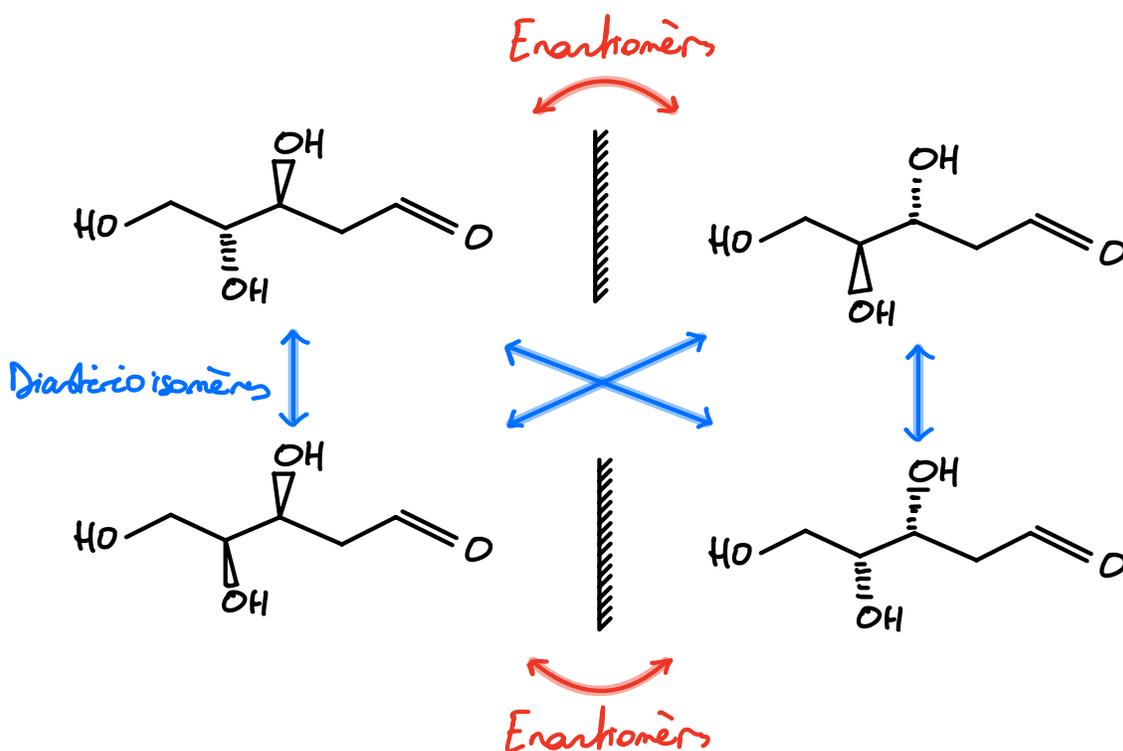


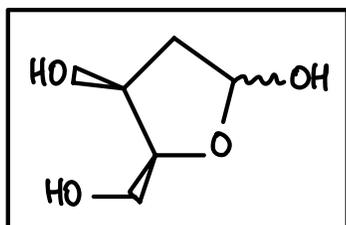


Synthèse totale de l'aigialomycine

① 2 C* et absence de symétrie interne → 4 stéréoisomères de configuration au total (3 en plus du 2-désoxy-D-ribose).

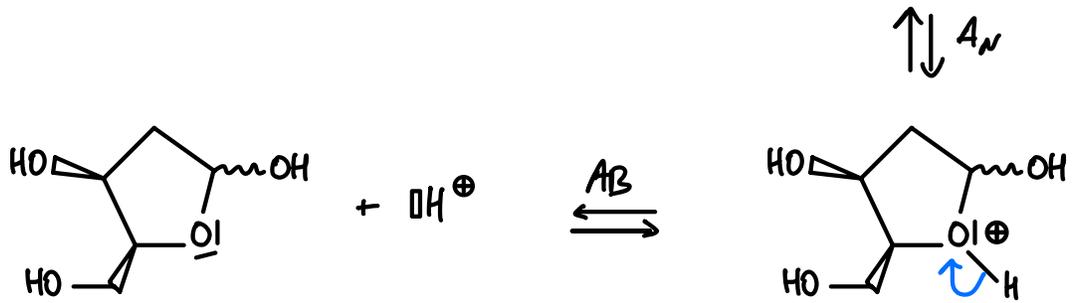
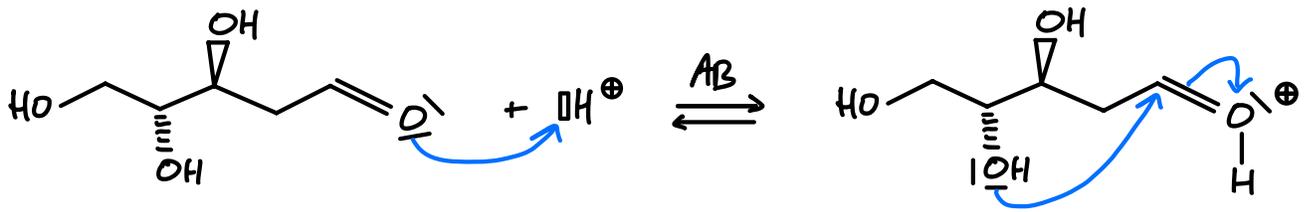


② Par hémi-acétalisation, l'addition du groupe hydroxyle peut s'effectuer par les 2 faces de l'aldéhyde. Deux stéréoisomères de configuration (ici diastéréoisomères, et plus particulièrement épimères) sont formés.



Attention : le seul nouveau centre stéréogène est l'ancien atome de carbone fonctionnel de l'aldéhyde. Les autres voient leur configuration maintenue.

③ Hémi-acétalisation.



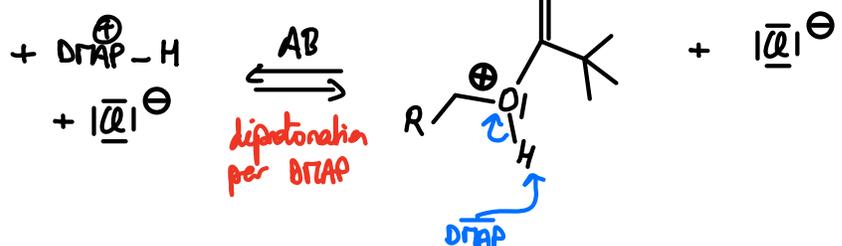
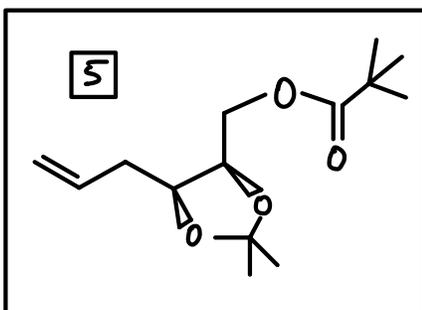
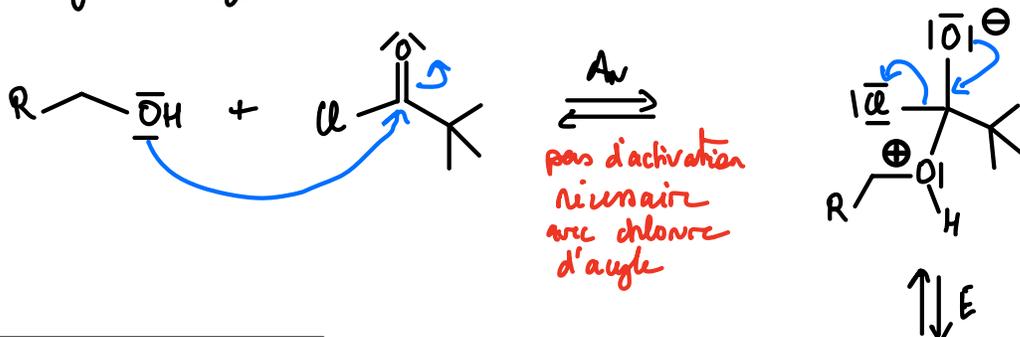
(4) Il s'agit d'une acetalisation (ou d'une transacetalisation selon le réactif de départ)

le diol \square est opposé à de la propanone (>C=O)
ou 2,2-diméthoxypropane (>C(OCMe)_2).

Un catalyseur acide solide en milieu organique est nécessaire.
→ APTS. (effet cinétique)

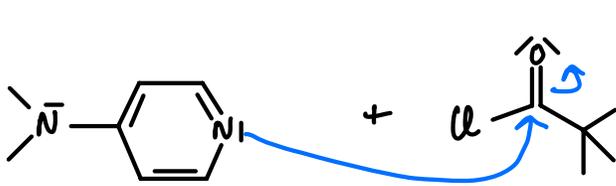
Une distillation hétéroazeotrope est mise en place pour éliminer l'eau formée (effet thermodynamique). (éventuellement aussi de la cas de la transacétalisation si un hétéroazeotrope méthanol/solvant existe).

(5) Il y a acylation d'un alcool à l'aide d'un chlorure d'acyle.

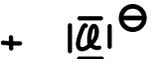
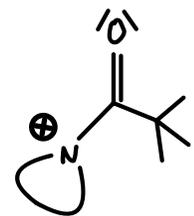
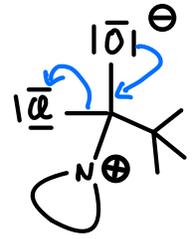


Remarque : mécanisme réactionnel plus réaliste dans lequel la DTAP joue un rôle de catalyseur nucléophile, puis de base.

① Acylation de la DTAP



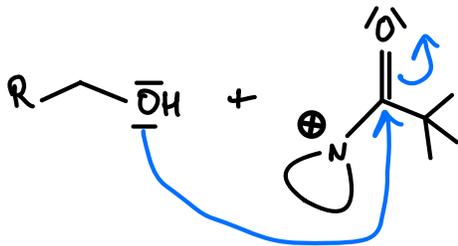
Amine meilleur nucléophile que l'alcod.



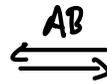
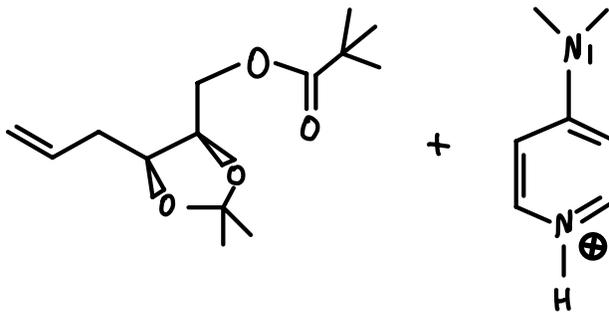
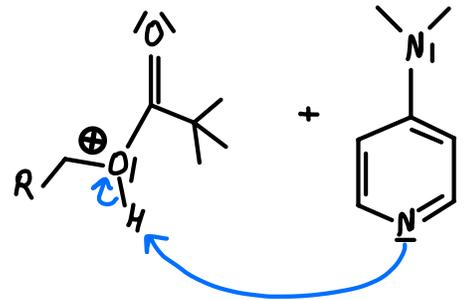
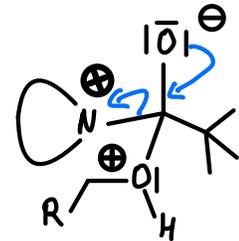
constitue aussi un excellent nucléofuge.

⚠ l'atome d'azote intra-cyclique n'est pas basique / nucléophile. notamment car + densément chargé négativement (cf formules mésomères)

② Acylation de l'alcod

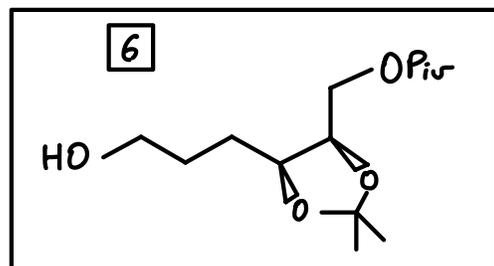


pas d'activation ni unaire avec chlorure d'acyle

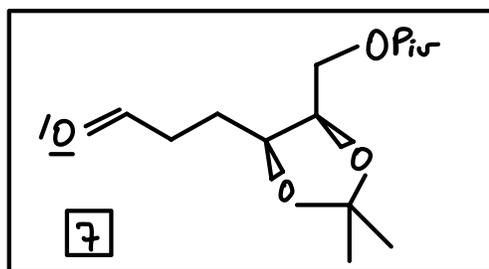


déprotonation par DTAP

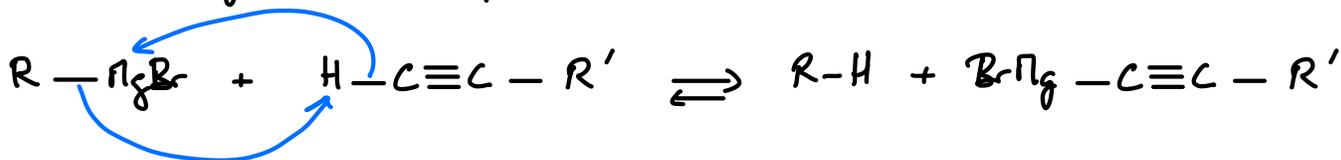
⑥ la séquence crée un alcod terminal en raison d'un contrôle stérique.



⑦ Il y a oxydation de l'alcool primaire.



⑧ Le magnésien présenterait 1 site labile (alcyne vrai) qui pourrait réagir avec 1 autre entité de magnésien. Cela conduirait à un nouveau magnésien nucléophile → mélange de produits.

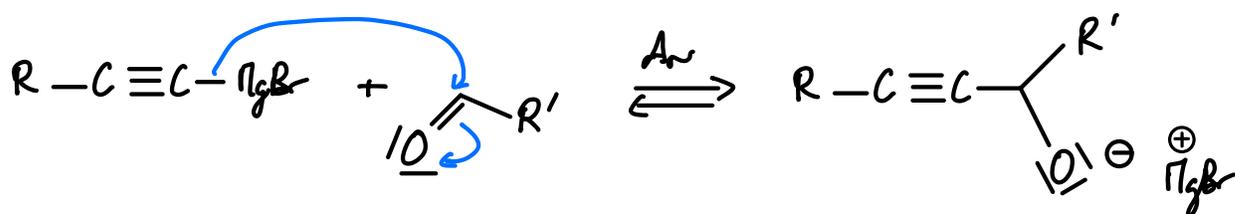


⚠ Il s'agit là de la manière de former en général un magnésien acétylénique → à connaître.
(alcyne vrai + magnésien → magnésien acétylénique + alcane).

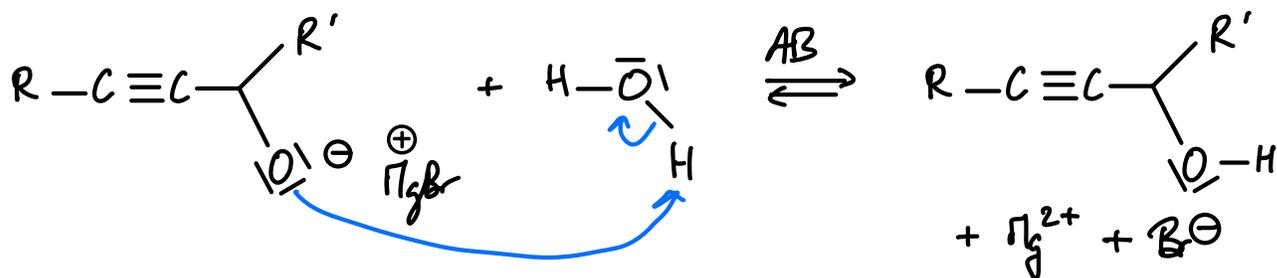
D'autre part, le magnésien pourrait s'additionner sur l'estér (PivO-R) qui a permis de protéger l'alcool initialement présent dans ④. Le zinc, moins réactif, aura une chimiosélectivité en ne s'additionnant que sur l'aldéhyde, plus électrophile que l'estér.

Mécanisme réactionnel simplifié

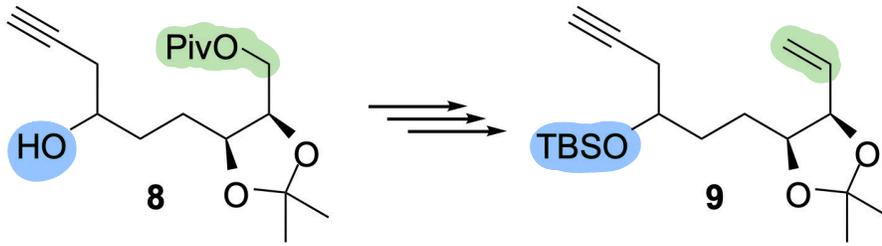
1) Addition nucléophile



2) Hydrolyse acide

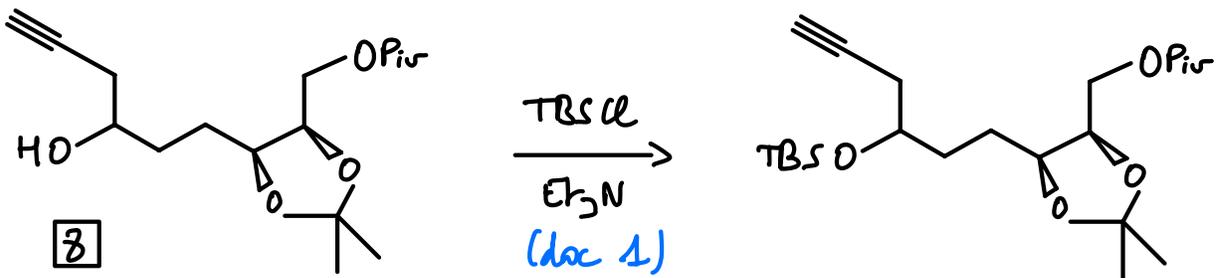


9



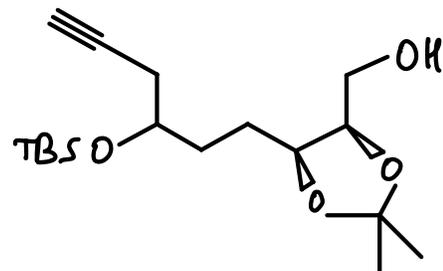
La comparaison des structures permet de préciser :

- une protection d'alcool sous forme d'éther silylé.
- une déprotection de l'alcool (hydrolyse basique d'ester) et un allongement de chaîne carbonée par conversion à une double liaison C=C.

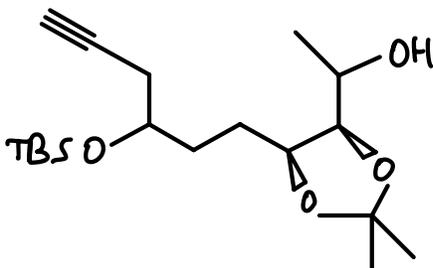


⚠ Acidification douce pour éviter la transformation de l'acétal ou l'hydratation de l'alcyne

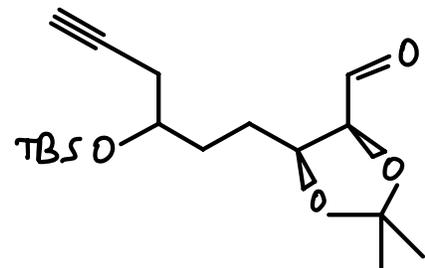
1) HO⁻, Δ (saponification)
2) NH₄Cl (acidification douce)



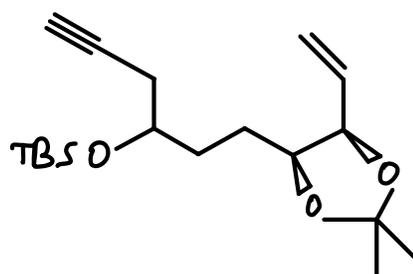
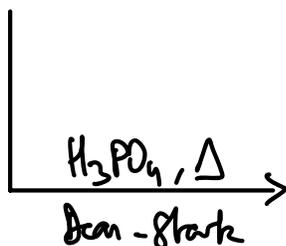
Oxydation alcool (PCC, ...)



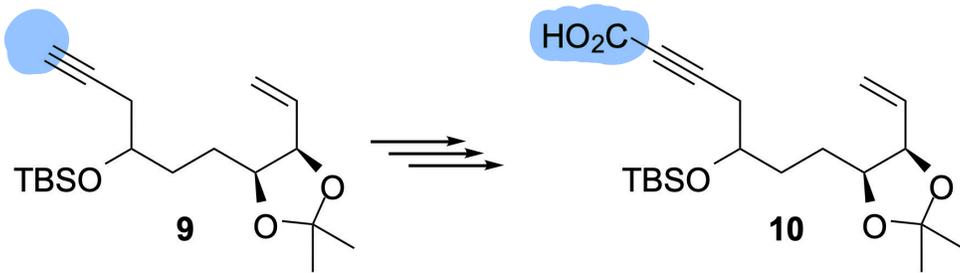
1) H₂C-Tf₂B
2) H₂O/NH₄⁺



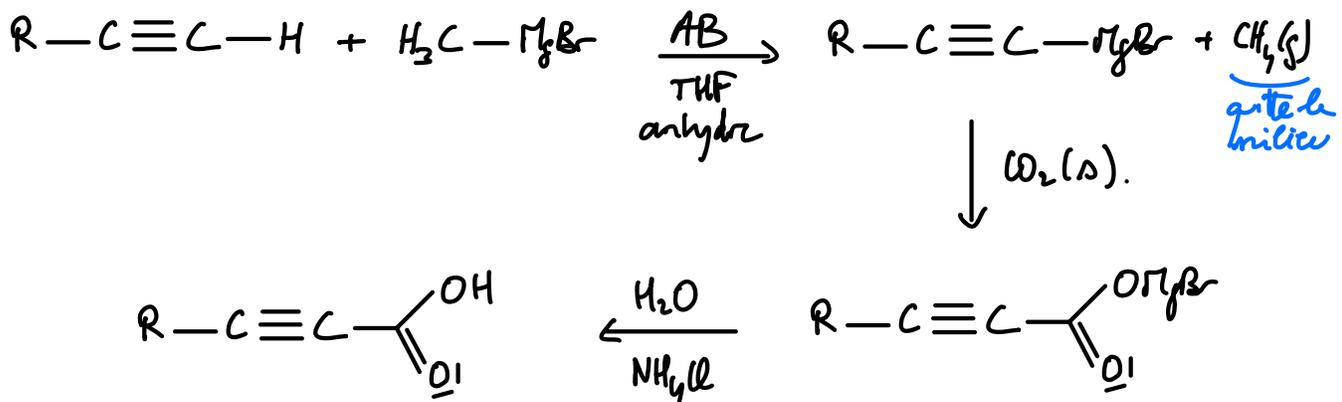
Déshydratation d'alcool



(10)



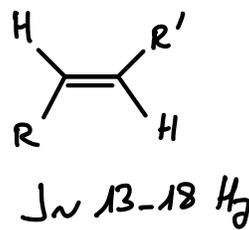
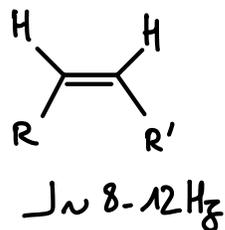
Il faut allonger la chaîne carbonée et former l'acide carboxylique.
 → synthèse magnésienne puis action sur la carboxylate.



(11)

Les atomes d'hydrogène éthyléniques conduisent à des signaux aux déplacements chimiques assez caractéristique $\sim 5-6$ ppm.

D'autre part, la position relative de ces 2 atomes par rapport à la double liaison conduit à des constantes de couplage très différentes.



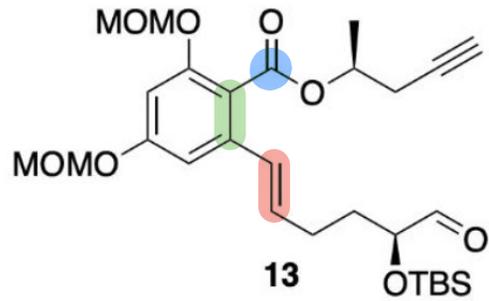
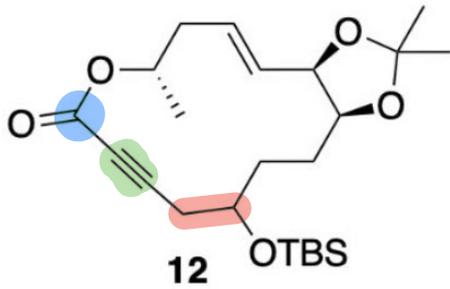
⇒ détermination de la configuration locale possible par RMN 1H .

(12)

$[\alpha]_D$: pouvoir rotatoire spécifique.

Les pouvoirs rotatoires ne sont pas opposés ce qui est cohérent avec une relation de diastérisomérie entre 12a et 12b.

12a et **12b** diffèrent par la configuration locale de l'alcool protégé sous forme d'éther silylé. Le site avait été formé lors de l'addition d'un magnésien sur un aldéhyde localement plan.



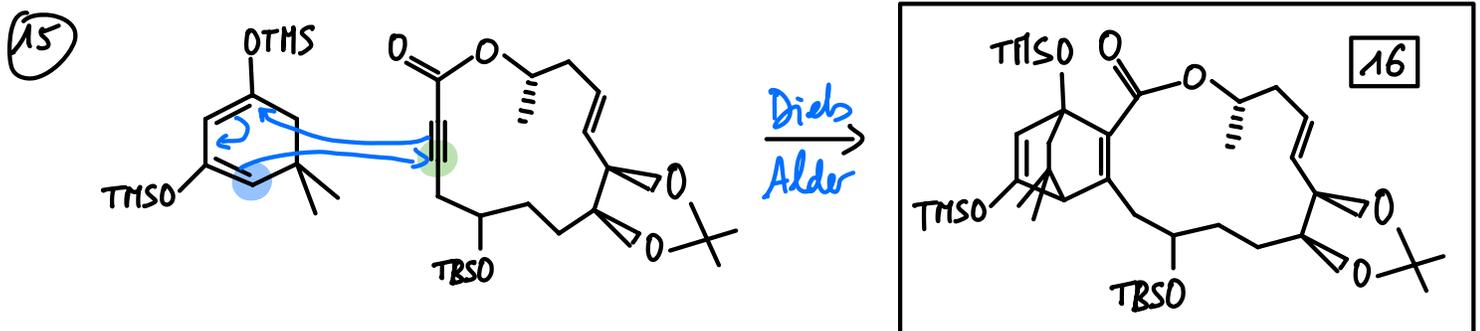
la comparaison de **12** avec **13** permet de constater la perte de l'information stéréochimique au niveau du site dont la configuration diffère entre **12a** et **12b**.

L'existence d'un mélange à ce stade n'est donc pas garantie.

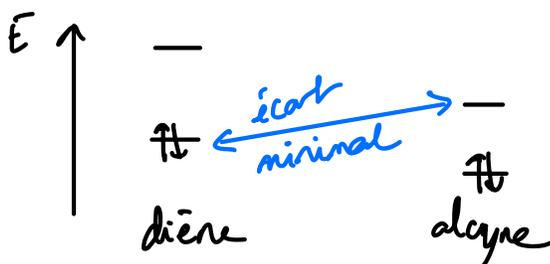
- 13** Etape A : échange de ligands.
Etape D : élimination réductrice.

14

	A	B	C	D
$\Delta NO(N_i)$	0	+ II	0	- II
		AO		ER.



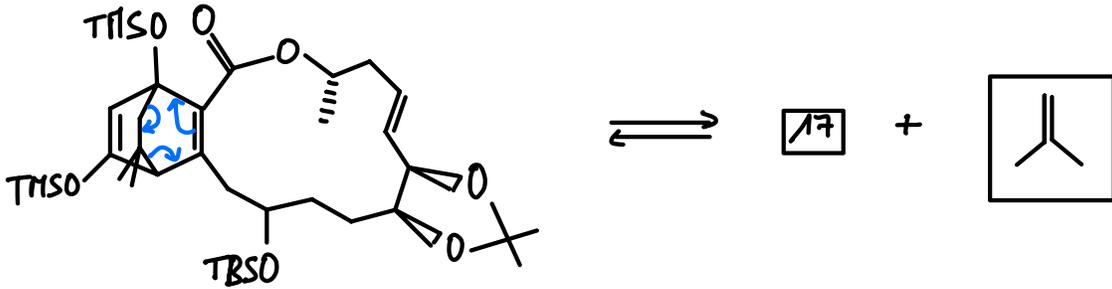
Justification de la régiosélectivité : approximation des orbitales frontalières.



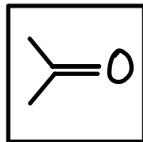
interaction frontalière
perpendiculaire :
HO (diène) avec BL (alcyne)

Site le + contributeur à la HO (diène) : C_5 .
 Site le + contributeur à la BV (alcyne) : C_4 } correspond à la connexion observée.

(16) Rétro-Diels-Alder



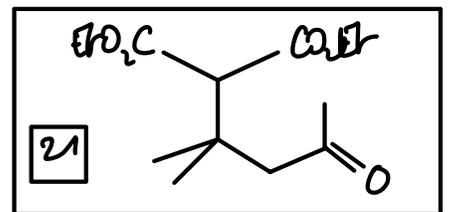
(17) Il y a 1 seule aldolisation - carbonisation menée sur la propanone



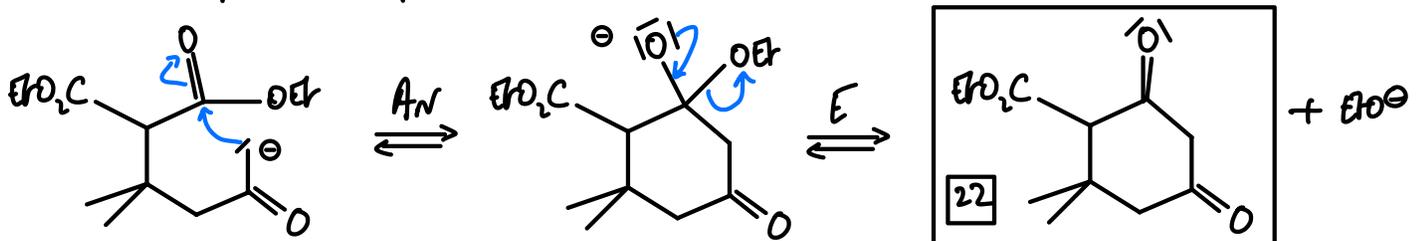
(18) Le diester malonique est déprotoné sur l'atome de carbone central par l'ion éthanoate. L'énolate formé est le nucléophile.

L'oxyde de mésityle joue le rôle d'électrophile : on étudie sa BV.
 Le site le plus contributeur de cette orbitale est l'atome C_4 .

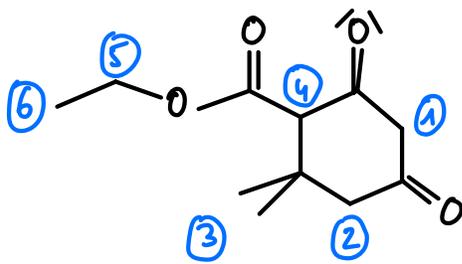
Il y a 1 addition 1,4 (Michael).



(19) En milieu basique, [21] peut être déprotoné en α sur le groupe méthyle en α de la double liaison $C=O$. L'énolate formé peut agir en tant que nucléophile sur l'ester (A_N+E₁) (réaction de Claisen).



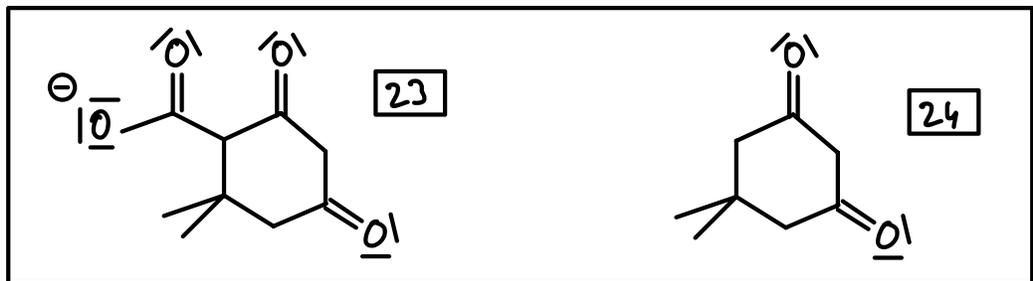
20



Signal	δ (ppm)	Intégral	Multiplicité	Attribution	Complète avec...
a	4,22	2H	q ($J=8,0\text{Hz}$)	2 H ^⑤	3 H ^⑥
b	3,63	2H	s	2 H ^①	×
c	2,89	1H	s	1 H ^④	×
d	2,32	2H	s	2 H ^②	×
e	1,21	3H	t ($J=8,0\text{Hz}$)	3 H ^⑥	2 H ^⑤
f	0,99	6H	s	6 H ^③	×

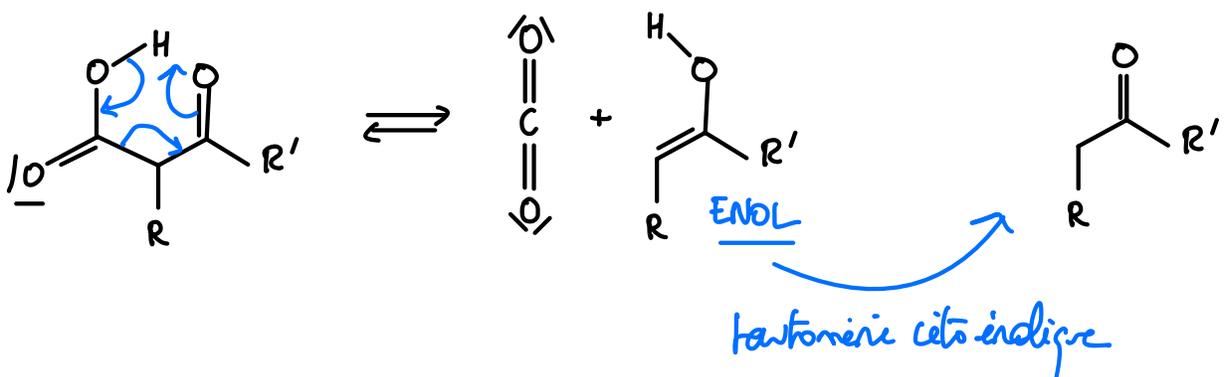
groupe ① plus déblindé que groupe ② en raison de l'effet cumulé des 2 carbonyles.

- 21
- [23] or le résultat de la saponification de l'estre (A stère basique)
 - [24] or le produit de la décarboxylation décrite par l'échecé.

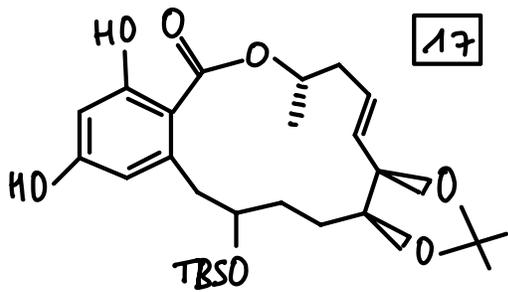


carboxylate en milieu basique.

Mécanisme de la décarboxylation (HP)



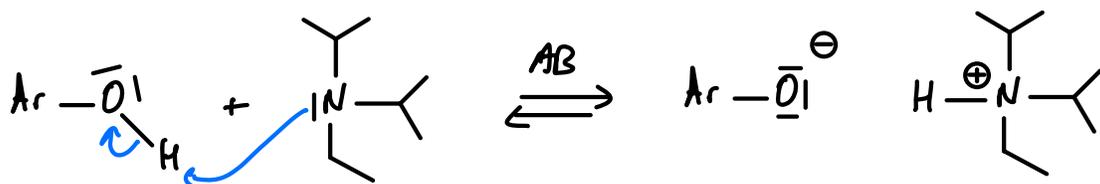
(22) MOMCl correspond à $\text{MeO}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ (à déduire du document 1).



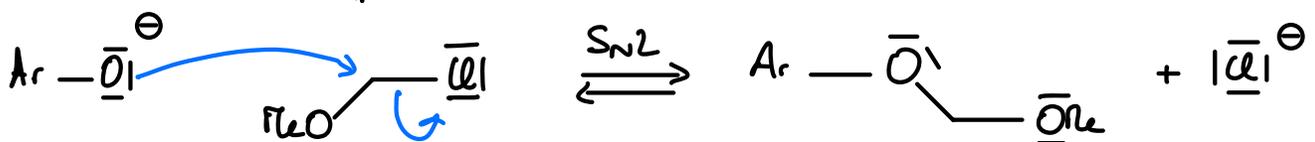
modéliser par $\text{Ar}-\bar{\text{O}}\text{H}$

Des acétals sont formés selon une méthode de type Williamson.

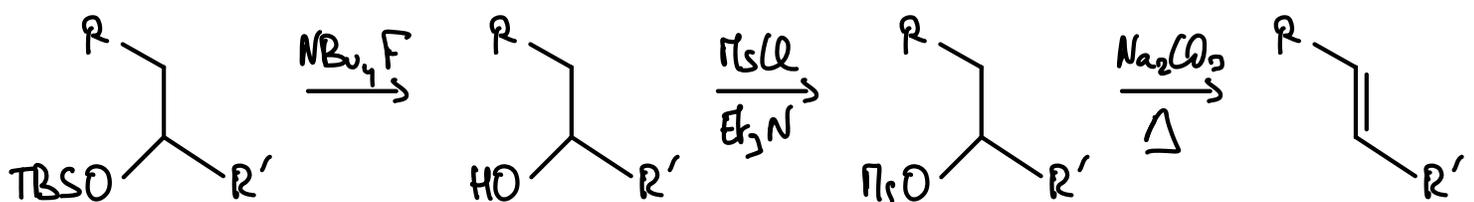
Les phénols sont plus acides que les alcools : l'amine est assez forte pour envisager une déprotonation préalable du phénol (ce qui serait plus improbable avec 1 alcool et obligerait à écrire le mécanisme réactionnel en inversant l'ordre des 2 premiers étaps).



Le phénolate agit sur l'halogénoalcane évenuellement par $\text{S}_{\text{N}}2$ (site électrophile accessible), évenuellement par $\text{S}_{\text{N}}1$ (car carbocation stabilisé par l'effet mésomère donneur du groupe méthoxy).



(23) Il faut déprotéger l'alcool protégé sous forme d'éther silylé puis opérer une déshydratation. Le milieu acide est déconseillé en raison des groupes acétals. Il faut donc utiliser 1 ester sulfonique intermédiaire



La règle de Zaitsev indique le produit majoritaire est celui présentant la double liaison conduisant à la stabilisation maximale.

Dans l'espèce 26, elle est conjuguée au cycle aromatique.

②④ Il ne reste plus qu'à hydrolyser les 3 acétals
→ hydrolyse acide | eau en excès
 | chauffage
 | catalyseur acide : H_2SO_4