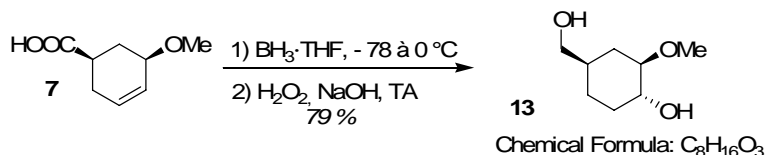
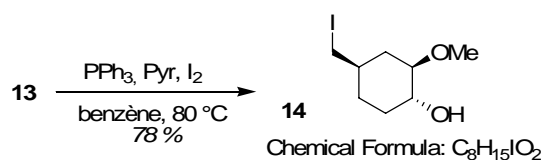


Synthèse du tacrolimus

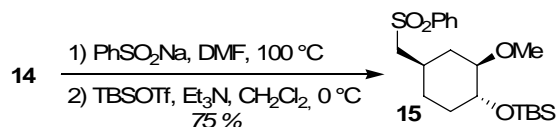
Autre voie de synthèse du fragment C²⁰-C³⁴ : correction



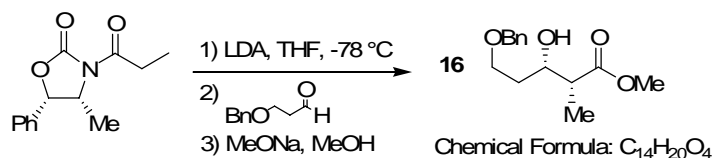
- Hydroboration /oxydation de la double liaison C=C (cf. passage **8** à **9**) et réduction de l'acide carboxylique en alcool primaire par BH₃ (cf. Oxidation and reduction in Organic Synthesis, T. J. Donohoe, Oxford University Press, **2001**, p72).



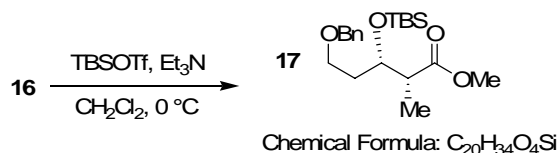
- Iodation (halogénéation) en milieu doux (non acide), sélectif de l'alcool primaire (cf. Carey II, 3^{ème} éd, p122).



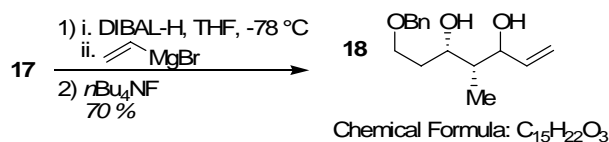
- Substitution nucléophile par le benzènesulfinate de sodium et protection de l'alcool secondaire par le groupement TBS.



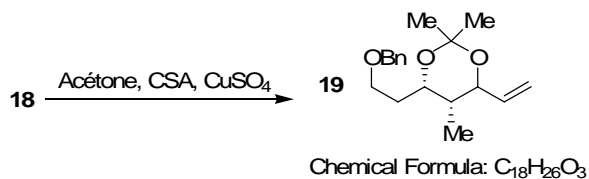
- Aldolisation asymétrique à l'aide de la copule de Evans : l'énolate Z (cf. modèle de Ireland) donne le produit *Syn*. « Transestérification » à l'aide de méthanolate pour former l'ester méthylique (cf. Cours d'Yvon).



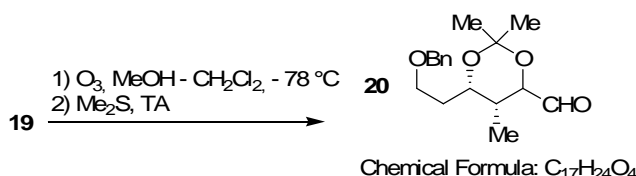
- Protection de l'alcool secondaire par le groupement TBS



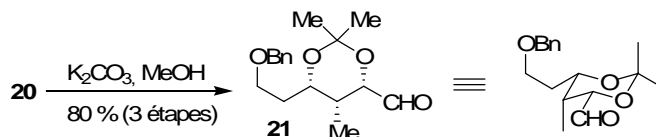
- Réaction « One-Pot » : le DIBAL-H s'additionne sur la double liaison C=O de l'ester, la présence de THF conduit à l'élimination du groupement méthanolate pour donner l'aldéhyde correspondant. Cet aldéhyde subit l'addition nucléophile du bromure de vinylmagnésium présent dans le milieu selon une sélectivité qui suit le modèle de Felkin-Anh (sélectivité 4-1). Enfin, le TBAF permet la déprotection sélective de l'éther silylé (cf. force de liaison Si-F : $810 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$!!).



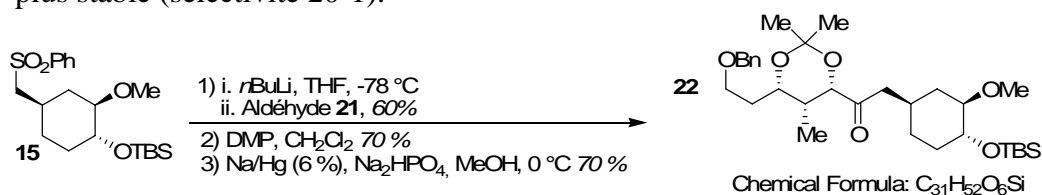
- Formation du cycle dioxanne par acétalisation du diol par l'acétone en présence d'un acide de Brønsted (CSA) et d'un acide de Lewis (CuSO_4) : théoriquement la réaction aurait dû fonctionner avec un seul de ces deux catalyseurs.



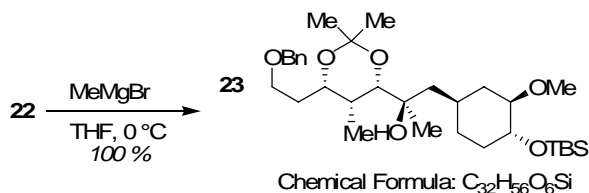
- Ozonolyse réductrice (Rq : autres réducteurs possibles, PPh_3 ou Zn-AcOH).



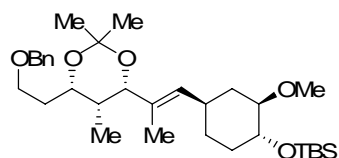
- Isomérisation du centre stéréogénique en α de C=O pour former le dérivé l'isomère le plus stable (sélectivité 20-1).



- Déprotonation en α de la sulfone ($\text{pK}_a = 31$ dans le DMSO) par le BuLi puis addition nucléophile sur l'aldéhyde. Oxydation de l'alcool secondaire formé en cétone par le DMP puis désulfonation dans la dernière étape (mécanisme inconnu).

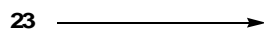


- Addition nucléophile du bromure de méthyle magnésium avec une très bonne sélectivité (20-1) contrôlée par la chélation : modèle de Cram-chélaté (cf. Brückner p 301).

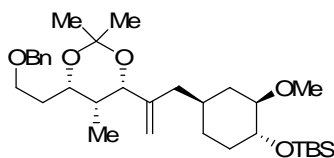


Chemical Formula: $C_{32}H_{54}O_5Si$

24

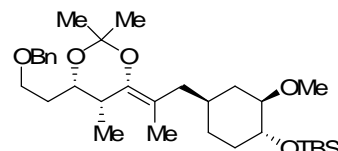


- A) $MsCl, Et_3N$ 90 %
 B) $Et_3NSO_2NCO_2Me$ 96 %



Chemical Formula: $C_{32}H_{54}O_5Si$

25

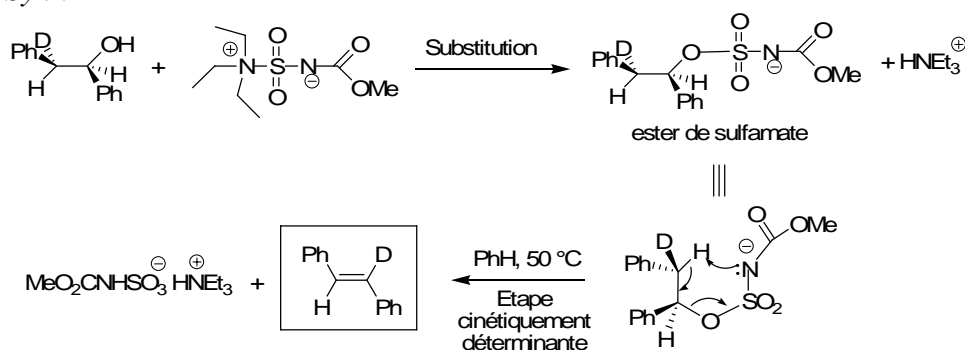


Chemical Formula: $C_{32}H_{54}O_5Si$

26

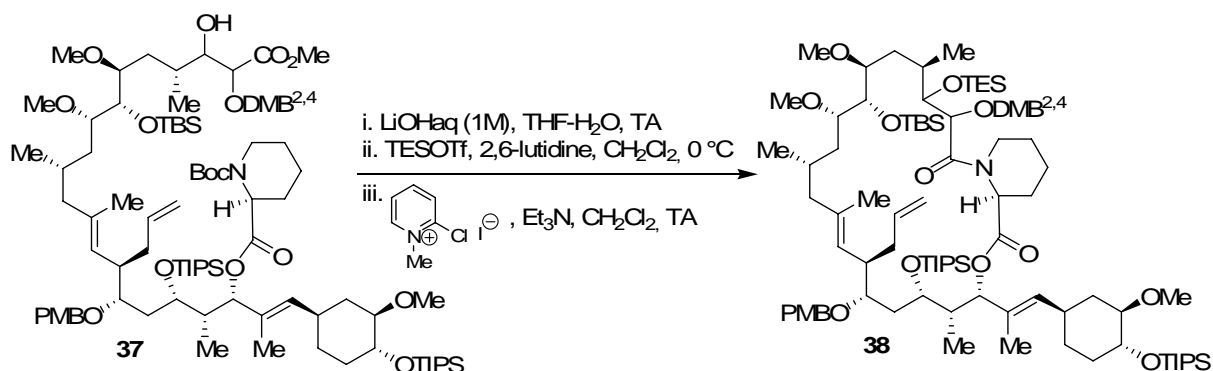
- Conditions A : formation du mésylate (bon groupement nucléofuge) puis élimination à l'aide de la triéthylamine.
- Conditions B : élimination à l'aide du réactif de Burgess (1968) qui est le carbamate de méthyle et de N-(triéthylammoniumsulfonyle). C'est un agent de déshydratation sélectif qui s'utilise dans des conditions douces. Le mécanisme fait intervenir une réaction d'élimination intramoléculaire induisant une *Syn* élimination.

Mécanisme sur un système qui a permis de mettre en évidence que l'élimination était *Syn* :



La régiosélectivité de l'élimination suit la règle de Saitsev dans la majorité des cas. Ce n'est pas le cas ici à cause de l'encombrement stérique plus important des atomes d'hydrogène situés sur le cycle dioxanne.

Fin de la synthèse et fermeture du macrocycle : correction



- Etape i : hydrolyse sélective (constatation expérimentale) de l'ester méthylique.
- Etape ii : protection de l'alcool secondaire sous forme d'éther silylé et clivage du groupement protecteur Boc : ce clivage se déroule en deux temps, formation d'un O-silylcarbamate puis clivage de cet intermédiaire par ajout d'eau.
- Etape iii : formation de la macrolactame par activation de l'acide carboxylique à l'aide du réactif de Mukaiyama (iodure de N-méthylpyridinium α -chloré) : cf. Brückner p217 pour le mécanisme d'activation.