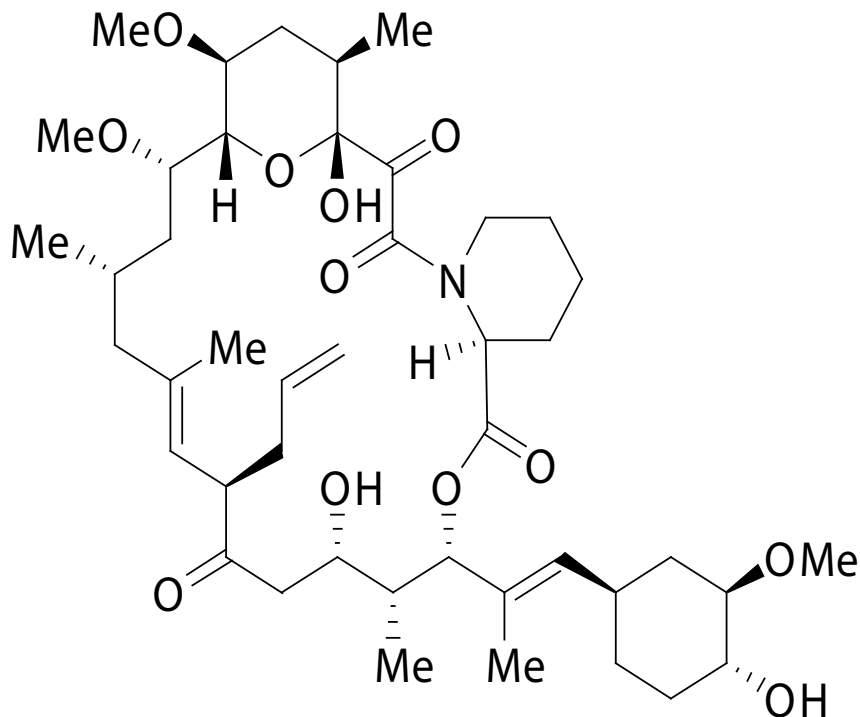


Synthèse du tacrolimus

(2ème partie)



Cyril BARSU

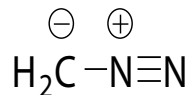
Laboratoire de Chimie

Département des sciences de la matière

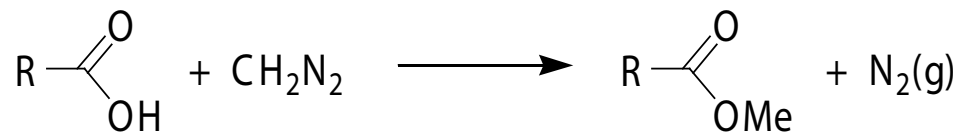
école
normale
supérieure
de lyon

ENS LYON

Le diazométhane



- Formation d'esters méthyliques :



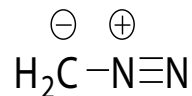
- Avantages : Réaction "propre" ($\text{N}_2(\text{g})$ seul sous produit formé)
Suivi visuel de réaction possible (les solutions étherées de diazométhane sont jaunes)

- Inconvénients :
Très toxique
Très dangereux : explosif (utilisé en solution à 50 % dans l'éther diéthylique)

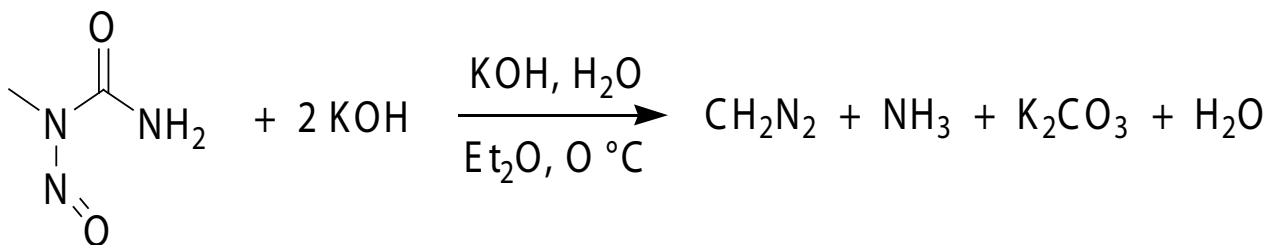
école
normale
supérieure
de lyon

ENS LYON

Le diazométhane



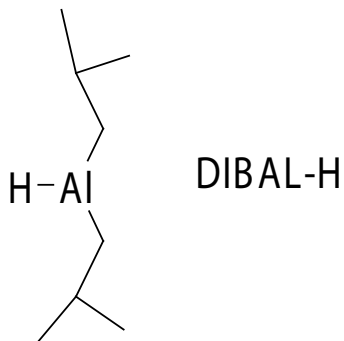
- Préparation à partir d'un précurseur : par exemple la N-méthyl-N-nirosourée



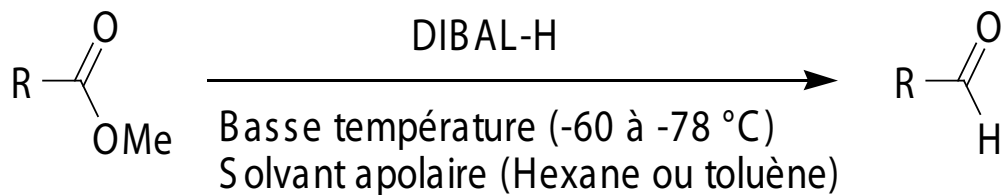
Le diazométhane est distillé de ce mélange sous forme d'azéotrope avec l'éther

Utilisation du DIBAL-H

Hydrure de diisobutylaluminium



Utilisation pour la réduction sélective des esters en aldéhydes

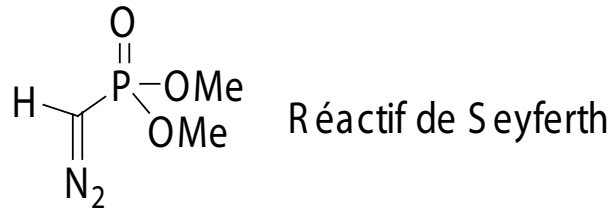


école
normale
supérieure
de lyon

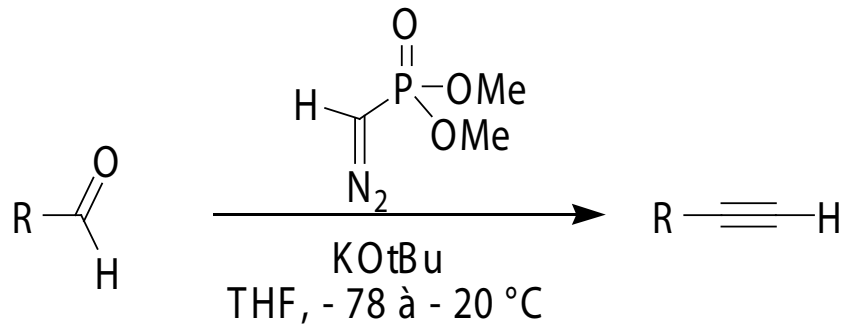
ENS
LYON

Réactif de Seyfert (1971)

Diazophosphonate



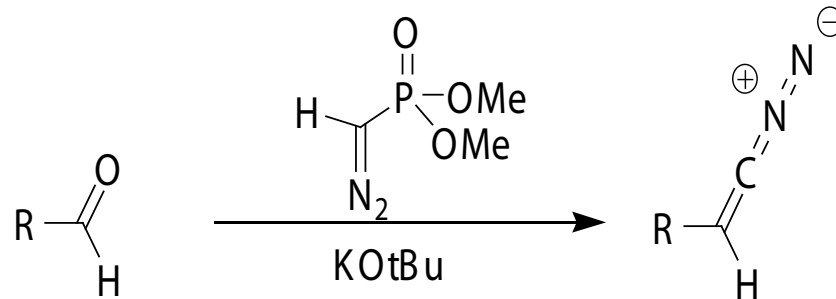
Transformation des aldéhydes en alcynes terminaux



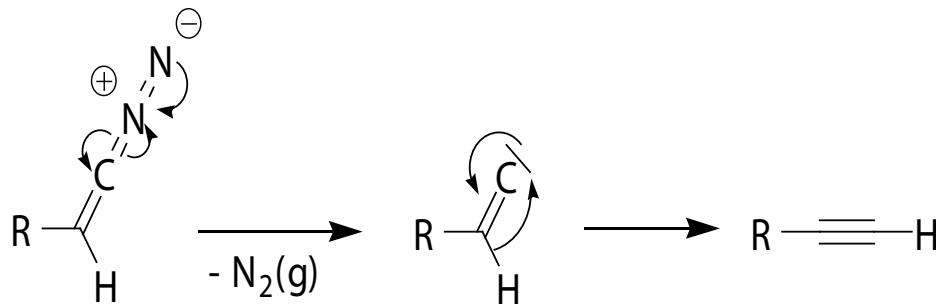
Réactif de Seyfert (1971)

Diazophosphonate

Mécanisme :



Réaction de Wadsworth-Emmons



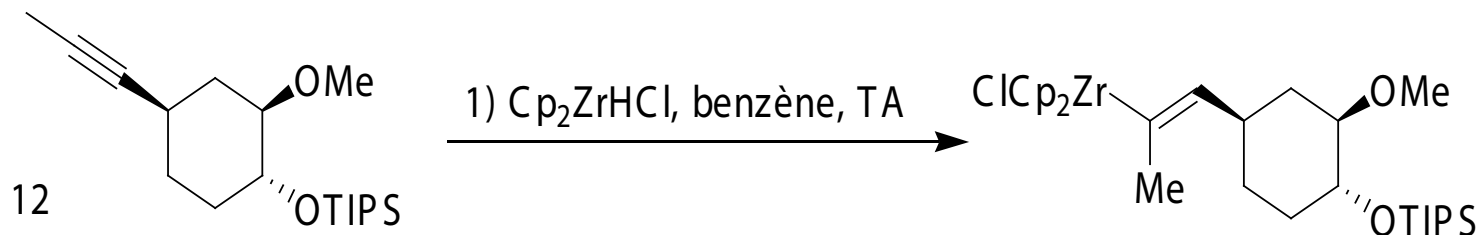
carbène
vinylique

école
normale
supérieure
de lyon

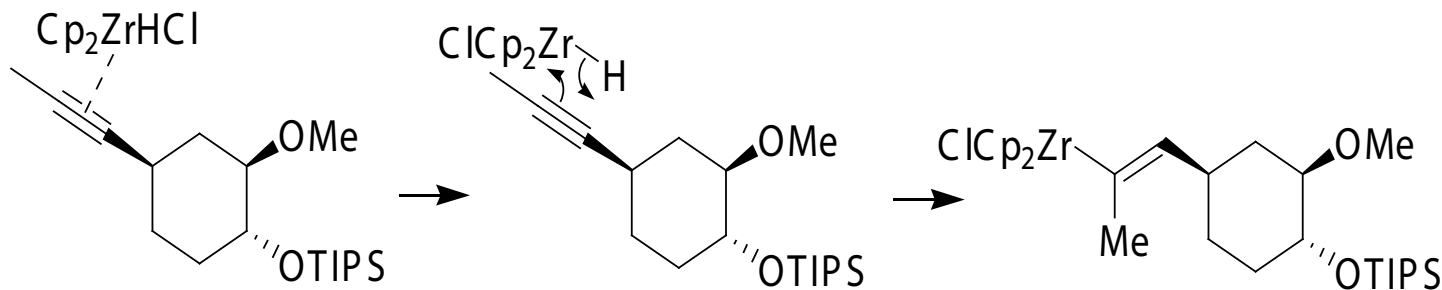
ENS LYON

Réactif de Schwartz Cp_2ZrHCl

Hydrozirconation des alcynes :



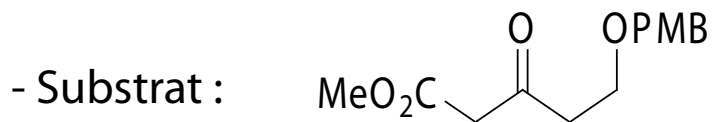
Mécanisme :



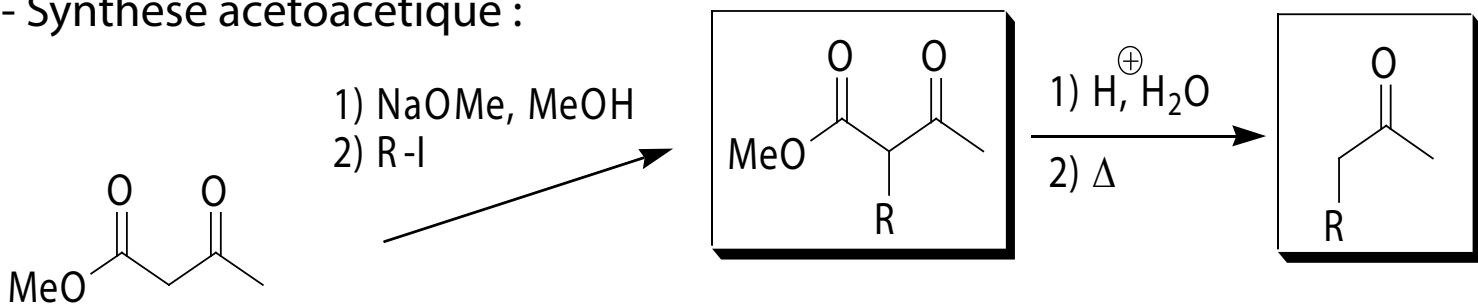
école
normale
supérieure
de lyon

ENS
LYON

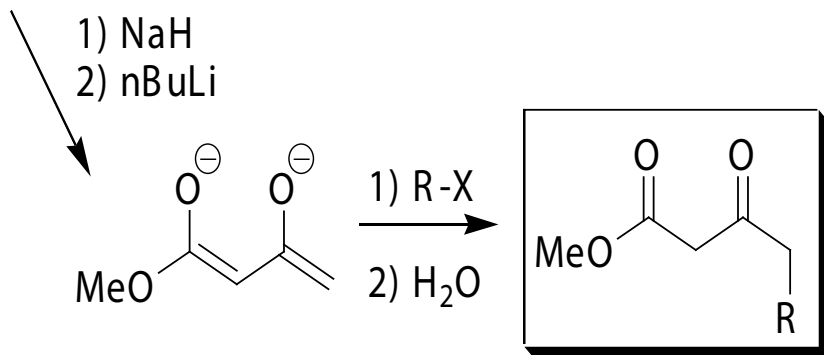
Première étape



- Synthèse acétoacétique :



acétoacétate de méthyle



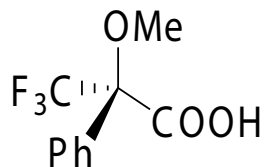
école
normale
supérieure
de Lyon

ENS
LYON

Les acides de Mosher

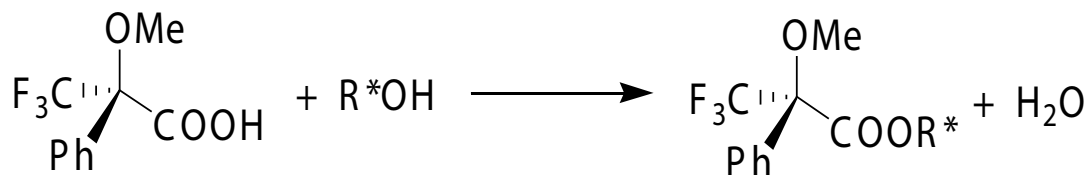
Pour la détermination des excès énantiomériques

- Structure :



les 2 isomères sont commerciaux

- Réaction avec un alcool chiral R*OH :



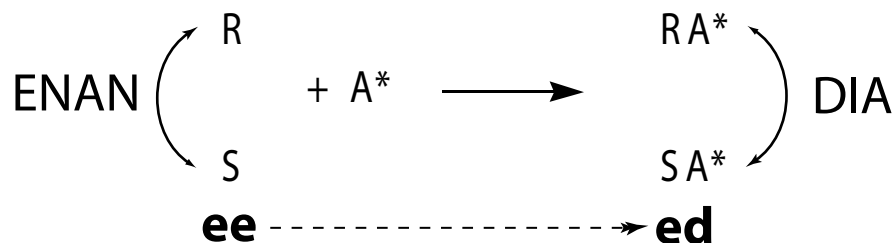
école
normale
supérieure
de lyon

ENS
LYON

Les acides de Mosher

Pour la détermination des excès énantiomériques

- Agent de dérivation :



- Conditions pour que $ee = ed$:

Réaction totale

A^* énantiométriquement pur

La réaction chimique n'implique pas de racémisation

- Avantages des acides de Mosher :

RMN ^1H , ^{19}F ou ^{13}C

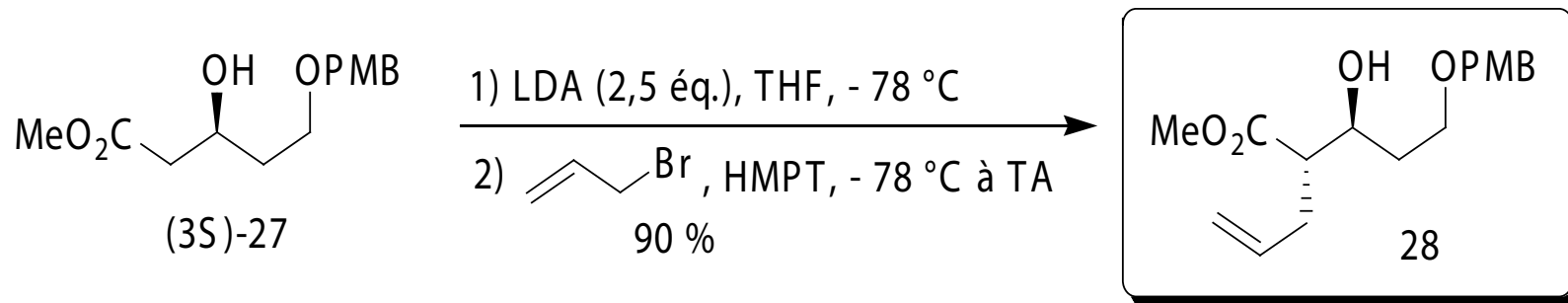
Possibilité de déterminer les configurations absolues des alcools

- MAIS : il faut le chlorure d'acide (253 euros le gramme)

école
normale
supérieure
de lyon

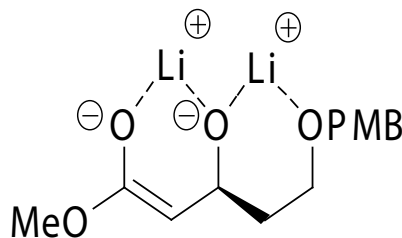
ENS
LYON

Deuxième étape



- Origine de la sélectivité : Fortes paires d'ions $\text{-O}^-\text{Li}^+$
pas de O-alkylation (de plus, l'électrophile est MOU)
pas de réaction de Williamson

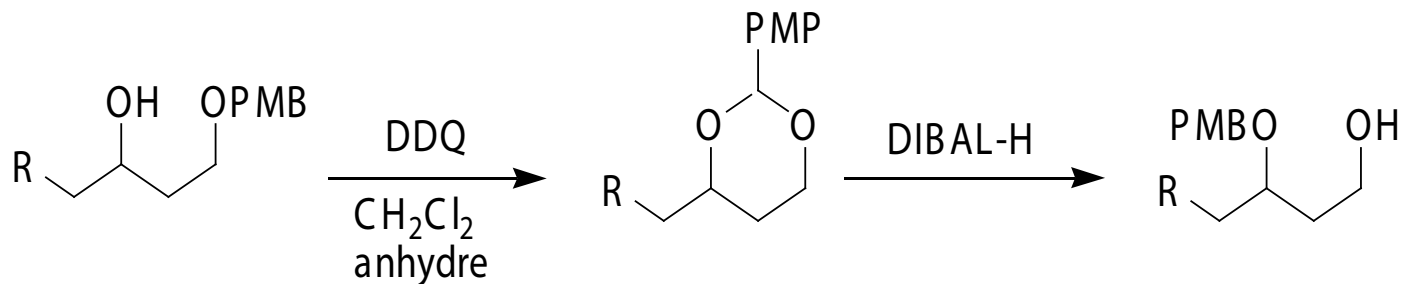
- La configuration du nouveau centre stéréogénique formé s'explique par la formation d'un chélate



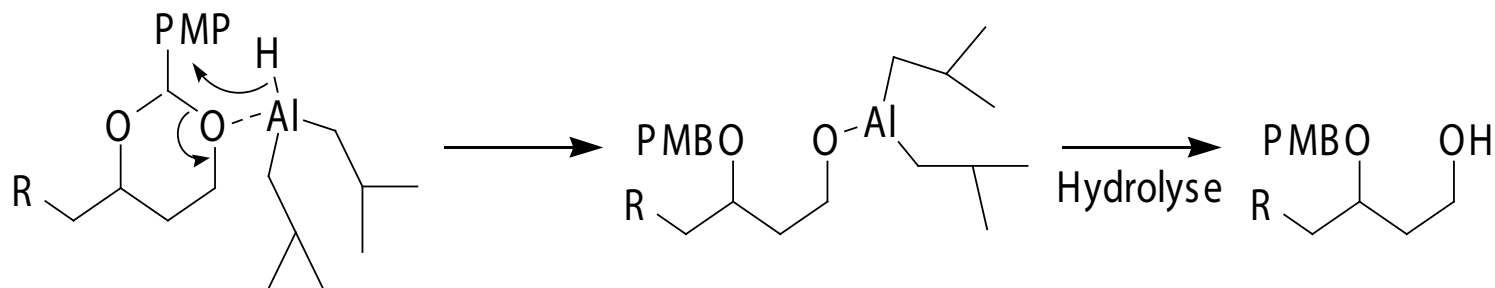
école
normale
supérieure
de lyon

ENS LYON

Transfert du groupement protecteur PMB



Mécanisme de la deuxième partie :



école
normale
supérieure
de lyon

ENS
LYON