

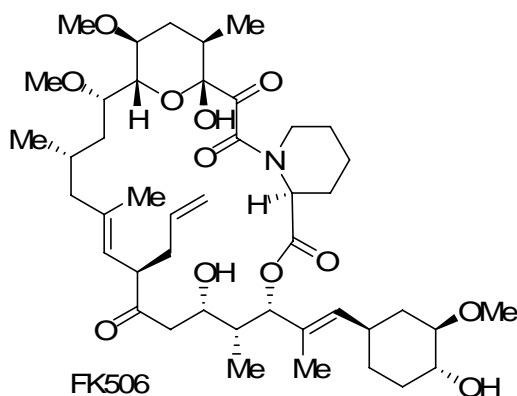
## Synthèse du tacrolimus

Le Tacrolimus (DCI) ou FK 506 (nom de code) est un agent immunosuppresseur utilisé comme médicament anti-rejet après une greffe d'organe. Ses effets sont de dix à cent fois supérieurs à ceux de la Cyclosporine. De nos jours, ce composé est commercialisé sous les noms : Tacrolimus®, ProGraf® ou Fujimycine®.

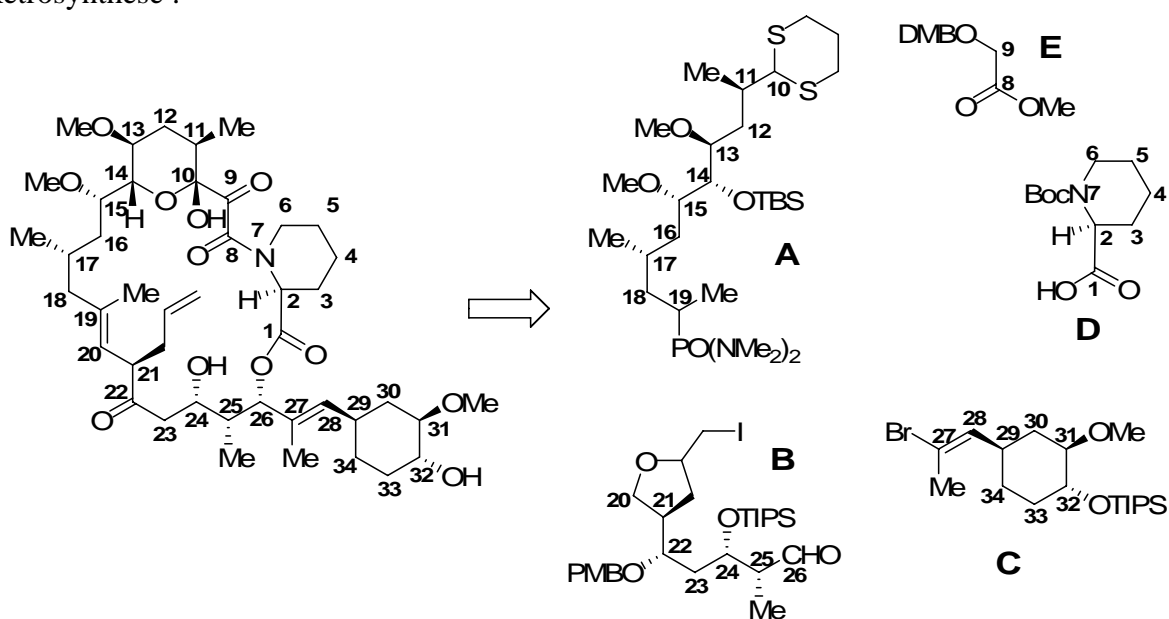
Il a été découvert en 1984 au Japon par des chercheurs de la firme pharmaceutique Fujisawa puis isolé à partir de champignons microscopiques *Streptomyces tsukubaensis*.

La molécule est un macrolactame comportant 14 centres stéréogéniques. Sa première synthèse a été effectuée par des chercheurs de la firme Merck en 1989. Le FK-506 est au cœur du livre de Barry Werth paru en 1994 intitulé "The Billion-dollar Molecule" qui raconte la création et le développement de la firme pharmaceutique américaine Vertex.

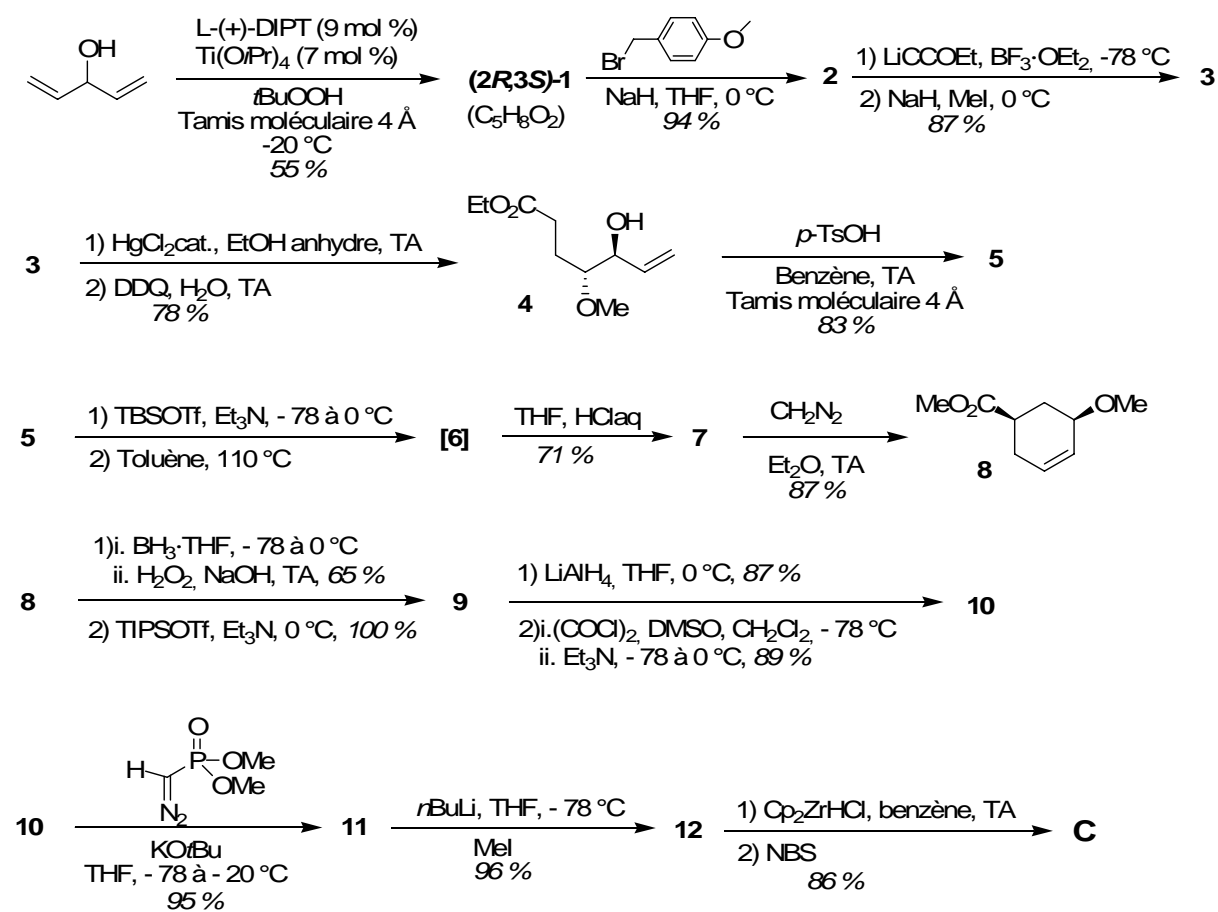
La synthèse présentée ci-dessous a été élaborée en 1990 par le groupe de S. L. Schreiber de l'université de Harvard.



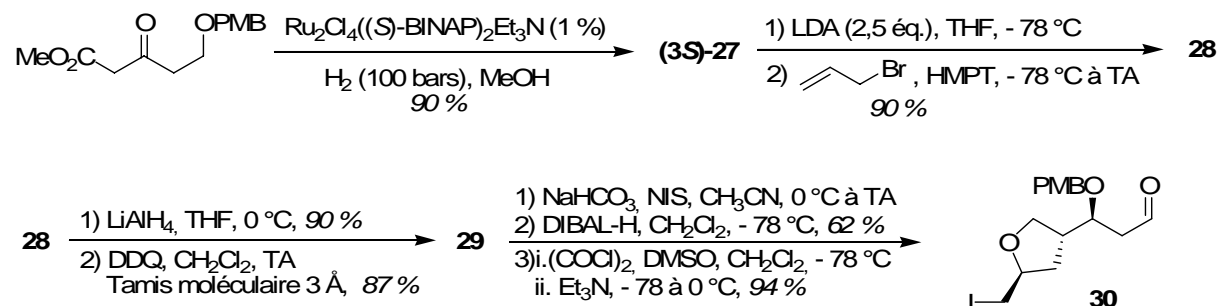
Rétrosynthèse :

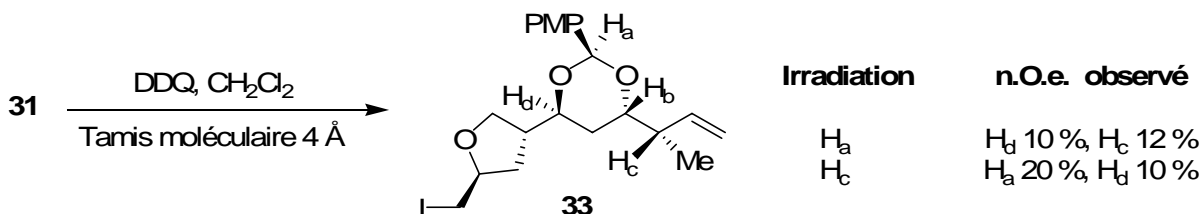
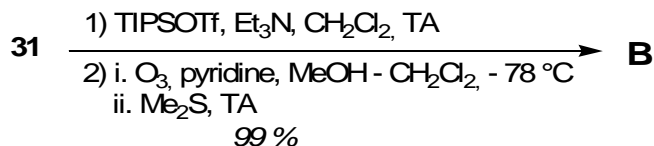
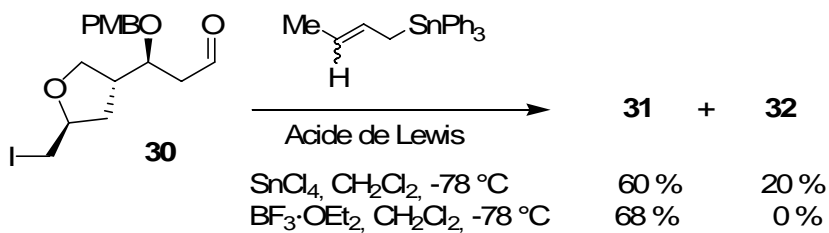


### Synthèse du fragment C :

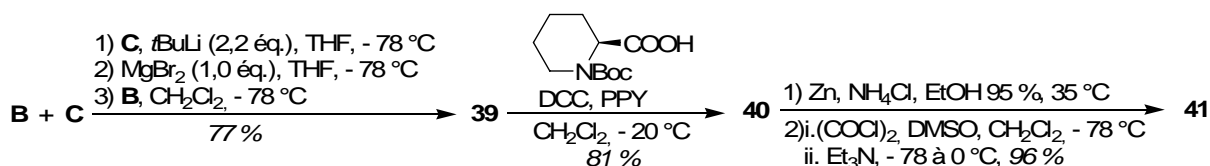


### Synthèse du fragment B :

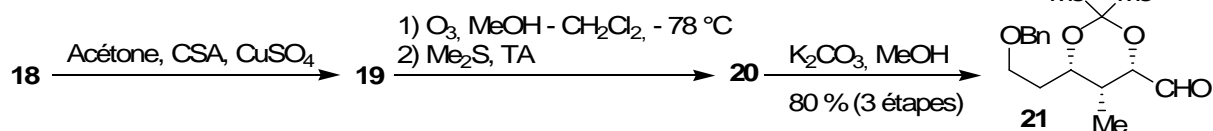
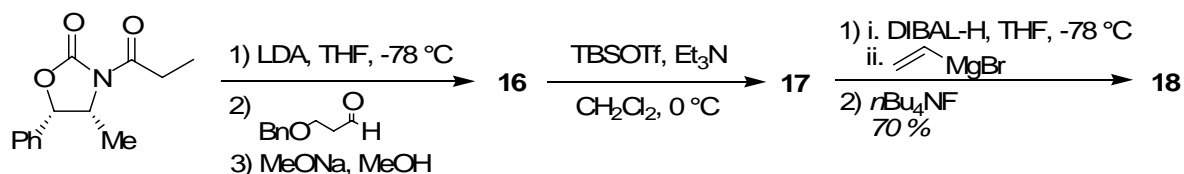
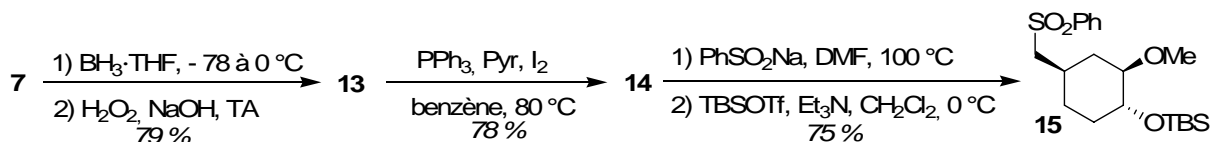


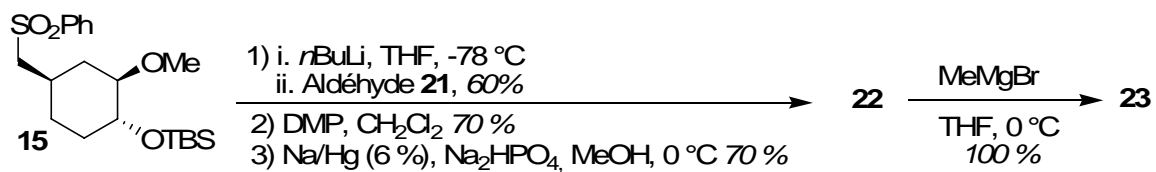


### Couplage des fragments B et C, synthèse du fragment C<sup>20</sup>-C<sup>34</sup> :



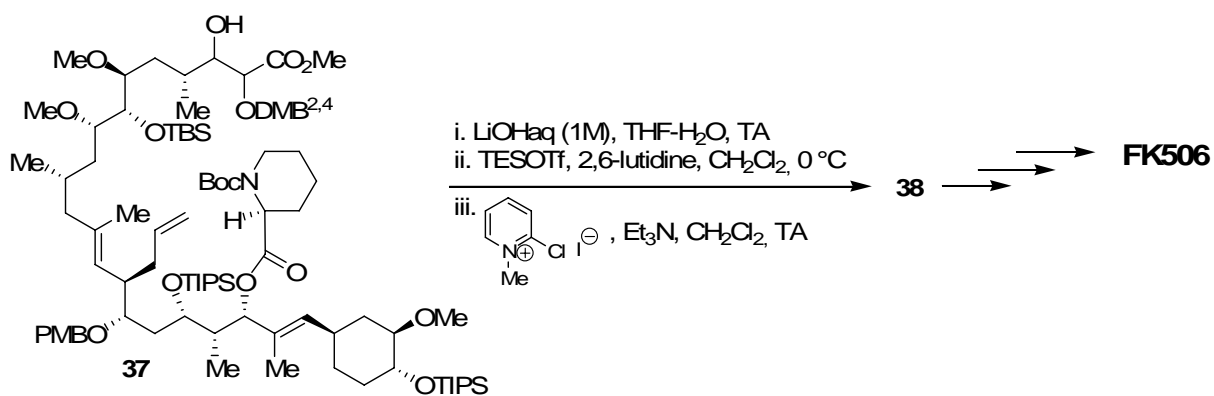
### Autre voie de synthèse du fragment C<sup>20</sup>-C<sup>34</sup> :





A) MsCl, Et <sub>3</sub> N 90 %	1	1	1
B) Et <sub>3</sub> NSO <sub>2</sub> NCO <sub>2</sub> Me 96 %	3	1	0

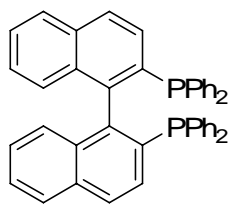
### Fin de la synthèse et fermeture du macrocycle :



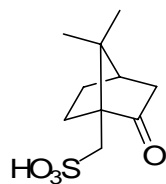
## Abréviations utilisées :

BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Cp	Cyclopentadiényle
CSA	Acide camphresulfonique
DCC	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	Hydruide de <i>diisobutyl</i> aluminium
DIPT	Tartrate de <i>diisopropyle</i>
DMB	2,4-diméthoxybenzyle
DMP	Dess-Martin périodinanone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
LDA	Diisopropylamidure de lithium
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>p</i> -méthoxyphényle
PPY	4-pyrrolidinopyridine
<i>p</i> -Ts	Paratoluènesulfonyle
Pyr	Pyridine
TA	Température ambiante
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulphonyle
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle

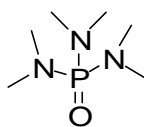
## Structures de quelques composés :



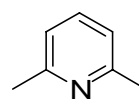
BINAP



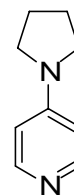
CSA



HMPT



2,6-lutidine



PPY