



DNS12 – Chimie organique

Synthèse totale de l'aigialomycine D (d'après Mines-Ponts 2024)

L'aigialomycine D (Figure 1) a été isolée à partir du champignon de mangrove *Aigialus parvus*. Cette espèce fait partie d'une famille d'espèces chimiques naturelles, les macrolides résorcinoïques, qui possèdent une structure de macrolide à 14 chaînons fusionnée à une unité benzénoïde. Ces espèces ont un fort potentiel thérapeutique : il a été montré que l'aigialomycine D possédait une très forte activité antipaludique (IC_{50} : 6,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ contre *Plasmodium falciparum*) ainsi qu'une cytotoxicité importante contre le carcinome épidermoïde humain (IC_{50} : 3,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ contre les cellules KB).

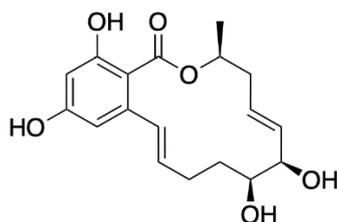
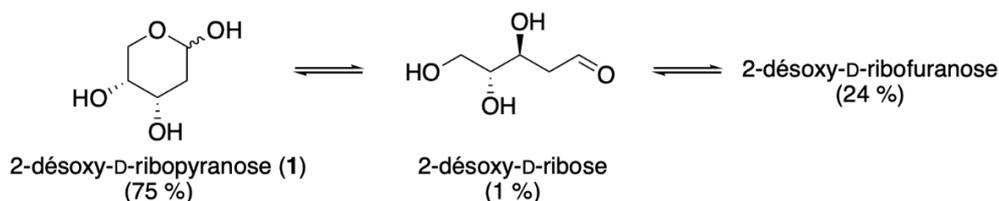


Figure 1. Structure de l'aigialomycine D.

Ces propriétés biologiques intéressantes ont stimulé les travaux de synthèse orientés vers les macrolides résorcinoïques 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-ribofuranose (**1**).¹ Cette espèce chimique 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 **1** en solution aqueuse.

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

¹ X. Geng, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 413–416.

- 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. Dénombrer les stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribofuranose existant en solution.
- Q3.** Nommer la réaction permettant de passer de la forme linéaire à la forme 2-désoxy-D-ribofuranose. 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-ribofuranose (**1**) (Schéma 2).

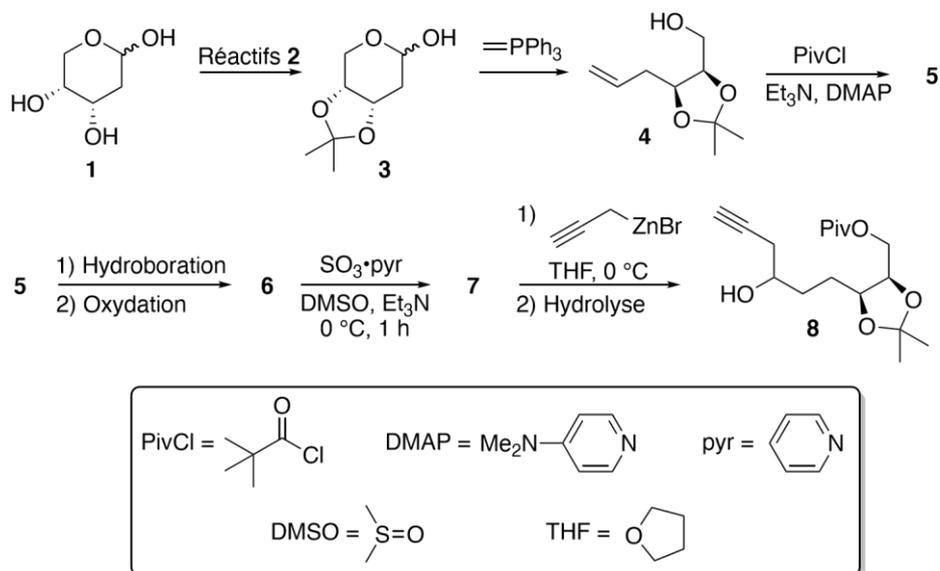


Schéma 2. Synthèse du précurseur **8** de l'aigialomycine D.

- Q4.** Proposer des conditions opératoires pour préparer efficacement l'espèce chimique **3** à partir de l'espèce **1**.

L'espèce chimique **4**, mise en présence de chlorure de pivaloyle (PivCl ou chlorure de 2,2-diméthylpropanoyle), de triéthylamine et de *N,N*-diméthylpyridin-4-amine (DMAP) dans le dichlorométhane, conduit à la formation de l'espèce chimique **5**. Cette dernière subit une séquence hydroboration-oxydation pour conduire à l'espèce chimique **6**.

- Q5.** Représenter la structure de l'espèce chimique **5** et proposer un mécanisme justifiant sa formation à partir de l'espèce chimique **4** (sans nécessairement faire intervenir la DMAP dans le mécanisme).
- Q6.** Représenter la structure de l'espèce chimique **6** et préciser l'ensemble des réactifs nécessaires à l'obtention de ce dernier à partir de l'espèce chimique **5**. Justifier la régiosélectivité de la réaction.

L'espèce chimique **6** est alors transformée en aldéhyde **7** via une réaction de Parikh-Doering² (Schéma 2).

- Q7.** Proposer une structure pour l'aldéhyde **7**. Nommer le type de transformation subie par l'espèce **6**.

Le traitement de l'espèce chimique **7** par un organozincique, dont la réactivité est proche de 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.** Proposer deux raisons pour lesquelles il n'est pas possible d'utiliser l'organomagnésien $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{MgBr}$ pour former l'espèce **8**. On précise que le pK_a d'un couple alcyne vrai/alcyneure est de l'ordre de 25). Par analogie avec la

² J. R. Parikh, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.

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 de l'espèce chimique **9** (Schéma 3).

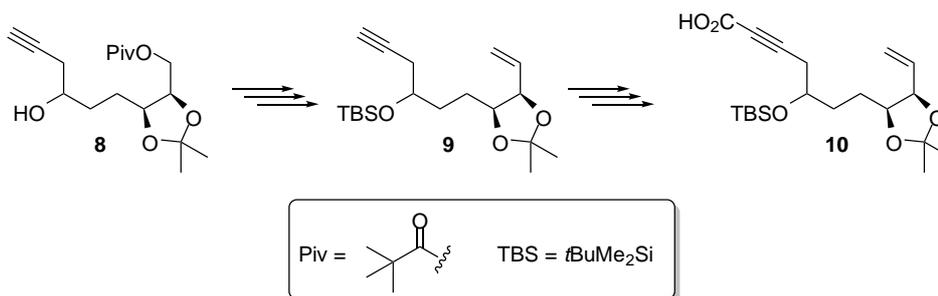
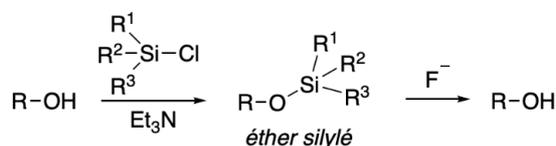


Schéma 3. Formation de l'acide carboxylique **10** à partir de l'alcyne **8**.

Q9. Avec l'aide du Document 1, proposer un enchaînement de plusieurs transformations permettant d'obtenir l'espèce chimique **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 espèces chimiques intermédiairement obtenus seront précisés sans donner les mécanismes des différentes transformations.

Document 1. Protection de la famille fonctionnelle des alcools.

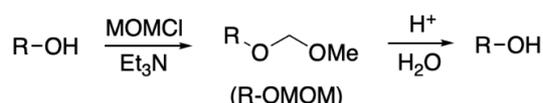
Parmi les groupements protecteurs couramment utilisés pour protéger les alcools, on rencontre les éthers silylés ($R-O-SiR^1R^2R^3$) qui sont formés via des réactions de substitution.



L'alcool est régénéré par action de l'ion fluorure (une source commune est le fluorure de tétrabutyleammonium Bu_4NF) sur l'éther silylé.

Parmi les éthers silylés courants on rencontre le *tert*-butyldiméthylsilyle ($R^1 = tBu, R^2 = R^3 = Me$) abrégé TBS ou TBDMS, le triéthylsilyle ($R^1 = R^2 = R^3 = Et$) abrégé TES ou le triméthylsilyle ($R^1 = R^2 = R^3 = Me$) abrégé TMS.

Le groupement MOM (méthoxyméthyle) est également un groupement protecteur très utile en synthèse. L'alcool est protégé 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 de l'espèce chimique **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).

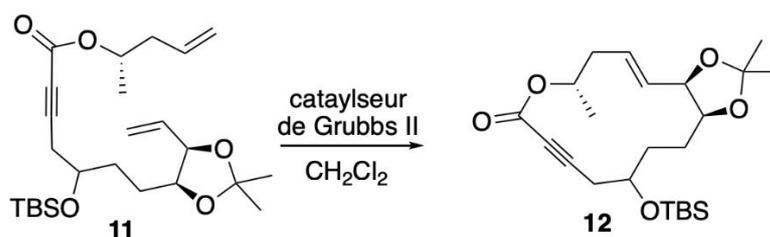


Schéma 4. Obtention du macrolide **12** par métathèse cyclisante.

Q11. Seul le stéréoisomère de stéréodescripteur *E* de l'espèce chimique **12** est obtenu lors de cette étape. Proposer une méthode expérimentale pour confirmer le stéréodescripteur *E* de la double liaison formée. Justifier votre réponse.

Dans la publication décrivant cette synthèse¹, les auteurs indiquent que l'espèce chimique **12** est un mélange de deux stéréoisomères, notés **12a** et **12b**, pour lesquels les valeurs suivantes sont rapportées dans la partie expérimentale :

$$\mathbf{12a} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{25} = -124,6 \quad (c \text{ 0,17, CHCl}_3)$$

$$\mathbf{12b} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{25} = -173,3 \quad (c \text{ 0,41, CHCl}_3)$$

Q12. Nommer la grandeur indiquée ci-dessus. Commenter les valeurs obtenues. Indiquer si la présence de deux stéréoisomères pose un problème pour la suite de la synthèse.

La 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 Danishefsky¹, 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).³

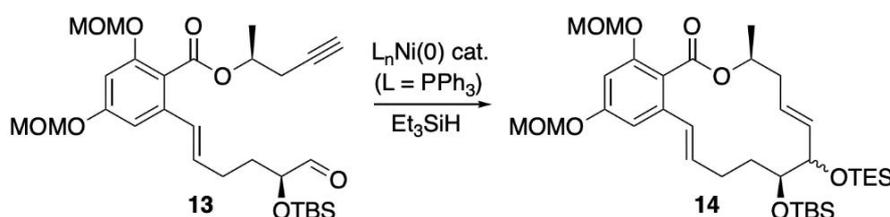


Schéma 5. Cyclisation catalysée par un complexe du nickel.³

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

Q13. (5/2) Donner le nom des deux étapes **A** et **D** de ce mécanisme.

Q14. (5/2) Donner les variations du nombre d'oxydation du nickel dans chacune des quatre étapes.

³ C. C. Chrovian, B. Knapp-Reed, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 811–814.

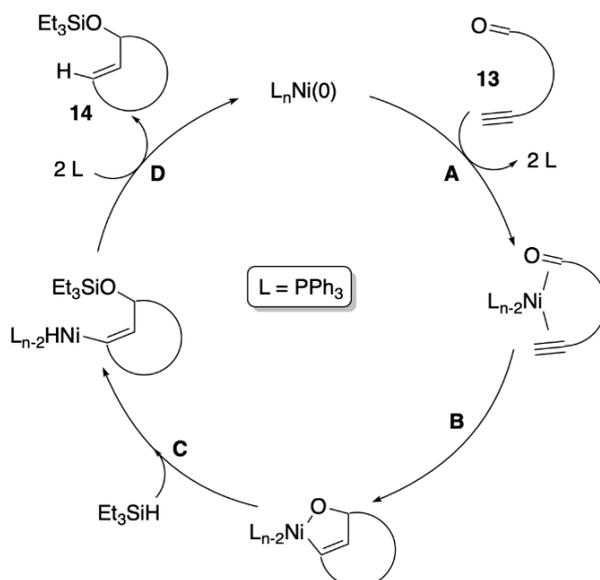


Schéma 6. Mécanisme de la cyclisation catalysée par un complexe du nickel.

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

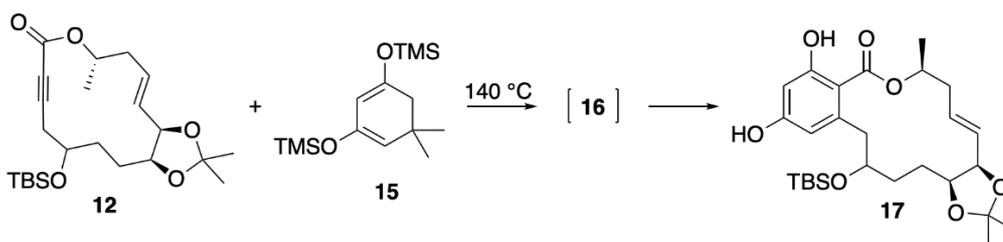


Schéma 7. Formation de l'espèce chimique **17** via des réactions de Diels-Alder et rétro-Diels-Alder.

Q15. Donner la structure de l'espèce chimique 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	-0,33	-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 de l'espèce chimique organique, possédant quatre atomes de carbone, formée 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 de l'espèce chimique commerciale **18** (Schéma 8).

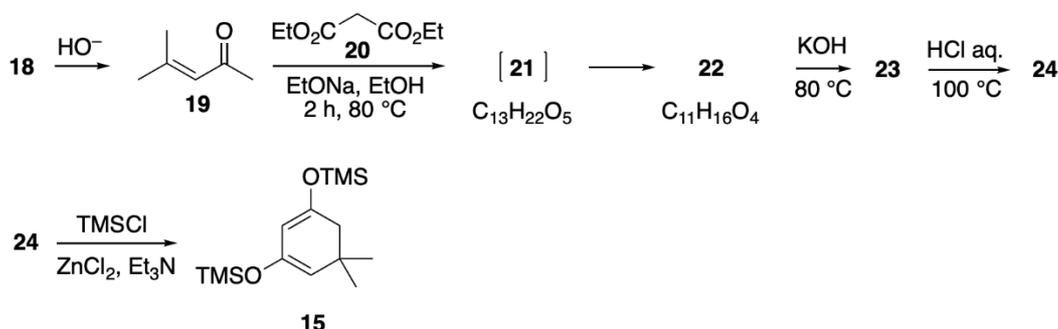


Schéma 8. Synthèse du 5,5-diméthyl-1,3-bis(triméthylsilyloxy)cyclohexa-1,3-diène **15**.

L'oxyde de mésityle **19** (4-méthylpent-3-èn-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 $C_{13}H_{22}O_5$ qui cyclise rapidement en **22**, de formule brute $C_{11}H_{16}O_4$. L'espèce chimique **22** est ensuite chauffée 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 l'espèce chimique **24**. Une dernière étape permet de former le diène **15** attendu.

Q17. Donner la structure de l'espèce chimique organique **18** (à trois atomes de carbone) précurseur de l'oxyde de mésityle **19**. Nommer le 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 cette espèce chimique à l'aide des données du Tableau 2.

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

Tableau 2. Caractéristiques des orbitales frontalières de l'espèce chimique **19**.

Q19. Donner la structure de l'espèce chimique 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 de l'espèce chimique **22** sont les suivantes (400 MHz, $CDCl_3$) :

4,22 ppm (q, $J = 8,0$ Hz, 2H)	3,63 ppm (s, 2H)	2,89 ppm (s, 1H)
2,32 ppm (s, 2H)	1,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H)	0,99 ppm (s, 6H)

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

Q20. Attribuer les signaux relevés sur le spectre de RMN 1H de l'espèce chimique **22**.

Q21. Donner les structures des espèces chimiques **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 de l'espèce chimique **17** sont d'abord protégés par le groupement méthoxyméthyle (MOM) pour former l'espèce chimique **25**, avant de créer la double liaison carbone-carbone de type styrène de l'espèce chimique **26**. Une dernière étape permet alors d'obtenir l'aigialomycine D.

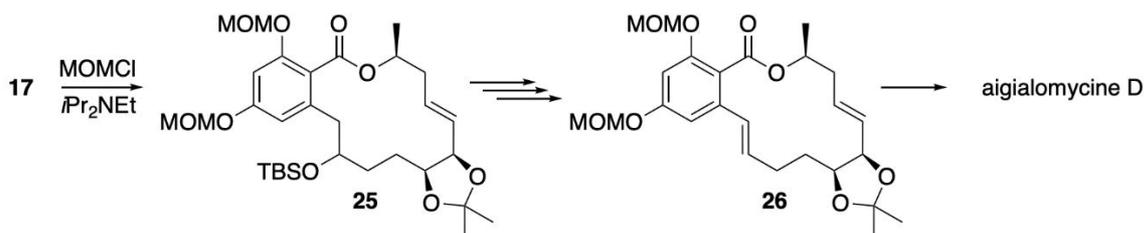


Schéma 9. Fin de la synthèse de l'aigialomycine D.

- Q22.** Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de **25** à partir de **17** (Document 1). Donner le nom des familles de fonctions créées lors de cette étape.
- Q23.** Proposer un schéma réactionnel, en plusieurs étapes, permettant la formation l'espèce chimique **26** à partir de **25**. Justifier la régiosélectivité de la réaction de formation de la double liaison styrénique.
- Q24.** Proposer des conditions réactionnelles pour la formation de l'aigialomycine D à partir de **26**.

Annexe : Déplacements chimiques typiques et constantes de couplage usuelles en spectroscopie de RMN ^1H

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

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