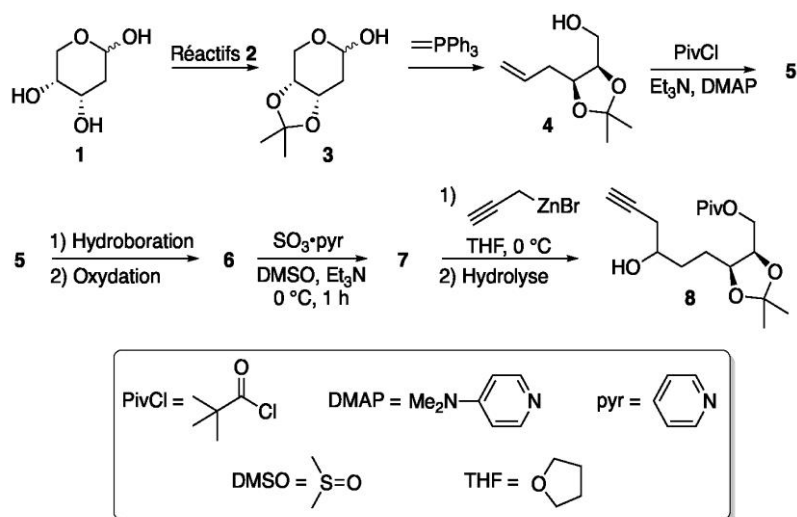


Schéma 2. Synthèse du précurseur 8 de l'aigialomycine D.

Q4. Proposer des réactifs (notés réactifs 2) et des conditions réactionnelles pour préparer efficacement le composé 3 à partir du composé 1.

Le composé 4, mis en présence de chlorure de pivaloyl (PivCl ou chlorure de 2,2-diméthylpropanoyle) avec de la triéthylamine et de la *N,N*-diméthylpyridin-4-amine (DMAP) dans le dichlorométhane, conduit à la formation du composé 5. Ce dernier subit une séquence hydroboration-oxydation pour donner le composé 6 (Schéma 2).

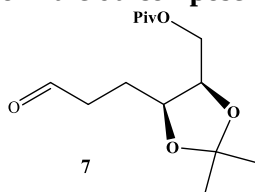
Q5. Donner la structure du composé 5 et proposer un mécanisme justifiant sa formation à partir du composé 4 (sans faire intervenir la DMAP dans le mécanisme).

Q6. Donner la structure du composé 6 et préciser l'ensemble des réactifs nécessaires à l'obtention de ce dernier à partir du composé 5. Justifier la régiosélectivité de la réaction.

Le composé 6 est alors oxydé en aldéhyde 7 via une réaction de Parikh-Doering (Schéma 2).

Q7. Donner la structure de l'aldéhyde 7.

Formule du composé 7 :



Le traitement du composé 7 par un organozincique, un organométallique dont la réactivité est analogue à celle d'un organomagnésien mixte, tout en étant moins nucléophile et moins basique, conduit à la formation de l'alcyne vrai 8 après hydrolyse (Schéma 2).

Q8. Donner deux raisons pour lesquelles il n'est pas possible d'utiliser l'analogue organomagnésien ($\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{MgBr}$) de l'organozincique impliqué dans cette transformation (le pK_a d'un alcyne vrai est de l'ordre de 25). Par analogie avec la réactivité des organomagnésiens mixtes, proposer un mécanisme rendant compte de la transformation de l'aldéhyde 7 en alcyne 8.

L'alcyne 8 est ensuite transformé en l'acide carboxylique 10 en plusieurs étapes, avec l'obtention intermédiaire du composé 9 (Schéma 3).

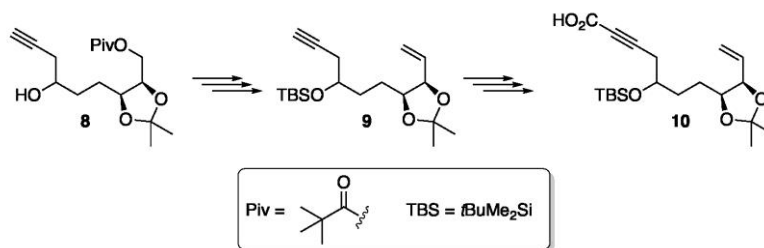
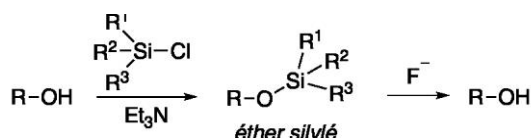


Schéma 3. Formation de l'acide carboxylique **10** à partir de l'alcyne **8**.

Q9. Avec l'aide du Document 1, proposer un enchainement de plusieurs réactions afin d'obtenir le composé **9** à partir de l'alcyne **8**. On justifiera l'ordre des réactions et les éventuels problèmes rencontrés. Les réactifs principaux ainsi que la structure des composés intermédiairement obtenus seront précisés sans donner les mécanismes des différentes transformations.

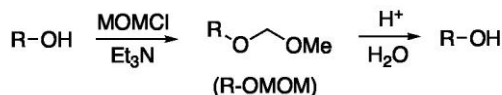
Document 1. Protection de la fonction alcool.

Dans une synthèse, les groupements hydroxyles sont, la plupart du temps, protégés. Parmi les groupements protecteurs couramment utilisés, on rencontre les éthers silylés ($\text{R}-\text{OSiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$) qui sont formés via des réactions de substitution.



Les éthers silylés sont retirés en présence d'ions fluorure (comme Bu_4NF), afin de régénérer la fonction alcool. Parmi les éthers silylés courants on rencontre le *tert*-butyldiméthylsilyle ($\text{R}' = \text{tBu}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$) abrégé TBS, le triéthylsilyle ($\text{R}' = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$) abrégé TES ou le triméthylsilyle ($\text{R}' = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$) abrégé TMS.

Le groupement MOM (méthoxyméthyle) est également un groupement protecteur très utile en synthèse. La fonction alcool est protégée en présence de MOMCl en milieu basique (Et_3N), et ce groupement protecteur peut être retiré en milieu acide aqueux.



Q10. Proposer des conditions (réactifs et solvants) pour former l'acide **10** à partir du composé **9**.

Quelques étapes, non décrites ici, ont ensuite permis d'obtenir le diène **11** à partir de l'acide **10**. Par réaction de métathèse cyclisante en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération, le diène **11** a conduit au macrolide à 14 atomes **12** (Schéma 4).

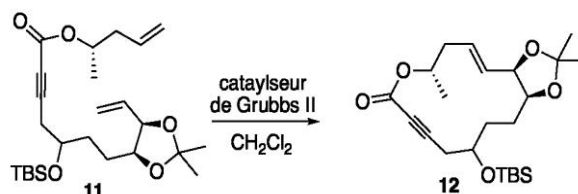


Schéma 4. Obtention du macrolide **12** par métathèse cyclisante.

Q11. Seul le stéréoisomère de configuration *E* du composé **12** est obtenu lors de cette réaction. Quelle méthode expérimentale a permis de confirmer la configuration *E* de la double liaison formée ? Justifier votre réponse.

Dans la publication décrivant cette synthèse, les auteurs indiquent que le composé **12** est un mélange de deux stéréoisomères, notés **12a** et **12b**, pour lesquels les valeurs suivantes sont rapportées dans la partie expérimentale :

12a : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -124,6$ (*c* 0,17, CHCl_3) et **12b** : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -173,3$ (*c* 0,41, CHCl_3)

Q12. À quelle grandeur correspondent ces résultats ? Commenter les valeurs obtenues. La présence de deux stéréoisomères pose-t-elle un problème pour la suite de la synthèse ?

La réaction de fermeture aboutissant au squelette macrocyclique à 14 atomes de l'aigialomycine **D** a constitué un vrai défi synthétique, et de nombreux groupes de recherches se sont attelés à cette tâche. Outre la méthode de métathèse cyclisante utilisée par le groupe de Danishefsky,¹ une méthode stéréosélective de cyclisation (au niveau de la double liaison carbone-carbone créée), utilisant une catalyse par un complexe du nickel, a été développée par le groupe de Montgomery (Schéma 5).

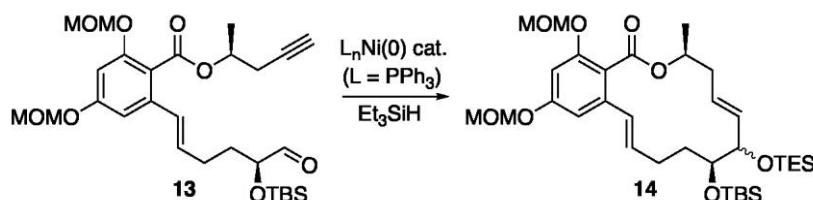


Schéma 5. Cyclisation catalysée par un complexe du nickel.³

Le mécanisme de cette cyclisation comporte quatre étapes (une partie des structures a été simplifiée pour ne laisser apparents que les groupes fonctionnels réagissant).

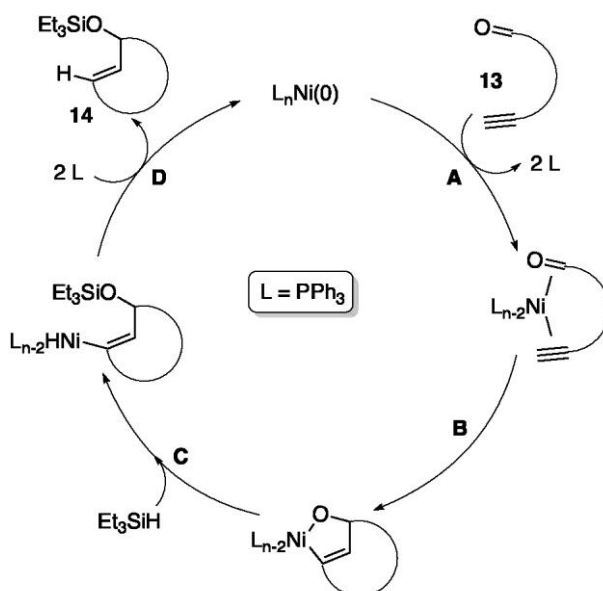


Schéma 6. Mécanisme de la cyclisation catalysée par un complexe du nickel.

Q13. Donner le nom des deux étapes **A** et **D** de ce mécanisme.

Q14. Donner les variations du nombre d'oxydation du métal nickel dans chacune des quatre étapes.

La suite de la synthèse de l'aigialomycine **D** consiste en une réaction de Diels-Alder entre la triple liaison carbone-carbone du composé **12**, précédemment décrit (Schéma 4), avec le diène **15**. Le produit intermédiairement formé **16** (non isolé) subit, dans les mêmes conditions, une réaction de rétro-Diels-Alder pour conduire au composé **17** où les groupements triméthylsilyles (TMS) ont été ôtés lors du traitement de la réaction (Schéma 7 et Document 1).

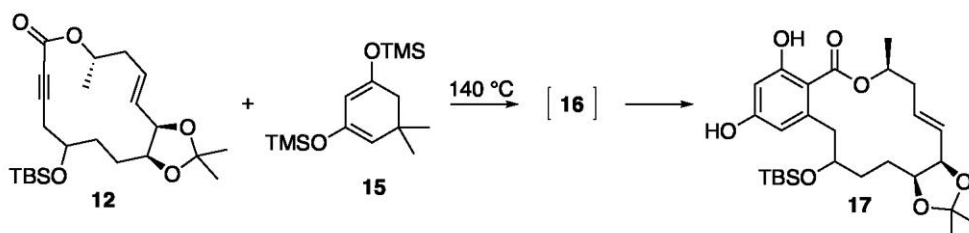


Schéma 7. Formation du composé **17** via des réactions de Diels-Alder et rétro-Diels-Alder.

Q15. Donner la structure du composé intermédiaire **16** formé et justifier la régiosélectivité de la réaction à l'aide des données du Tableau 1.

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°						
	1	2	3	4	5	6	7
HO (-10,7 eV)	0,50	-0,05	-0,63	-0,49	0,30	0,10	-0,09
BV (0,1 eV)	0,38	-0,55	-0,22	0,66	-0,19	0,16	-0,06

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°							
	1	2	3	4	5	6	7	8
HO (-8,1 eV)	-0,23	0,43	0,39	-	-0,59	0,17	-0,18	0,24
BV (0,6 eV)	0,16	-0,62	0,33	0,37	-0,55	-0,09	0,16	0,14

Tableau 1. Caractéristiques des orbitales frontalières de molécules modèles des réactifs **12** et **15**.

Q16- Donner la structure du composé organique, possédant quatre atomes de carbone, formé lors de la réaction de rétro-Diels-Alder.

Le diène impliqué dans la réaction de Diels-Alder, le 5,5-diméthyl-1,3-bis(triméthylsilyloxy)cyclohexa-1,3-diène **15**, a été préparé en quelques étapes à partir du composé commercial **18** (Schéma 8).

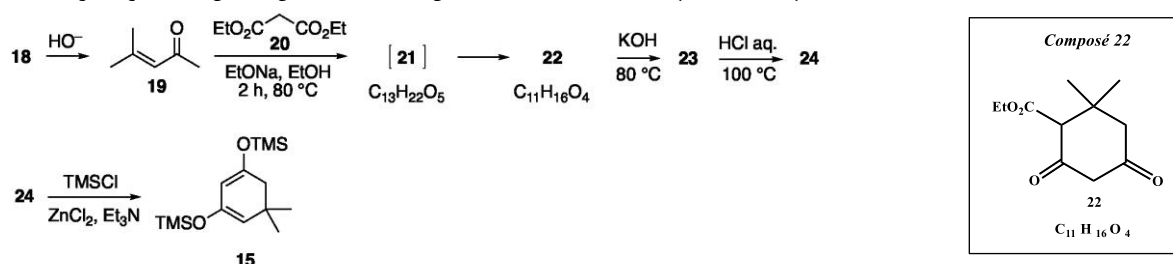


Schéma 8. Synthèse du 5,5-diméthyl-1,3-bis(triméthylsilyloxy)cyclohexa-1,3-diène **15**.

L'oxyde de mésityle **19** (4-méthylpent-3-én-2-one) est obtenu par condensation d'un précurseur organique à trois atomes de carbone **18** en milieu basique. Il est ensuite traité par le malonate de diéthyle **20** en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol pour conduire à un produit intermédiaire **21** de formule brute C₁₃H₂₂O₅ qui cyclise rapidement en **22**, de formule brute C₁₁H₁₆O₄. Le composé **22** est ensuite chauffé au reflux en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium pour conduire au composé **23** qui subit une décarboxylation (perte d'une molécule de dioxyde de carbone) en milieu acide à chaud pour former le composé **24**. Une dernière étape permet de former le diène **15** attendu.

Q17. Donner la structure du composé organique **18** (à trois atomes de carbone) précurseur de l'oxyde de mésityle **19**. A quel type de réaction correspond cette transformation ?

Q18. Donner la structure de l'intermédiaire **21** formé par condensation, sous contrôle orbitalaire, du diester malonique **20** sur l'oxyde de mésityle **19**. Expliquer la régiosélectivité de la formation de ce composé à l'aide des données du Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des orbitales frontalières du composé **19**.

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°						
	1	2	3	4	5	6	7
HO (-9,9 eV)	0,52	-0,10	-0,66	-0,42	0,24	0,24	0,06
BV (0,1 eV)	-0,37	0,56	0,16	-0,66	0,18	0,18	-0,15

Q19. Donner la structure du composé cyclique **22** ainsi que le mécanisme de sa formation, sachant que l'intermédiaire **21** (non isolé) et le produit **22** sont obtenus dans les mêmes conditions.

Les données spectroscopiques de RMN ^1H du composé **22** sont les suivantes :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : s 4,22 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 1,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,99 (s, 6H).

(s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet)

Q20. Attribuer les signaux relevés sur le spectre de RMN ^1H du composé **22**.

Q21. Quelles bandes caractéristiques peut-on attendre en spectroscopie infrarouge pour ce composé **22** ?

Q22. Donner les structures des composés **23** et **24**.

L'aigialomycine D est finalement obtenue en quelques étapes (Schéma 9) à partir de l'intermédiaire **17** (Schéma 7). Les deux groupements hydroxyles résorcinoliques du composé **17** sont d'abord protégés par le groupement méthoxyméthyle (MOM) pour former le composé **25**, avant de créer la double liaison carbone-carbone de type styrène du composé **26**. Une dernière étape permet alors d'obtenir l'aigialomycine D.

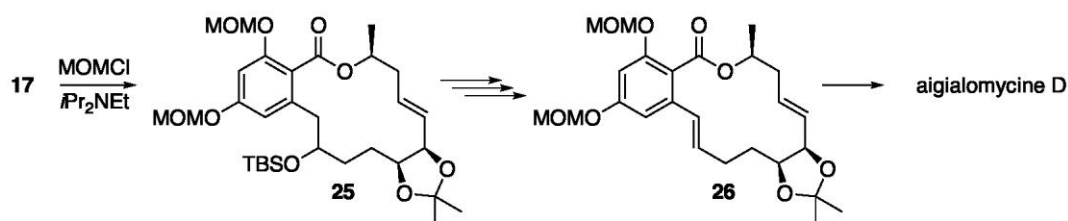


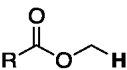
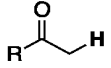
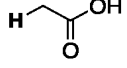
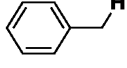
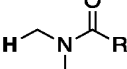
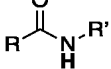
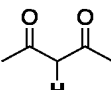
Schéma 9. Fin de la synthèse de l'aigialomycine D.

Q23. Proposer un mécanisme pour la formation de **25** à partir de **17** (Document 1 page 3). Donner le nom des fonctions créées lors de cette étape.

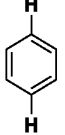
Q24. Proposer un schéma réactionnel, en plusieurs étapes, expliquant la formation du composé **26** à partir de **25**. Justifier la régiosélectivité de la réaction de formation de la double liaison styrénique.

Q25. Proposer des conditions réactionnelles pour la formation de l'aigialomycine D à partir de **26**.

Annexe 6. RMN ^1H (gamme de déplacements chimiques).

Proton	δ (ppm)	Proton	δ (ppm)
	0,8–1,3		3,4–4,2
	1,5–2,4		3,9–5,2
	1,9–3,1		4,5–7,2
	1,9–2,8		6,5–9,0
	2,3–2,9		9,0–10,5
	2,3–3,7		6–10
	3,3–4,2		10–12

Annexe 7. Constantes de couplage ^1H – ^1H usuelles.

Protons							
J (Hz)	6–8	8–12	13–18	0–3	6–10	1–4	0–1

Annexe 8. Table infrarouge (IR) des nombres d'onde de quelques groupes fonctionnels.

Liaison	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
O-H libre	3580-3670
O-H alcool lié	3200-3400
N-H amine, imine	3100-3500
N-H amide	3100-3500
C-H alcyne ($\equiv$ C-H)	3300-3310
C-H alcène (=C-H)	3000-3100
C-H aromatique	3030-3080
C-H alcane (-C-H)	2800-3000
C-H aldéhyde	2750-2900
O-H acide carboxylique lié	2500-3200
C $\equiv$ C	2100-2250
C $\equiv$ N	2120-2260
C=O anhydride	1700-1840
C=O chlorure d'acyle	1770-1820
C=O ester	1735-1750
C=O acide carboxylique	1700-1725
C=O amide	1640-1670
	1650-1730
C=O aldéhyde et cétone	abaissement de 20 à 30 cm ⁻¹
	si conjugaison
C=C	1625-1685
C=C aromatique	1450-1600
N=O	1510-1580
C=N	1600-1680
C-O	1050-1450
C-F	1000-1040
C-Cl	700-800
C-Br	600-750
C-I	500-600