



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE DE BOUIRA



FACULTE DES SCIENCES ET SCIENCES APPLIQUEES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE PREPARE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME  
DE MASTER EN CHIMIE

OPTION  
*Chimie des Matériaux*

**THEME**

**Synthèse totale de la Pamamycine-607**

Présenté par :  
HAMMOUM Massilia

**Date de soutenance : le 04 Octobre 2018**

**Devant le jury :**

<b>Présidente : Mme Mansouri</b>	MCB	Univ Bouira
<b>Examinatrice : Mme. Lanasri</b>	MAA	Univ Bouira
<b>Rapporteur : Mr Sbagoud</b>	MCB	Univ Bouira

## ***Remerciements***

Je tiens avant tout à exprimer ma reconnaissance à Monsieur Kamal Sbagoud, Maître de Conférences à l'Université Akli Mohand Oulhadj de Bouira, pour avoir accepté de m'encadrer dans cette étude. Je le remercie pour son soutien, la qualité de son encadrement, sa disponibilité et ses précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Mes remerciements vont également à Madame Sadia Mansouri, Maître de Conférences à l'Université Akli Mohand Oulhadj de Bouira, pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire de Master.

Je remercie également Madame Kahina Lanasri, Maître Assistante à l'Université Akli Mohand Oulhadj de Bouira, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes vifs remerciements vont aussi à mes parents pour leurs encouragements, amour et soutien. Merci d'être à mes côtés et d'avoir toujours cru à ma réussite.

J'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches, mes sœurs, mes amies et à mon bras droit : Moumouh.

Enfin, je tiens à remercier très chaleureusement toutes mes amies de promo et surtout : Sabrina, Wardia, Fatiha, Nadia, pour leur aide et leurs encouragements. Merci pour ces années passées ensemble.

## Sommaire :

Les abréviations	1
Introduction générale	3

### Chapitre I : Etude bibliographique

I. Présentation de Pamamycine-607	4
Introduction	4
1) Structure de Pamamycine-607	4
2) Propriétés de Pamamycine-607	6
3) Application de Pamamycine-607	6
II. Synthèse des Pamamycines	7
1) Isolement des Pamamycines à partir des bactéries	7
2) Synthèse de Pamamycine-607	8
3) Synthèse de Peter Metz	8
Conclusion	11

### Chapitre II : Synthèse de Metz

Introduction	12
I. Synthèse de l'intermédiaire commun (composé 5)	12
II. Synthèse de l'intermédiaire II (fragment C <sub>1</sub> -C <sub>11</sub> )	18
III. Synthèse de l'intermédiaire III (fragment C <sub>1</sub> -C <sub>18</sub> )	22
IV. Couplage des deux intermédiaires II et III	36
Conclusion	39
Références bibliographiques	40
Conclusion générale	41
Annexe	42

## Les abréviations

Ac <sub>2</sub> O	Anhydride acétique
BF <sub>3</sub>	Trifluorure de bore
BnOLi	Benzyloxylithuim
BnOH	Alcoolbenzylique
BH <sub>3</sub>	Borane
CHCl <sub>3</sub>	Chloroforme
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
Et <sub>2</sub> O	Ether diéthylique
EtOH	Ethanol
H <sub>2</sub> O	Molécule d'eau
H <sub>2</sub>	Dihydrogène
HCl	Acide chlorhydrique
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peroxyde d'hydrogène
HN <sub>3</sub>	Acide azothydrique
HF	Fluorure d'hydrogène
I <sub>2</sub>	Diode
LiAlH <sub>4</sub>	Tétrahydruroaluminate de lithuim
MeCN	Acétonitrile
MeLi	Methyluim

MeOH	Méthanol
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonate de sodium
NH <sub>4</sub> Cl	Chlorure d'ammonium
NaOH	Hydroxyde de sodium
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
O <sub>3</sub>	Ozone
Pd/C	Palladium sur charbon
PhSH	Thiophénol
Ph <sub>3</sub> P	Triphénylphosphine
<i>t</i> -BuLi	Tert-Butyllithium
TBSCl	Chlorure de tributylsilyle
TBSOTf	Triflate de Tributylsilyle
THF	Tetrahydrofurane
TEA	Triéthyleamine
2,4,6-Cl <sub>3</sub> PhCOCl	Chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl
°C	Degré Celsius

# **Introduction générale**

La nature nous présente un nombre incalculable de produits naturels avec des structures très complexes fascinantes ayant des propriétés remarquables. Les Macrodiolides (Macrocycle dilactone) appartiennent à une famille de composés relativement petite mais intéressante, par leur vaste activité dans le domaine biologique.

Parmi les différentes classes des Macrodiolides, il y a les Grahamycines et les Pamamycines... Ces dernières sont synthétisées naturellement par des bactéries, parmi lesquelles, la Pamamycine-607 est appliquée à grande échelle dans les domaines pharmaceutique et biologique.

Dans cette étude, nous allons présenter cette molécule depuis sa découverte jusqu'à sa synthèse et ses applications.

Ce mémoire est présenté sous forme de deux chapitres comme suit :

Le premier chapitre est une mise au point bibliographique décrivant la découverte et l'origine des Pamamycines, leur structure ainsi que les applications de la Pamamycine-607. Ce chapitre se termine par une vue générale sur la toute première synthèse de cette molécule.

Le deuxième chapitre décrit en détails toutes les étapes de cette synthèse ainsi que les mécanismes réactionnels mis en jeu.

# **Chapitre I : Etude bibliographique**

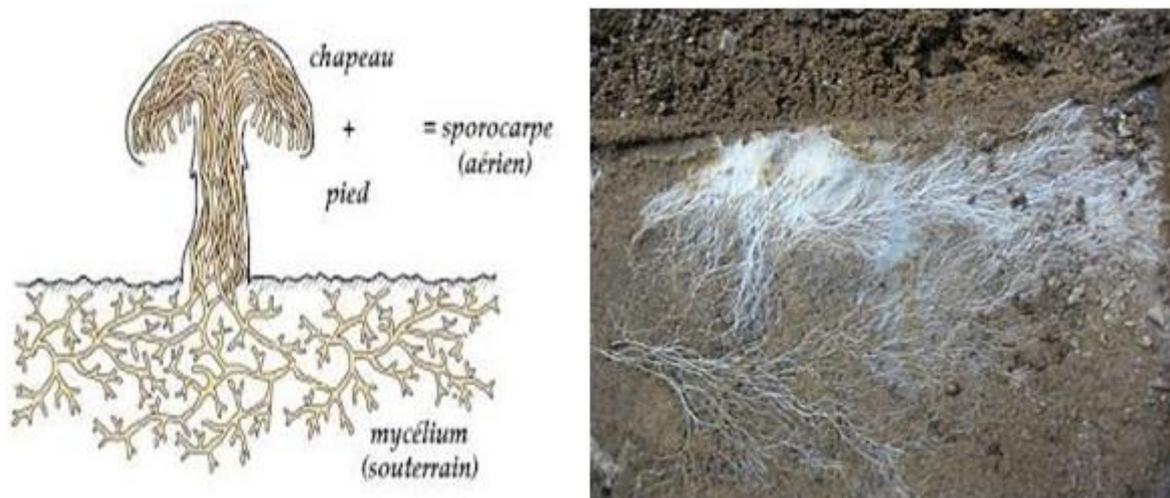
## I. Présentation de Pamamycine-607

### Introduction

La famille des Pamamycines est une famille de produits naturels appartenant à la famille des composés Macrodiolides. Ces composés sont isolés par diverses espèces de bactéries *Streptomyce* (1-3) (**Figure I.01**). Elles ont été découvertes en 1975 comme Aériens substance induisant le Mycélium<sup>(4,5)</sup> (blanc de champignon). La nomenclature Pamamycine est apparue dans la littérature en 1979 par McCan et Pogell<sup>(6,7)</sup>.

Dans le cas de Pamamycine-607, la bactérie responsable de sa fabrication est « *Streptomyce Alboniger* IFO 12738»<sup>(7)</sup>.

*Streptomyce* : est un genre de bactérie filamenteuse qui produit une grande variété de métabolites bioactifs (antibiotiques, inhibiteurs d'enzymes, herbicides et insecticides...).



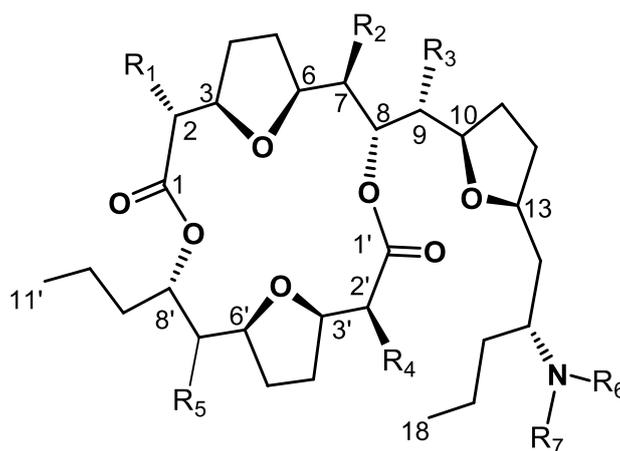
**Figure I.01** : Bactérie streptomyce.

### 1) Structure de Pamamycine-607

De point de vue structural, les Pamamycines (**Figure I.02**) sont des molécules de type Macrodiolides (macrocycle dilactone) à 16 chaînons. Parmi les molécules Macrodiolides, les Pamamycines se caractérisent par des structures :<sup>(6,8)</sup>

- Contenant exclusivement un groupement diméthylamino ( $R_6$  et  $R_7$ ).
- Plus au moins aliphatique.
- Ne contenant pas de groupements aromatiques.
- Comportant deux groupes carbonyles ( $C_{1'}=O$  et  $C_1=O$ ).
- Possédant 13 carbones asymétriques ( $C^*_{2'}$ ,  $C^*_{3'}$ ,  $C^*_{6'}$ ,  $C^*_{8'}$  et  $C^*_2$ ,  $C^*_3$ ,  $C^*_6$ ,  $C^*_7$ ,  $C^*_8$ ,  $C^*_9$ ,  $C^*_{10}$ ,  $C^*_{13}$ ,  $C^*_{15}$ ).
- Possédant sept atomes d'oxygène dont quatre atomes sont inclus dans les deux fonctions ester ( $C_8\cdot OOC_2$  et  $C_2\cdot OOC_8$ ).
- Contenant trois cycles tétrahydrofurane 2,5-disubstitués, rendant leur synthèse très délicate.

Exemple : les Pamamycines **621-A** et **621-B** sont les seules qui contiennent un groupement méthyle dans la position  $R_5$ , ce qui donnerait un centre asymétrique supplémentaire à ces deux molécules (6,8).



$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R_6$	$R_7$	Pamamycine
Me	H	Me	Me	H	Me	Me	593
Me	Me	Me	Me	H	Me	Me	607
Me	621A						
Et	H	Me	Me	Me	Me	Me	621B
Me	Me	Et	Me	H	Me	Me	621C

Figure I. 02 : Structure des Pamamycines.

La structure générale des Pamamycines peut être découpée en deux fragments : C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> et C<sub>1</sub>'-C<sub>11</sub>' reliés par deux fonctions ester pour former le macrocycle dilactone.

La Pamamycine-607 qui fait sujet de ce mémoire possède la formule brute C<sub>35</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>7</sub> et une masse moléculaire égale à 607 g/mol. Dans la suite, seule cette molécule sera discutée en détails.

## 2) Propriétés de Pamamycine-607

La première personne à avoir présenté les propriétés de cette molécule est le chimiste McCann et ses collaborateurs. Elle est insoluble dans l'eau mais soluble dans une large gamme de solvants organiques : l'hexane, l'éther diéthylique, le benzène, le toluène, le chloroforme, le méthanol, le diméthylesulfoxyde, l'acétone, l'acétonitrile et la pyridine.

La Pamamycine-607 est stable lorsqu'elle est conservée à 4°C sous forme d'une solution dans le toluène. Lorsqu'elle est stockée à sec, elle perd son activité biologique lentement jusqu'à 14 % au bout de neuf jours et 31 % après 21 jours. Si elle est chauffée à plus de 100°C, son activité sera détruite. Par exemple, un chauffage à 150°C pendant une heure détruit 50% de son activité<sup>(6,9)</sup>.

## 3) Application de Pamamycine-607

Comme l'ensemble des antibiotiques Macrodiolides, les Pamamycines sont classées comme de nouveaux antibiotiques induisant des activités d'autorégulation de plusieurs pathologies. Elles montrent également une activité antibiotique contre les bactéries à gram positif (*Neurospora* *Mycobacteria*) ainsi qu'une activité contre les champignons Phytopathogène. Par contre, elles sont inactives contre la bactérie à gram négatif (*Alcaliginaque Vibrio* ; responsable du choléra)<sup>(6-8,10)</sup>.

Dans le cas de Pamamycine-607, elle est particulièrement intéressante pour son activité puissante contre les bactéries à gram positif, car elle contient plusieurs antibiotiques qui résistent aux souches de *Mycobactéries tuberculosos*<sup>(7,11-12)</sup>. Ce résultat est démontré en 2004 lors d'une étude approfondie sur son effet mycobactérien. Lors d'une étude comparative entre les effets de Pamamycine-607 et de Pamamycine-621 contre des souches bioluminescentes de *Mycobacterium Tuberculosis* et *Mycobacterium smegmatis*. Les résultats ont montré que la Pamamycine-607 est la plus active par rapport à Pamamycine-621 et que son activité contre *M. tuberculosis* est plus intéressante par rapport à *M. smegmatis* (une espèce bactérienne acido-résistante).

Son domaine d'application ne s'arrête pas là :

- Elle présente une propriété vasodilatation (substance qui permet de dilater les vaisseaux sanguins et transporter le sang dans l'organisme) <sup>(6)</sup>.
- Elle présente une propriété autolytique (désigne l'autodestruction de cellule 3 : une mort cellulaire programmée) <sup>(13)</sup>.
- Elle peut transporter des anions et des protons au niveau de l'ADN et d'ARN.
- Les deux chimistes Wen-Gang Chou et M. Pogell ont montré que la Pamamycine-607 empêche l'absorption des nucléosides et du phosphate inorganique, ainsi que les bases pyrimidiques et puriques <sup>(14)</sup>.
- Elle inhibe l'incorporation de thymidine et de l'uridine dans l'ADN et l'ARN, par contre elle n'a pas d'effet sur les parois cellulaire <sup>(14)</sup>.
- Elle inhibe la kinase de la chaîne légère de la myosine (protéine qui joue le rôle fondamentale dans les mécanismes de la contraction musculaire) <sup>(6)</sup>.
- Elle permet la médiation du transport d'ions hydrophiles à travers la phase lipophile <sup>(6,15)</sup>.

## II. Synthèse des Pamamycines

La préparation des pamamycines a commencé par leur isolement à partir de bactéries, puis elles ont été synthétisées dans les laboratoires.

### 1) Isolement des Pamamycines à partir des bactéries

L'isolement des Pamamycines a débuté avec McCann et Pogell en 1979 par la découverte d'une Pamamycine et son isolement à partir d'une bactérie de type *Streptomyce Alboniger* ATCC 12461.

L'isolement de Pamamycine-607 est rapporté par Marumo et ses collègues en 1987 à partir de *Streptomyce Alboniger* IFO 12738 <sup>(7)</sup>. Trois ans plus tard, quatre composés supplémentaires : la Pamamycine-635A, 635B, 649A et 649B ont été isolés par le même groupe japonais.

En 1993, Grue Afe et ses collaborateurs ont publié leurs résultats sur l'isolement de Pamamycine-621A à partir d'un autre genre de bactérie « *Streptomyces Aurantiacus* IMET ». L'année suivante, trois autres Pamamycines : 635A, 635B et 635C ont été identifiées et extraites à partir de *S. Alboniger* IFO 12738 par Natsume et collaborateurs.

## 2) Synthèse de Pamamycine-607

Les premiers efforts liés à la synthèse de Pamamycine-607 ont commencé en 1988 par plusieurs équipes, mais les difficultés liées à sa synthèse n'ont permis que la synthèse d'un seul fragment de la molécule appelé fragment C<sub>1</sub>'-C<sub>11</sub>' (entre 1988 et 1990) <sup>(2,16)</sup>.

Voici quelques travaux réalisés dans ce sens :

- Robert Dwalkup a synthétisé en 1988 le petit fragment à partir du 4,5-hexadiène comme produit d'épart <sup>(17)</sup>.
- En 1989, M. Natsume et S. Kondo ont travaillé sur autre stratégie qui consiste à décomposer une macromolécule contenant quatre motifs tétrahydrofurane jusqu'à arriver au squelette de Pamamycine-607 <sup>(18)</sup>.
- En 1995, Dworkup a également adopté une autre méthode pour faire la synthèse totale, mais au final, il a synthétisé que le fragment C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> <sup>(19)</sup>.
- La toute première synthèse totale a été décrite par Peter Metz en 2001, sera décrite en détails dans la suite de ce mémoire. Son approche est basée sur un produit de départ peu coûteux (le furane) <sup>(5)</sup>.
- Trois autres synthèses élégantes avec diverses approches synthétiques ont ensuite été décrites dans la littérature, tel que :
  - Lee en 2001, qui est basée sur la cyclisation radicalaire, il a utilisé (4S, 5R)-4-methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-one comme produit de départ peu cher <sup>(8)</sup>.
  - Dans la même année, Kang a rapporté une synthèse concernant le travail à des basses températures (-78 C à -20°C) <sup>(7)</sup>.
  - J. Thomas a publié deux synthèses, la première en 2001 et l'autre 2012 <sup>(5)</sup>.
- En 2002, Sung Ho Kang a utilisé des produits compliqués et des mécanismes difficiles à manipuler <sup>(6)</sup>.

## 3) Synthèse de Peter Metz

La synthèse de Peter Metz est publiée en 2001 et est considérée comme la première synthèse totale de Pamamycine-607. Cette synthèse est basée sur une approche qui utilise le furane comme produit de départ commun pour les deux intermédiaires (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> et C<sub>1</sub>'-C<sub>11</sub>') et qui utilise le (S)-1,2-époxyptane comme source de chiralité <sup>(5,20-24)</sup>.

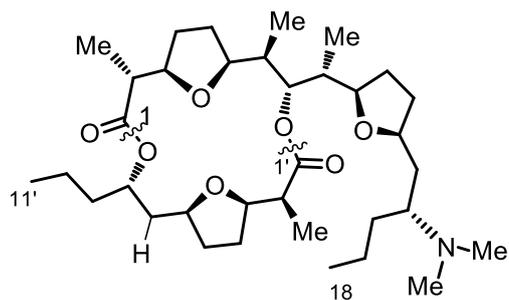
---

L'étape clef de cette synthèse est une substitution nucléophile d'ordre 2 lors d'une réaction de Mitsunobu ayant pour but d'obtenir un produit de stéréochimie inverse.

### La Rétrosynthèse

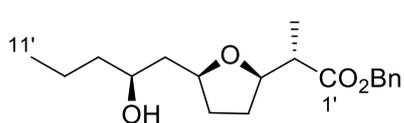
Dans un sens rétro synthétique, l'approche de Metz repose sur la coupure des deux liaisons lactones pour donner l'intermédiaire **II** (fragment C<sub>1</sub>'-C<sub>11</sub>') et l'intermédiaire **III** (fragment C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) (1,8,18-20,22-24). Ces deux composés sont obtenus tous les deux à partir d'un intermédiaire commun (composé **5**) issu du furane (**Schéma I.2**)<sup>(8)</sup>.

Le composé **05** est préparé à partir du furane en cinq étapes avec un rendement de 10,21%. L'intermédiaire **II** est obtenu à partir de ce composé **5** en deux étapes avec un rendement de 58,93%, et l'intermédiaire **III** est obtenu en neuf étapes avec un rendement de 2,09%. Enfin, la Pamamycine-607 est obtenue en trois étapes par couplage de ces deux intermédiaires avec un rendement de 56,46%<sup>(8)</sup>.

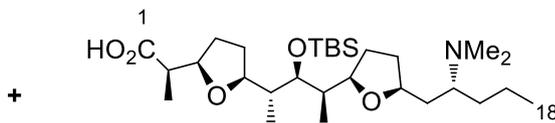


**Pamamycine-607  
(I)**

03 étapes



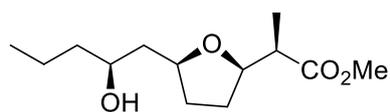
**Intermédiaire (II)**



**Intermédiaire (III)**

02 étapes

09 étapes



**Composé 5**

05 étapes



**Furane**

**Schéma I.01 : La rétrosynthèse de Metz.**

**Conclusion**

Nous avons constaté dans ce chapitre que la Pamamycine-607, d'une manière générale, est utilisée dans le domaine pharmaceutique en tant qu'antibiotique puissant et résistant les souches de Mycobactérie tuberculoses. Chose qui a poussé de nombreux chimistes et biologistes à s'intéresser à son étude et sa synthèse.

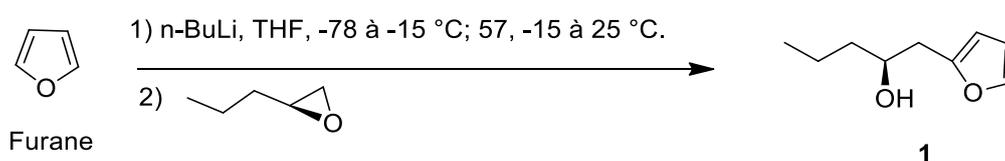
# **Chapitre II : Synthèse de Metz**

## Introduction

La chimie organique s'est considérablement développée et a permis de trouver de nouvelles voies de synthèse qui utilisent des conditions douces pour l'obtention de même produit avec des techniques ou des mécanismes plus faciles à manipuler dotés des mêmes propriétés physiques et biologiques.

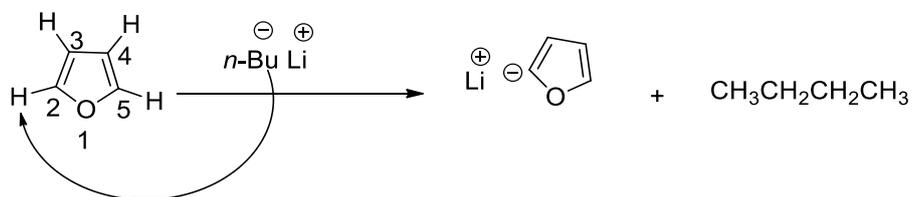
### I. Synthèse de l'intermédiaire commun (composé 5)

✓ Synthèse du composé **1** :



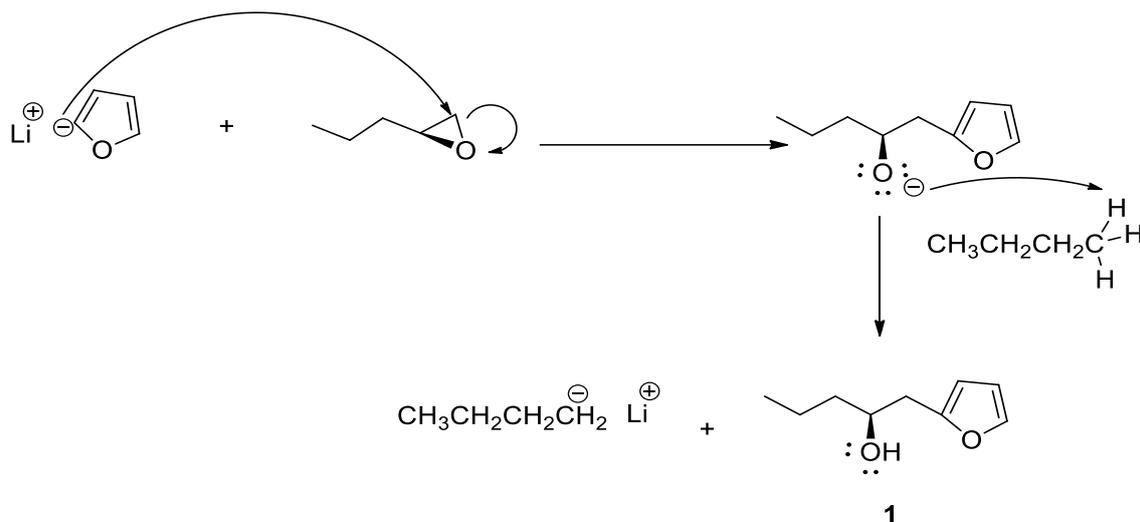
**Etape 01** : La déprotonation <sup>(25,26)</sup>

Utilisation du *n*-BuLi comme base forte en solution pour arracher le proton H dans le carbone 2.



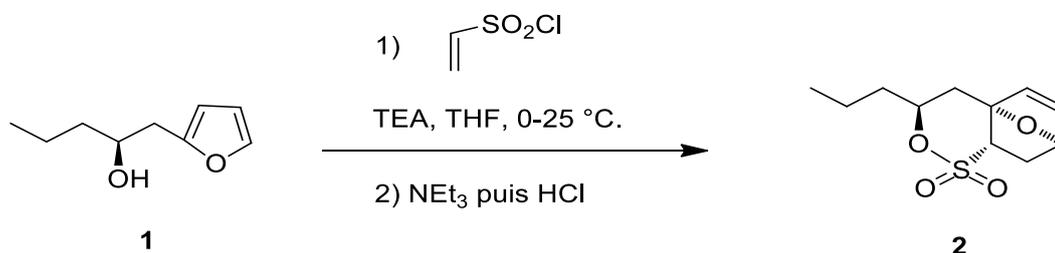
**Etape 02** : Substitution nucléophile bimoléculaire <sup>(25,26)</sup>

Elle se déroule en une seule étape (concertée). L'addition du (S)-1,2-époxy-pentane sur le furane donne un alcool.



✓ Synthèse du composé 2 :

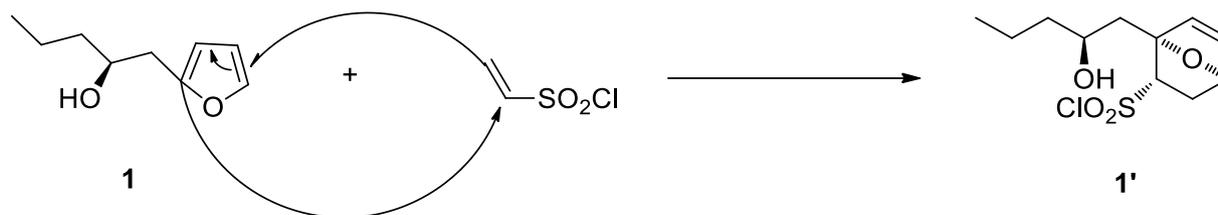
L'alcool **1** réagit avec le chlorure de vinyle sulfonyle pour donner le produit **2** par réaction de cycloaddition suivie d'une estérification.



Le mécanisme :

**Etape 01** : Réaction de diels-Alder (cycloaddition) <sup>(25,26)</sup>

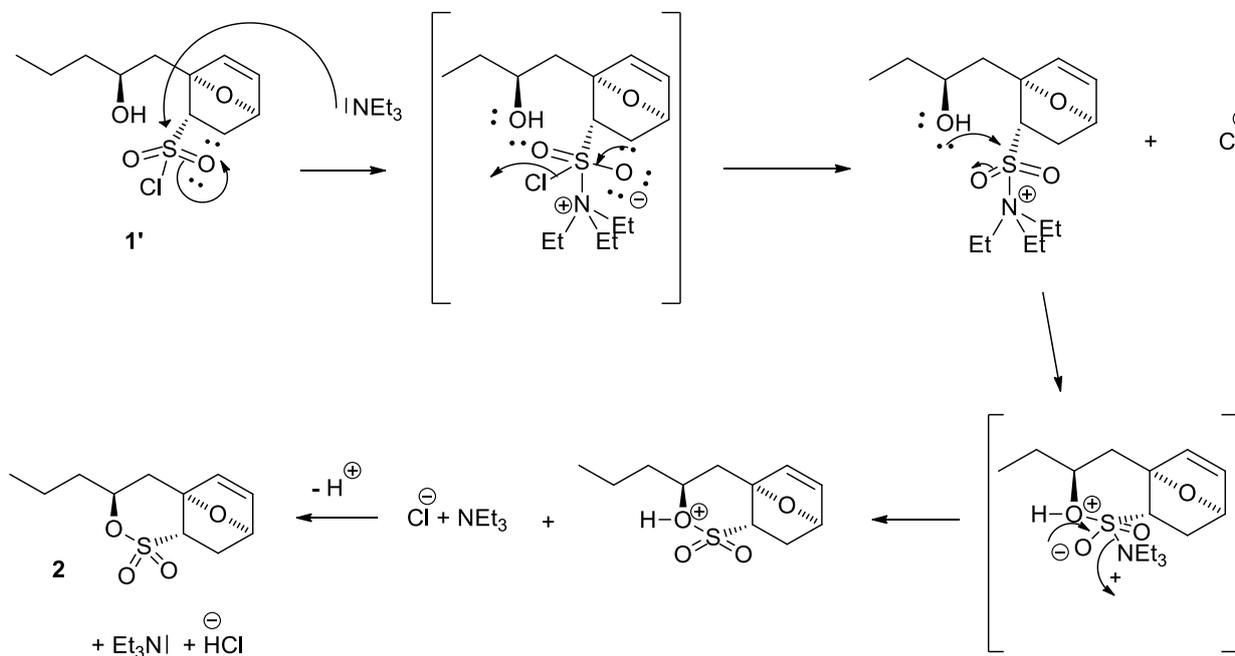
Le produit **1** (diène) se trouve dans une situation plus énergétique et moins stable que le chlorure de vinyle sulfonyle (diénophile) et pour trouver la stabilité, il va réagir avec le diénophile. Dans un premier temps, la liaison entre carbone (3) et carbone (4) va se déplacer vers le carbone (6) et comme le carbone est incapable de former plus de quatre liaisons, donc la liaison entre carbone (5) et carbone (6) se déplace vers le centre carbone 1 qui est déjà remplacé par quatre liaisons. Alors la liaison entre carbone (1) et carbone (2) va se déplacer vers la liaison entre carbone (2) et carbone (3) pour obtenir l'intermédiaire **1'**.



**Etape 02** : Estérification catalysée par la triéthylamine (TEA) s'effectue en quatre étapes :

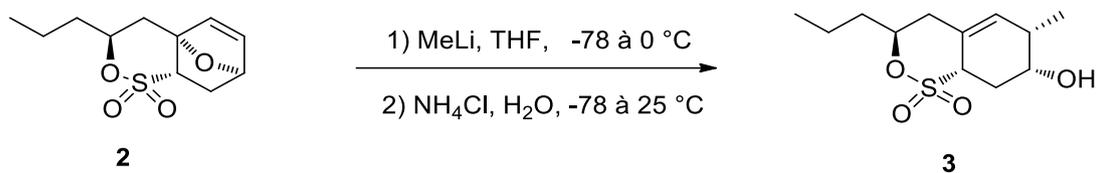
La base utilisée est la triéthylamine parce qu'elle est l'amine tertiaire liquide la plus simple.

- Première étape : addition nucléophile de TEA
- Deuxième étape : addition nucléophile de l'alcool sur le groupement sulfone
- Troisième étape : départ d'une molécule TEA
- Quatrième étape : déprotonation de l'oxonium par TEA



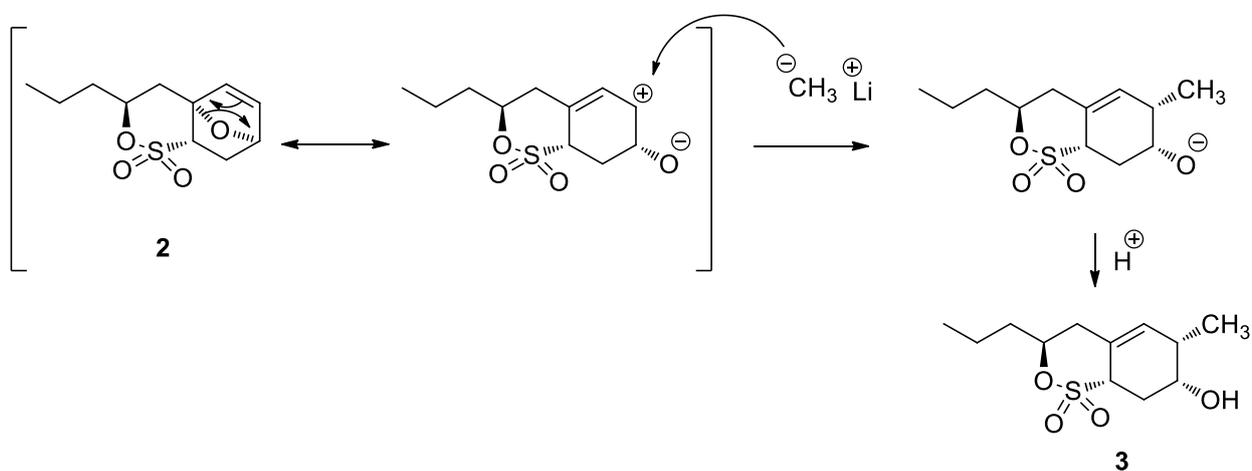
✓ Synthèse du composé 3 :

Traitement du composé **2** avec deux équivalents de Méthyllithium induit une élimination en cycle et addition 1,6 dirigée par un alkoxyde afin de produire un composé bi-cyclique **3**.



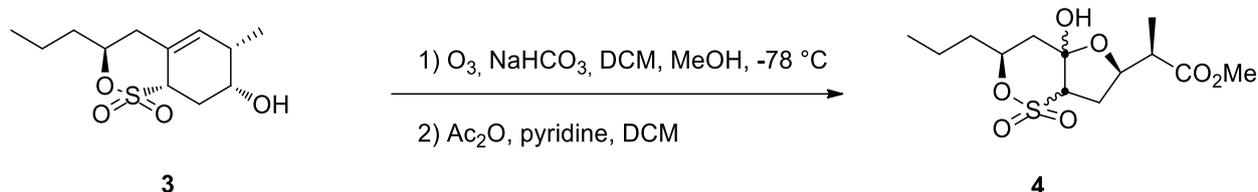
Le mécanisme :

Addition très lente de  $\text{CH}_3\text{Li}$  sur le carbone portant une charge positive (selon l'équilibre de mésomérie) et formation d'un alkoxyde, suivi d'une protonation.



✓ Synthèse du composé 4 :

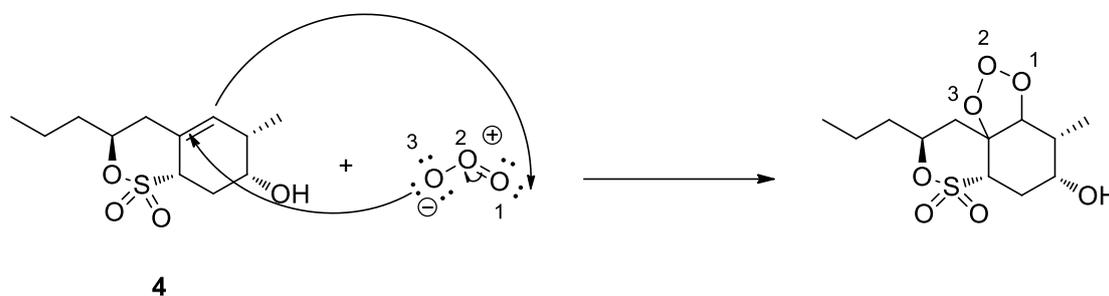
L'ozonolyse <sup>(25,26)</sup> du composé **3** suivi d'une cyclisation intramoléculaire conduisant à la formation d'un cycle furane. La synthèse se termine par une oxydation.



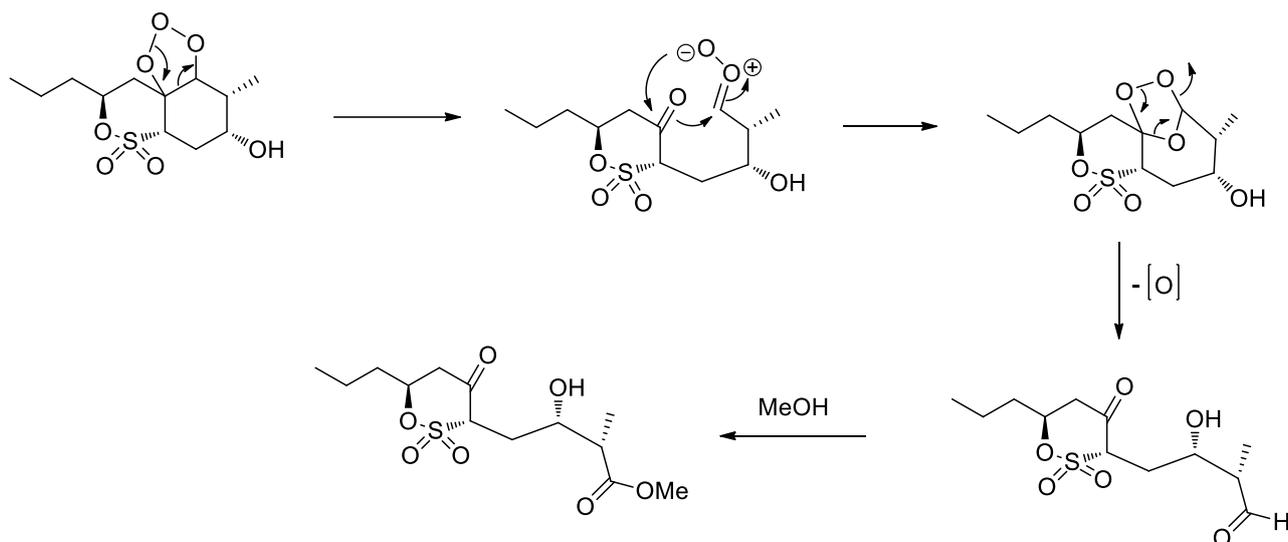
Le mécanisme :

Le mécanisme peut être décomposé en trois petites parties : ozonolyse du composé **3** suivi d'une cyclisation et d'une étape d'addition.

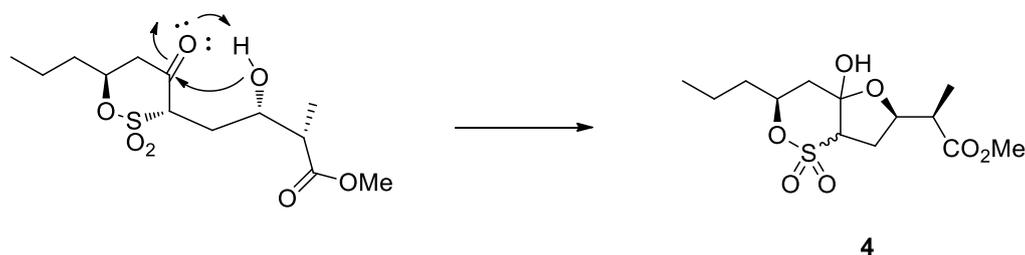
- L'ozone  $\text{O}_3$  s'additionne sur la double liaison du composé **4** pour donner dans un premier temps un molozonide instable.



- Un réarrangement intramoléculaire permet la rupture de la liaison entre l'atome d'oxygène (2) et l'atome d'oxygène (3) ainsi que la liaison carbone-carbone du cycle à cinq chaînons. Ce dernier composé va faire une cyclisation intramoléculaire pour former un nouveau cycle à cinq chaînons contenant les trois oxygènes précédents avec un nouvel ordre des liaisons, suivies d'une estérification en présence du méthanol.



- Cette étape se termine par une cyclisation pour former le cycle à cinq chaînons contenant un seul oxygène (le furane) conduit à la formation de l'Hémiacétal **4**.

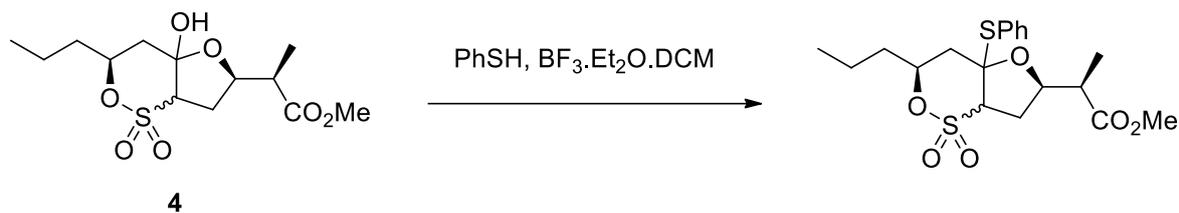


✓ Synthèse du composé 5 :

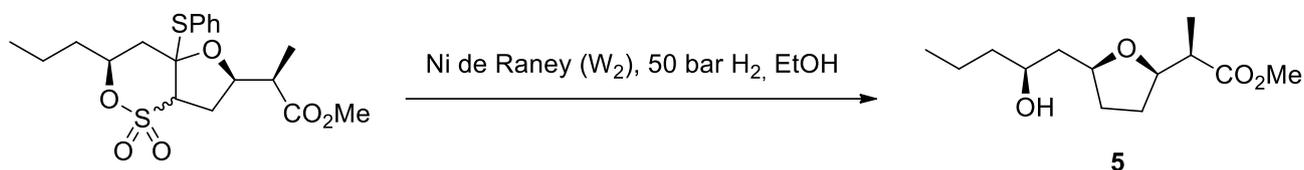
Cette étape consiste à la substitution du groupement OH (du composé **4**) catalysée par un acide de Lewis ( $\text{BF}_3$ ) en présence d'un groupement thiophénol ( $\text{PhSH}$ ), suivie d'un traitement au dihydrogène en présence du Nickel de Raney selon une réaction d'hydro-désulfurisation, ce qui conduit à la formation du composé **5**. Le rendement est de 44% <sup>(8)</sup>.



**Etape 01** : introduction du groupement SPh par substitution et élimination de groupement OH.



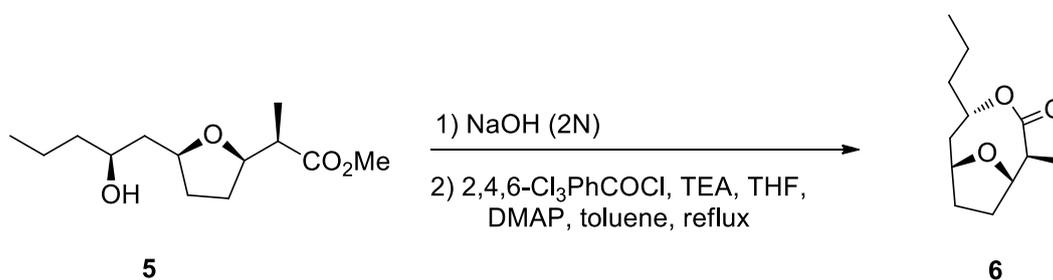
**Etape 02** : le mécanisme n'est pas très connu, mais le principe consiste à éliminer du dioxyde de soufre et le remplacer avec un hydrogène <sup>(25,26)</sup>.



## II. Synthèse de l'intermédiaire II (fragment C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)

✓ Synthèse du composé 6 :

Lactonisation de Yamaguchi <sup>(25,26)</sup> de l'hydroxy-acide correspondant facilement obtenu par saponification a donné un mélange de lactones favorisant composé (H) sous contrôle cinétique avec un rendement du 71% <sup>(8)</sup>.

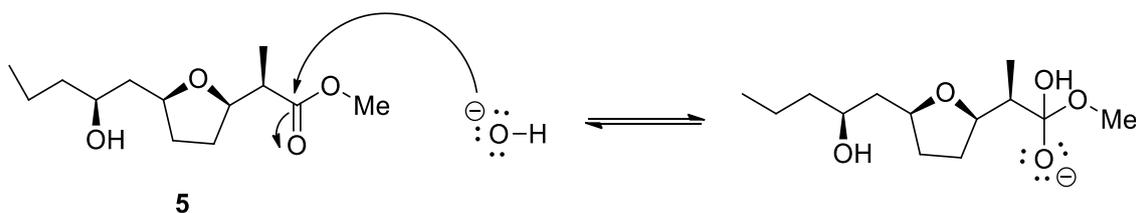


Le mécanisme :

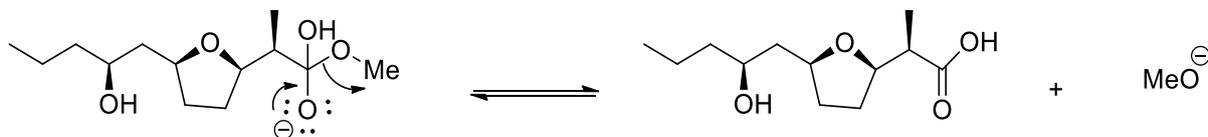
**Etape 1** : Saponification du composé **5**

Le mécanisme de la réaction se décompose en trois étapes (plus une acidification du milieu si on veut retrouver la forme d'acide carboxylique).

- Addition nucléophile de l'ion  $\text{HO}^-$  sur l'ester



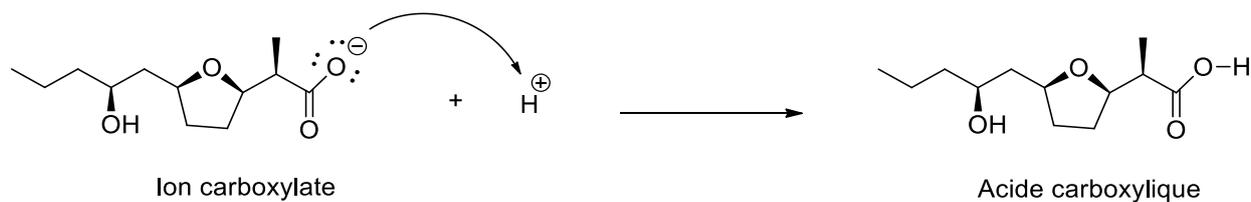
- Elimination du groupe alcoolate



- Réaction acide-base entre acide carboxylique et l'ion alcoolate

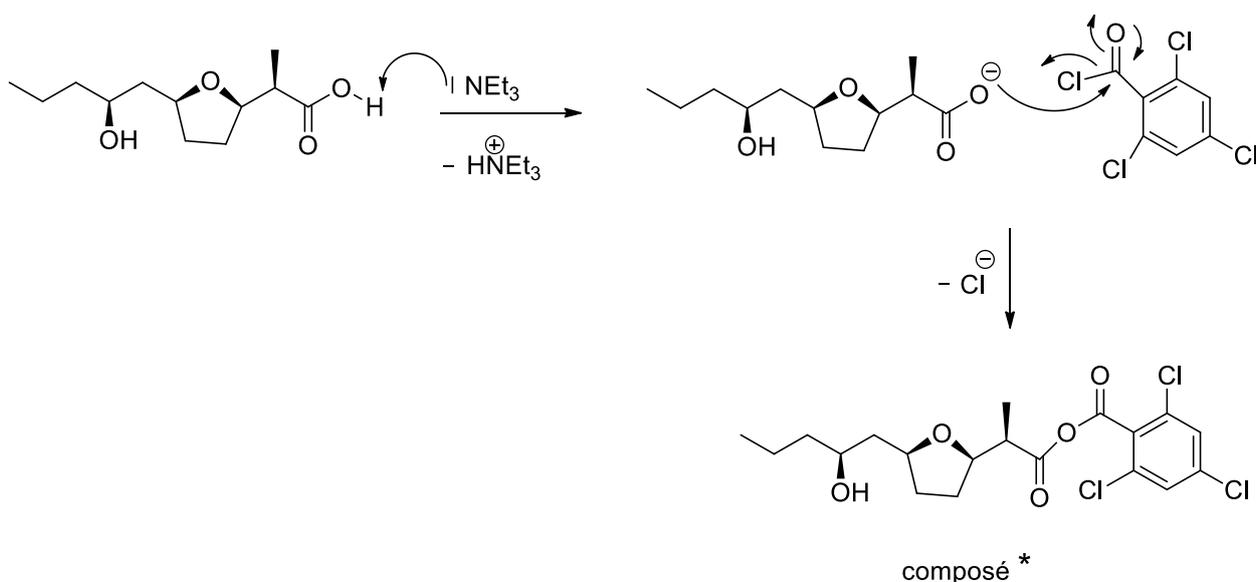


- Acidifier le milieu pour obtenir l'acide carboxylique

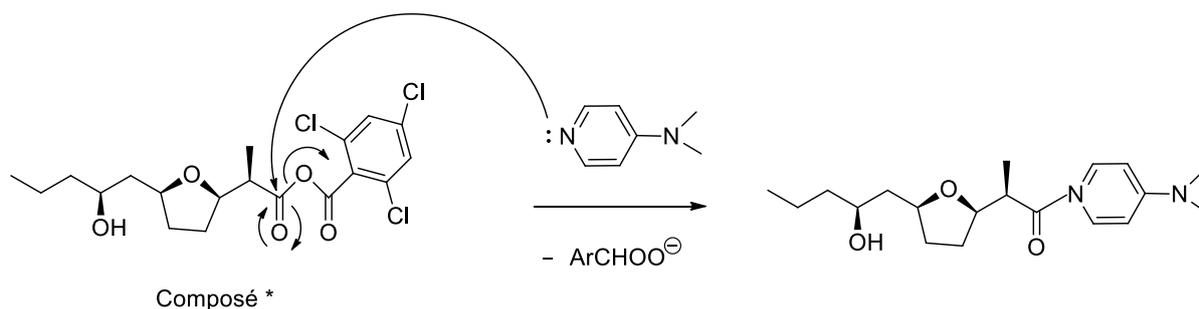


**Etape 02** : Lactonisation de Yamaguchi

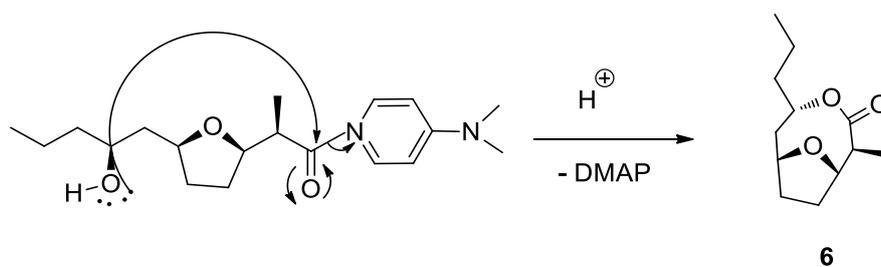
En présence d'une base ( $\text{NEt}_3$ ), la forme carboxylate du composé précédent est additionnée au chlorure d'acide ( $2,4,6\text{-Cl}_3\text{PhCOCl}$ ) et forme l'anhydride mixte.



Le DMAP (réactif de transfert d'acyle qui réagit régiosélectivement au site carbonyle le moins encombré) réagit avec le composé \*.

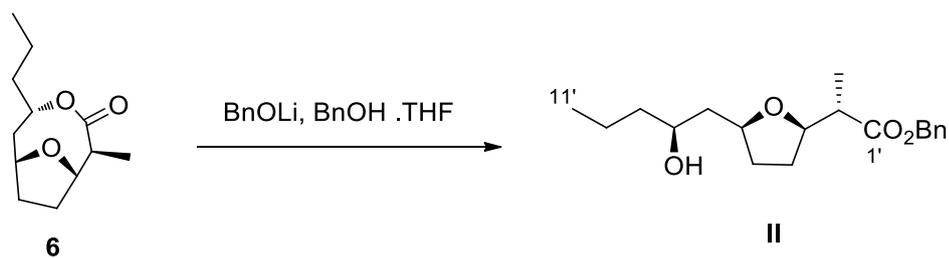


La lactonisation a lieu en présence d'un catalyseur acide ( $H^+$ ) qui active le groupement carbonyle, puis le groupement OH s'additionne sur ce dernier et départ du DMAP.



✓ Synthèse de l'intermédiaire II :

Un traitement de la lactone **6** avec le lithien d'alcool benzylique, permet d'obtenir facilement le composé **II**. L'inversion de configuration du carbone C2 est due à un soit équilibre au stade de l'anhydride mixte couplé à une cyclisation plus rapide du composé (2S) ou la formation d'un intermédiaire cétène couplé avec une protonation stéréosélective de l'énol ou énolate résultant d'une cyclisation de l'hydroxycétène.

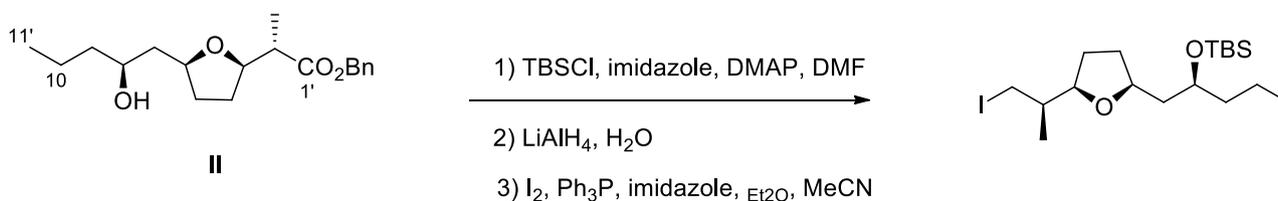


### III. Synthèse de l'intermédiaire III (fragment C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)

La synthèse du fragment C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> commence à partir d'un intermédiaire commun (composé **5**) avec la synthèse du fragment C<sub>1</sub>'-C<sub>11</sub>' précédente.

#### ✓ Synthèse du composé **7** :

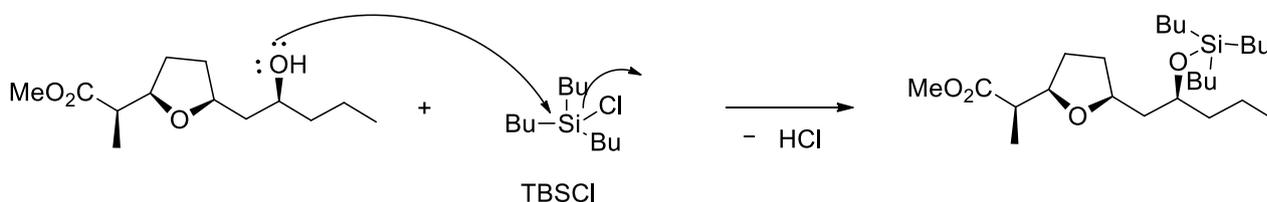
La protection du composé **5** avec le groupe protecteur TBS, suivi d'une réduction de la fonction ester donne le diol mono-protégé. Ce dernier est ensuite transformé en composé iodé **7** avec un rendement de 87% <sup>(8)</sup>.



Le mécanisme :

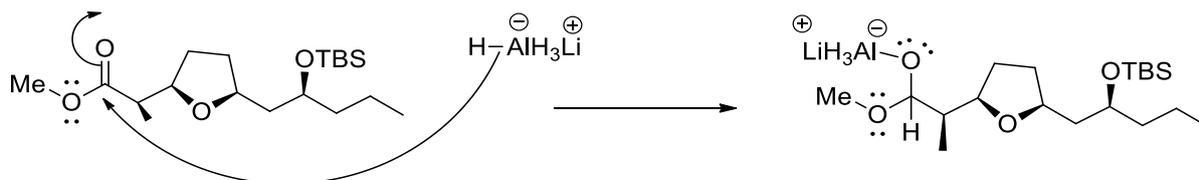
#### Etape 01 : Protection de la fonction alcool

Le TBS-Cl protège efficacement l'alcool primaire, il réagit très lentement lorsqu'il est utilisé sans activateur basique (imidazole, DMAP).

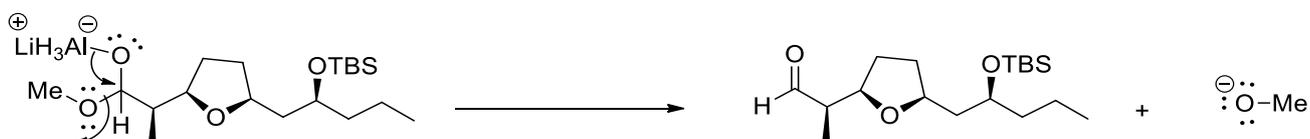


**Etape 02** : Réduction de la fonction ester <sup>(25,26)</sup>

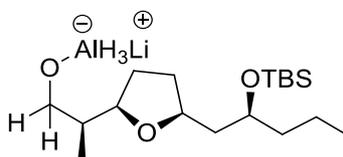
- Addition d'un hydrure nucléophile ( $\text{H}^-$ ) au carbone électrophile du groupe carbonyle de l'ester, et les électrons provenant de  $\text{C}=\text{O}$  se déplacent vers l'oxygène créant un intermédiaire tétraédrique : complexe d'alcoxyde métallique.



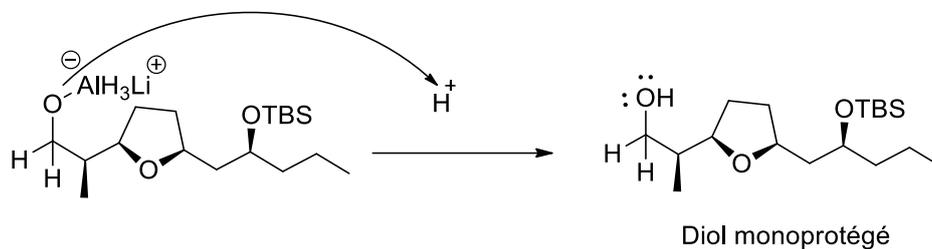
- Elimination



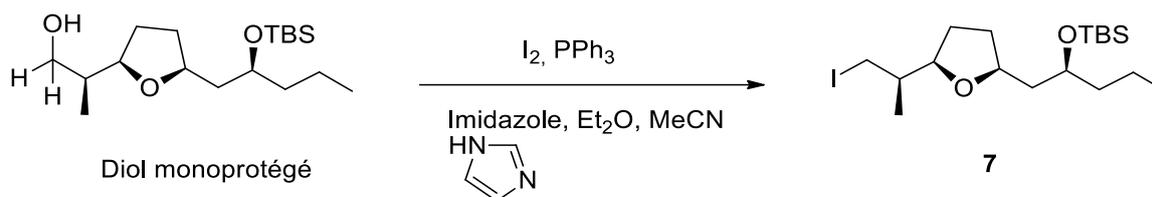
- La même étape que la première sauf qu'on aura :



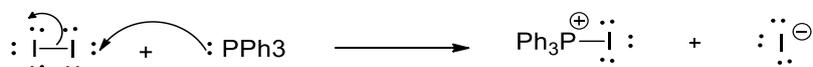
- L'hydrolyse du sel d'aluminium conduit à la formation de l'alcool correspondant.



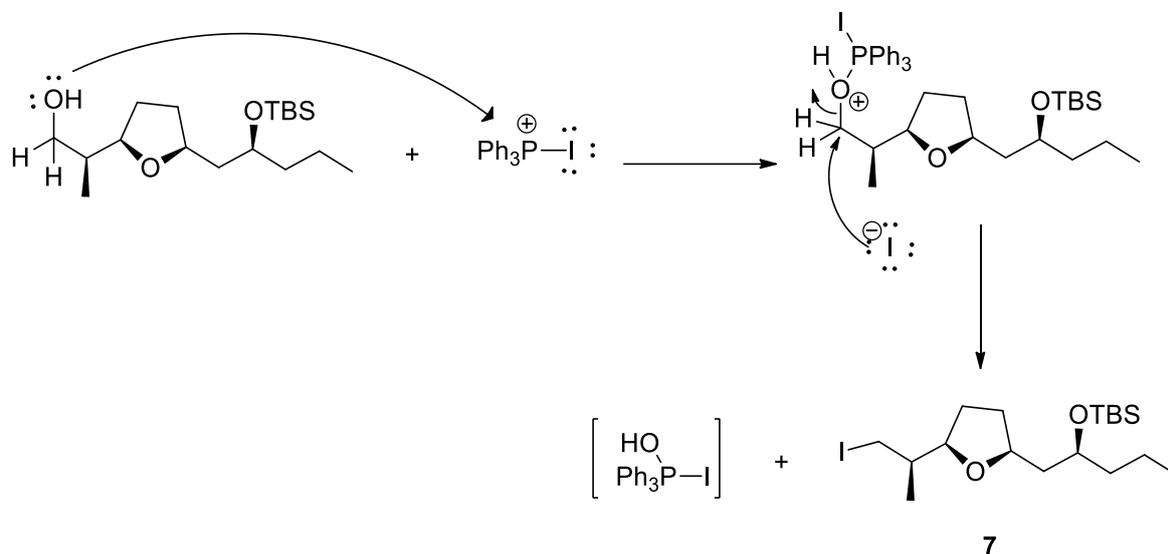
### Etape 03 : Introduction d'un groupement iodure



Dans un premier temps, la phosphine réagit avec le diode :



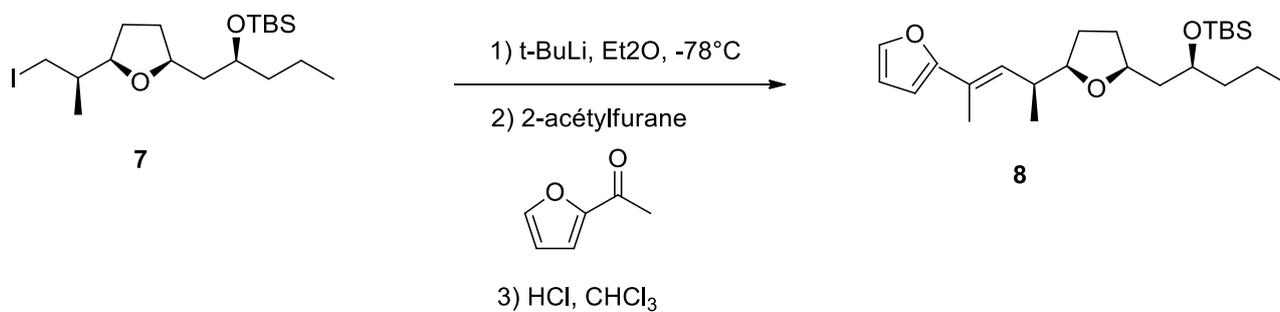
- Substitution de groupement OH par l'ion iodure



✓ La Synthèse du composé 8 :

Un échange halogène-lithium du composé **7** conduit à la formation d'un organolithien intermédiaire sur lequel est additionné le 2-acétylfurane, ce qui donne un mélange de deux diastéréoisomères d'alcools tertiaires.

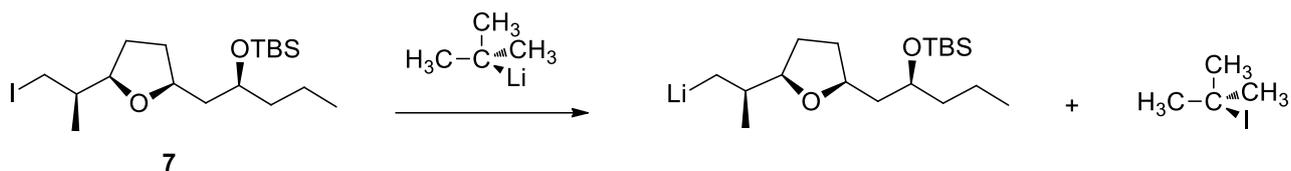
Un traitement de ce dernier avec des quantités catalytiques de chlorure d'hydrogène concentré conduit à la formation de l'oléfine **8** de configuration *E* avec une diastéréosélectivité complète.



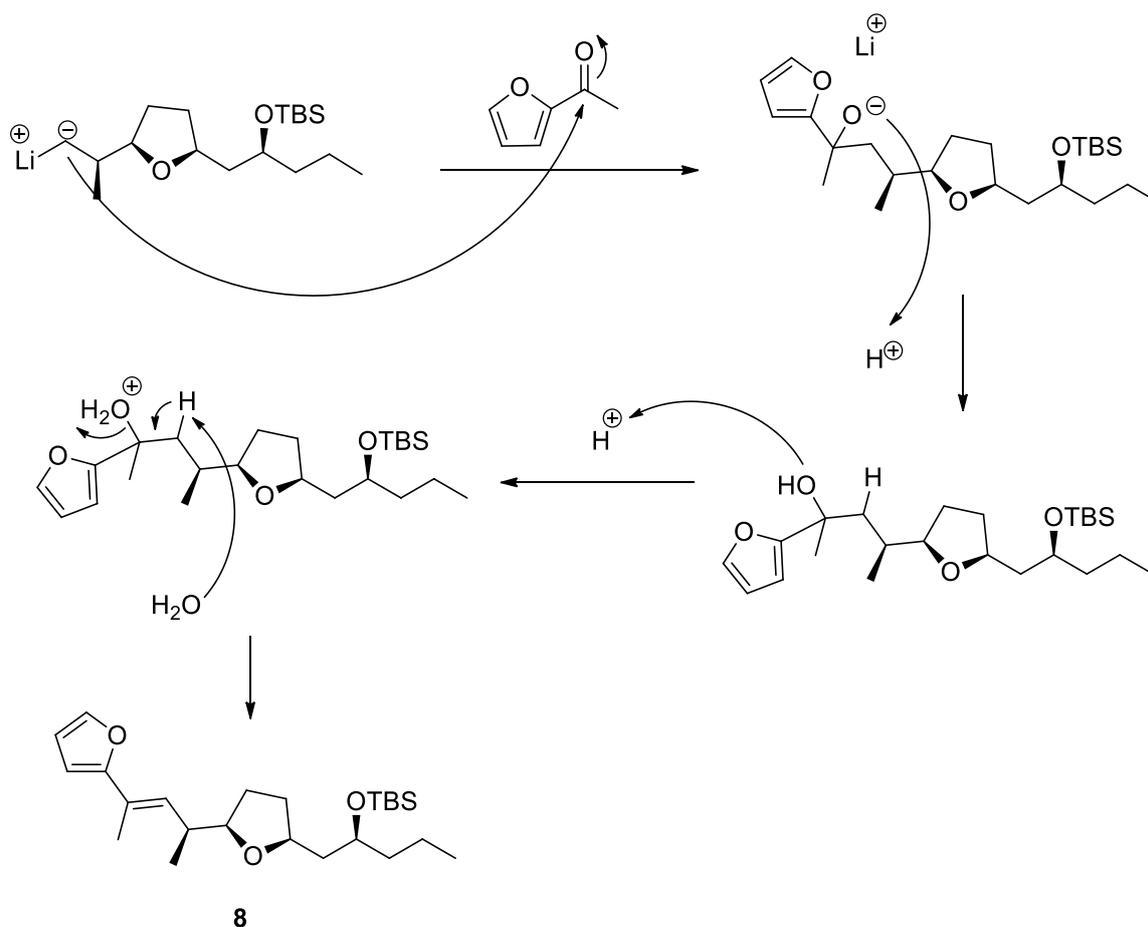
Le mécanisme :

**Étape 01:** Echange iode-lithium (halogène-métal)

Cette réaction est réalisée en présence du tert-butyllithium, et l'iode du composé **7** est remplacé par le lithium du tert-butyllithium.

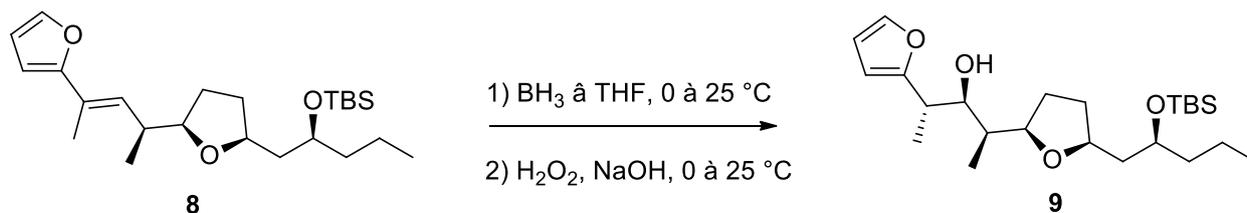


**Étape 02 :** Addition du 2-acétylfurane sur l'organolithien suivie d'une crotonisation



✓ Synthèse du composé 9 :

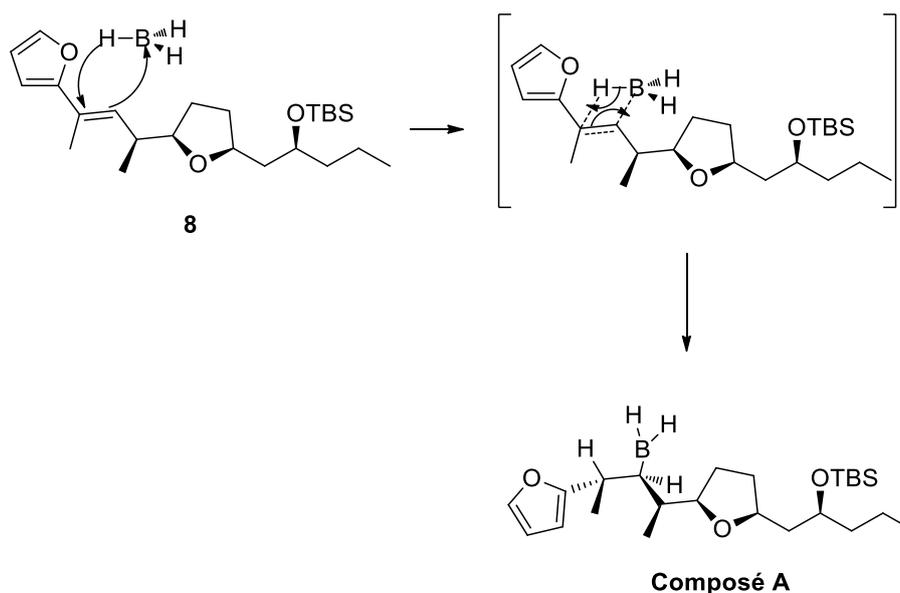
L'hydroboration du composé **8** en présence de  $\text{BH}_3$  dans le THF suivie d'une oxydation standard avec  $\text{H}_2\text{O}_2$  conduit au composé **9** avec un rendement de 65% <sup>(8)</sup>.



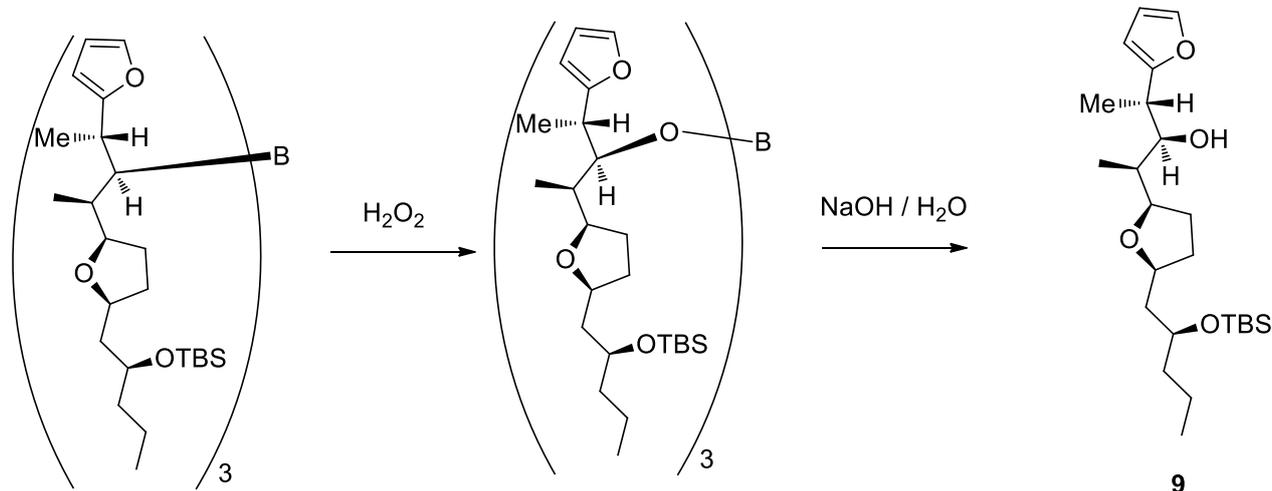
Le mécanisme :

**Etape1** : Addition du borane sur la double liaison <sup>(25,26)</sup>

C'est une réaction concertée avec formation et rupture de plusieurs liaisons simultanément. On peut visualiser l'étape intermédiaire en présentant un hypothétique état de transition de la façon suivante :



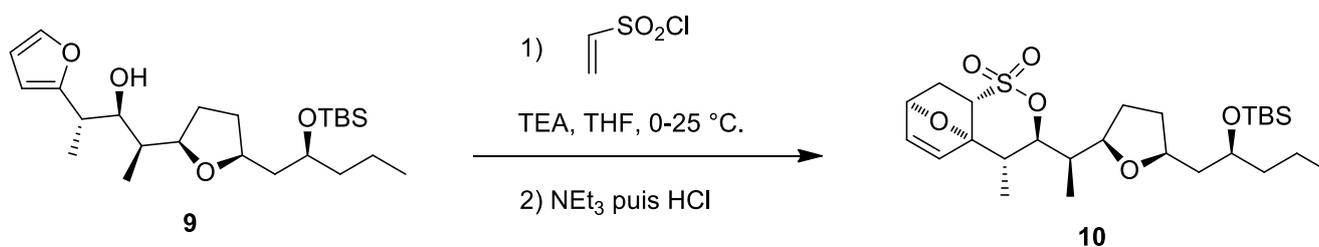
Le borane va s'approcher de la double liaison à l'inverse de la règle de Markovnikov (c'est-à-dire le bore va se lier au carbone le moins substitué). Les électrons  $\pi$  attaquent l'orbitale vide de l'atome de bore et une liaison carbone-bore sera formée. Dans ce cas de figure, les électrons  $\pi$  vont bouger vers la liaison C-B le temps que cette dernière se forme, et la densité d'électrons sur l'autre carbone va diminuer et va donc acquérir une charge partielle positive. Cela entraîne un transfert de proton (H de borane) vers ce carbone et les électrons de la liaison B-H vont bouger vers la liaison C-H. Ce processus se répète trois fois de telle sorte que les trois hydrogènes du borane soient remplacés par des groupements alkyles issus des alcènes :



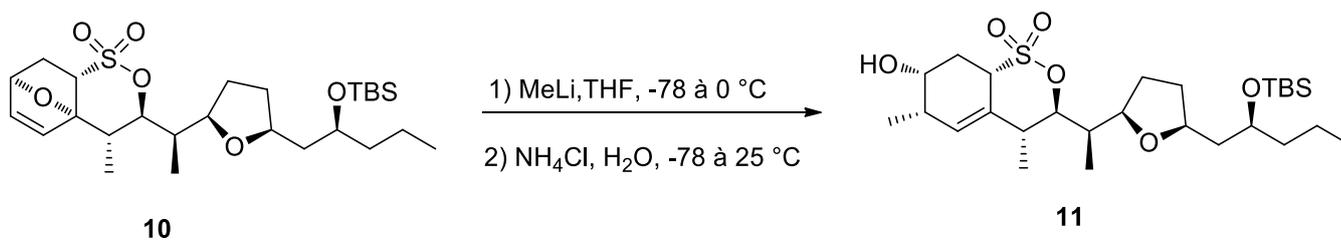
La dernière étape de cette réaction (oxydation) est présentée en annexe.

✓ Synthèse du composé 10 :

Le composé **10** est obtenu à partir du composé **9** selon la même réaction que la formation du composé **2** à partir du composé **1** (Cycloaddition de Diels-Alder suivie d'une estérification).

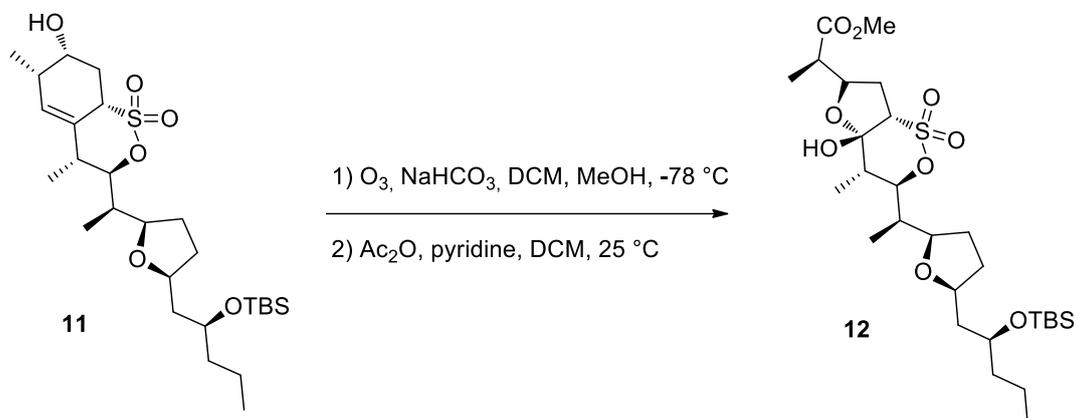
✓ La synthèse du composé 11 :

Le composé **11** est obtenu à partir du composé **10** selon la même réaction que la formation du composé **3** à partir du composé **2** (Addition du groupement méthyle sur la double liaison du cycle à six chaînons).

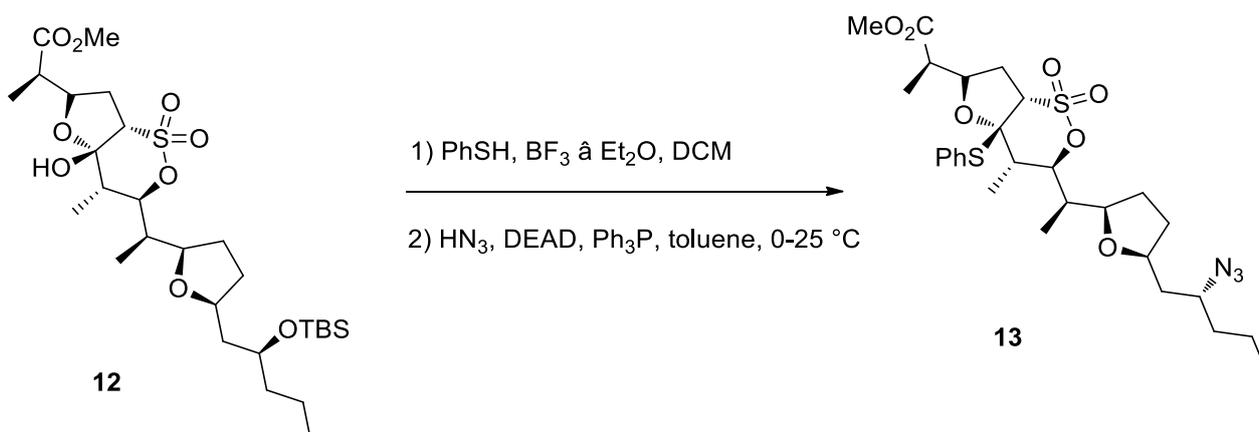


✓ La synthèse du composé 12 :

L'ozonolyse du composé **11** suivie d'une étape d'estérification sont réalisées selon les mêmes mécanismes que la formation du composé **4** à partir du composé **3**.

✓ Synthèse du composé 13 :

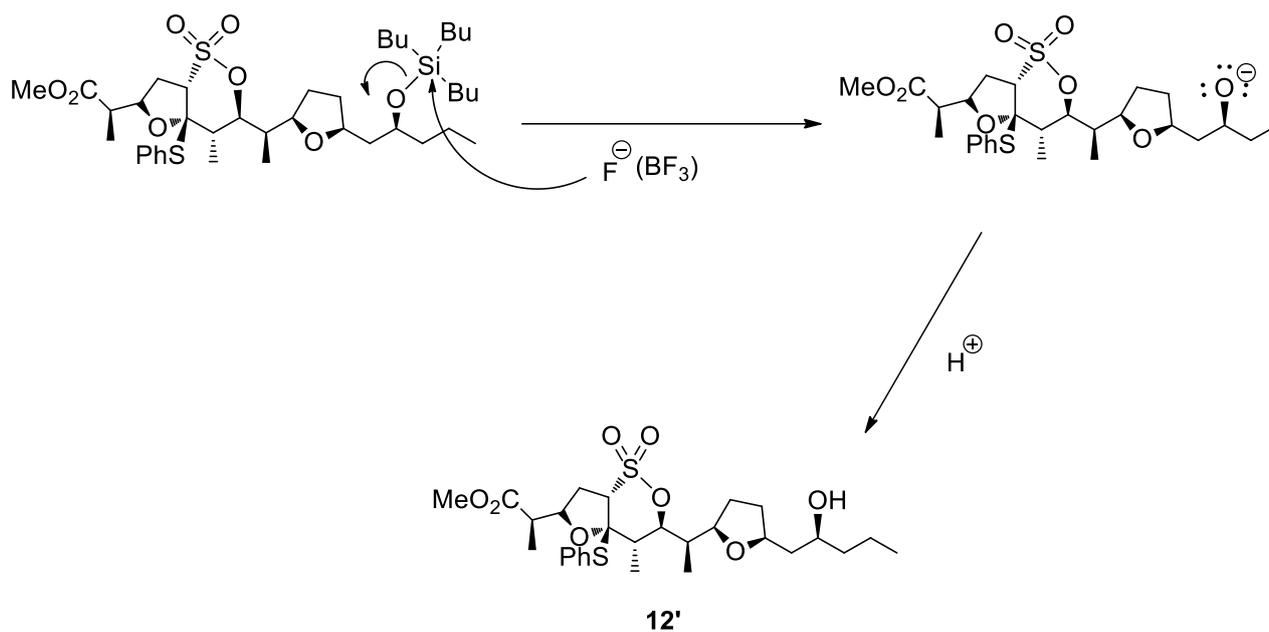
Traitement du composé **12** avec du thiophénol en présence de trifluoroborane permet de remplacer le groupement OH par un groupement SPh, ainsi que la déprotection de l'alcool protégé en éther silylé (TBS). Cet alcool est ensuite remplacé par un groupement azoture via une réaction de substitution nucléophile d'ordre 2 d'où l'inversion de configuration de ce carbone.



Le Mécanisme :

**Etape 01 :** La désilylation

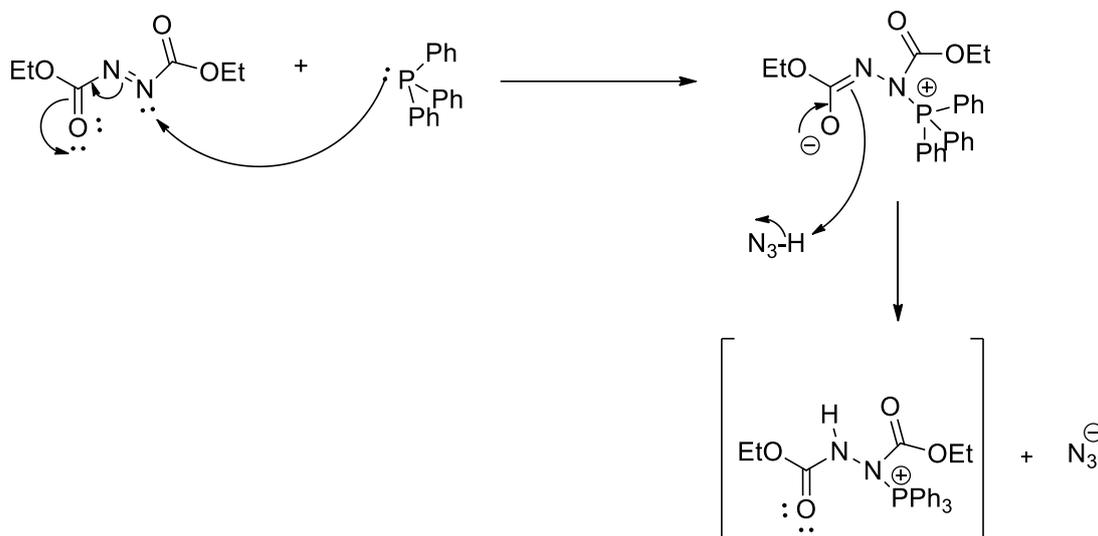
C'est le processus inverse de la silylation et le groupe silyle est remplacé par un proton. La source d'ions fluorures ( $F^-$ ) est le trifluoroborane ( $BF_3$ ).



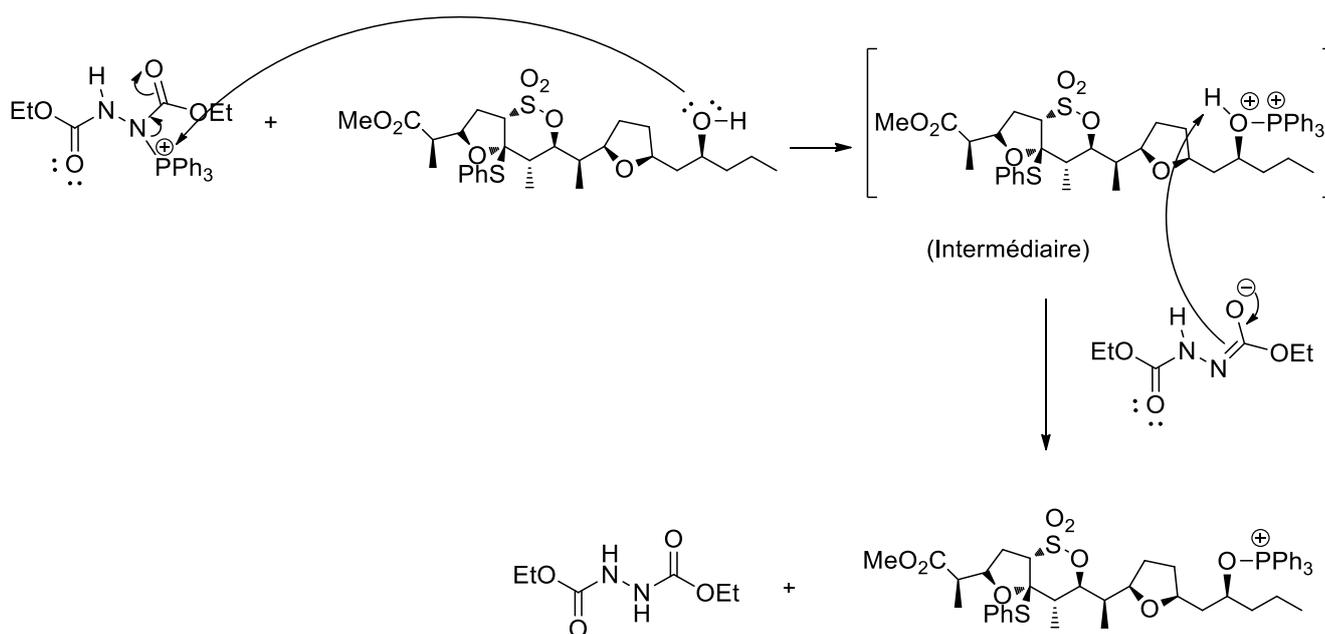
**Etape 02 :** La réaction de Mitsunobu <sup>(27)</sup>

Dans cette étape le groupement OH (alcool) est remplacé un groupement nucléophile (N<sub>3</sub>). Le mécanisme se décompose en trois :

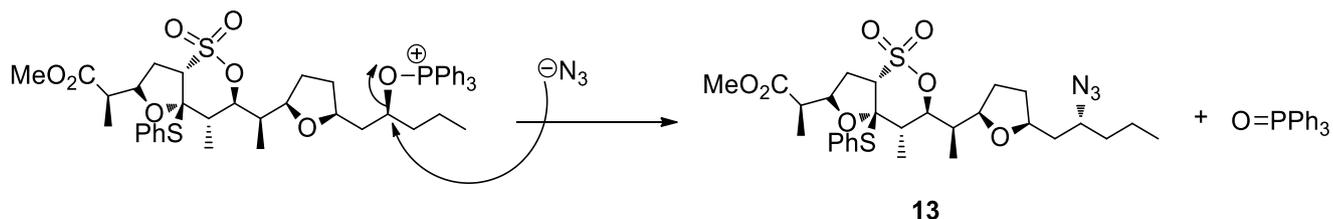
- Lors de la première étape, la triphénylphosphine (TPP) réagit rapidement avec le diéthylazodicarboxylate (DEAD) pour former un induit P-N zwitterionique appelé la « Bétaine de Mitsunobu ». Ce dernier se protonne en présence d'acide azoïque ( $\text{HN}_3$ ) pour former un sel de phosphonium.



- La deuxième étape correspond à l'activation de l'alcool par un transfert du groupement phosphine vers ce dernier pour former un sel d'oxyphosphonium.

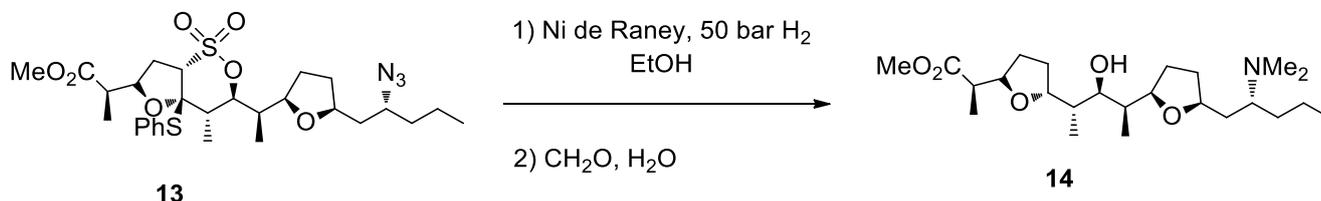


- Dans la dernière étape, le nucléophile déprotonné réagit avec le sel d'oxyphosphonium dans une réaction  $S_N2$  pour conduire au produit de stéréochimie inverse et libération d'oxyde de triphénylphosphine.



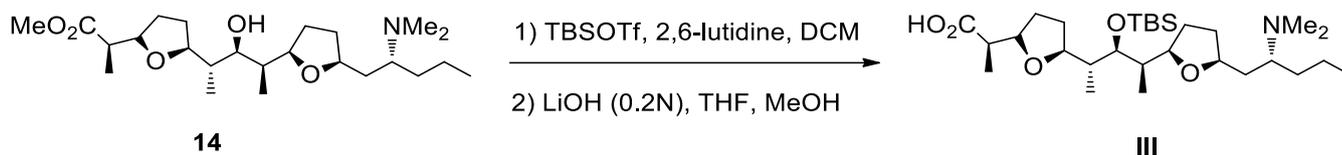
✓ Synthèse du composé **14** :

Dans un premier temps, il y a trois réductions simultanées en présence de  $H_2$  avec le Nickel de Raney (réduction de l'azoture en amine primaire, réduction du thiophénol et l'hydrodésulfuration), suivi de la double alkylation (méthylation) de l'intermédiaire amine primaire pour donner le composé **14** <sup>(25,26)</sup>.



✓ Synthèse de l'intermédiaire **III** :

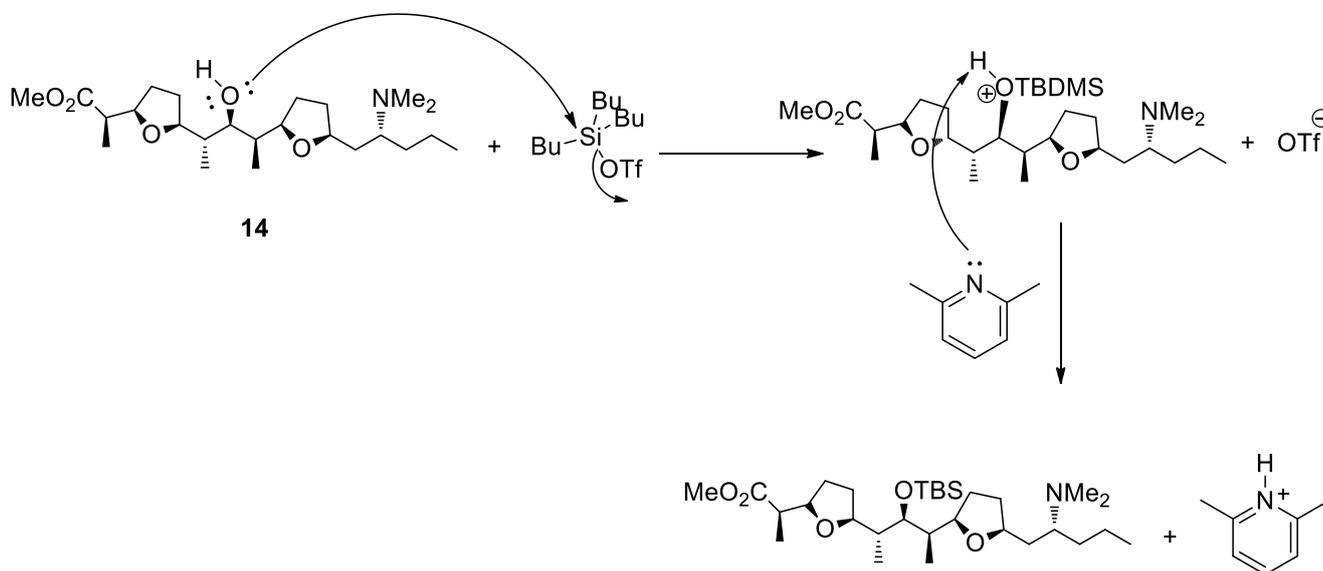
La protection du groupement OH en utilisant TBSOTf suivie d'une légère saponification donne le composé **III** (fragment C1-C18) avec rendement de 73% <sup>(8)</sup>.



Le mécanisme :

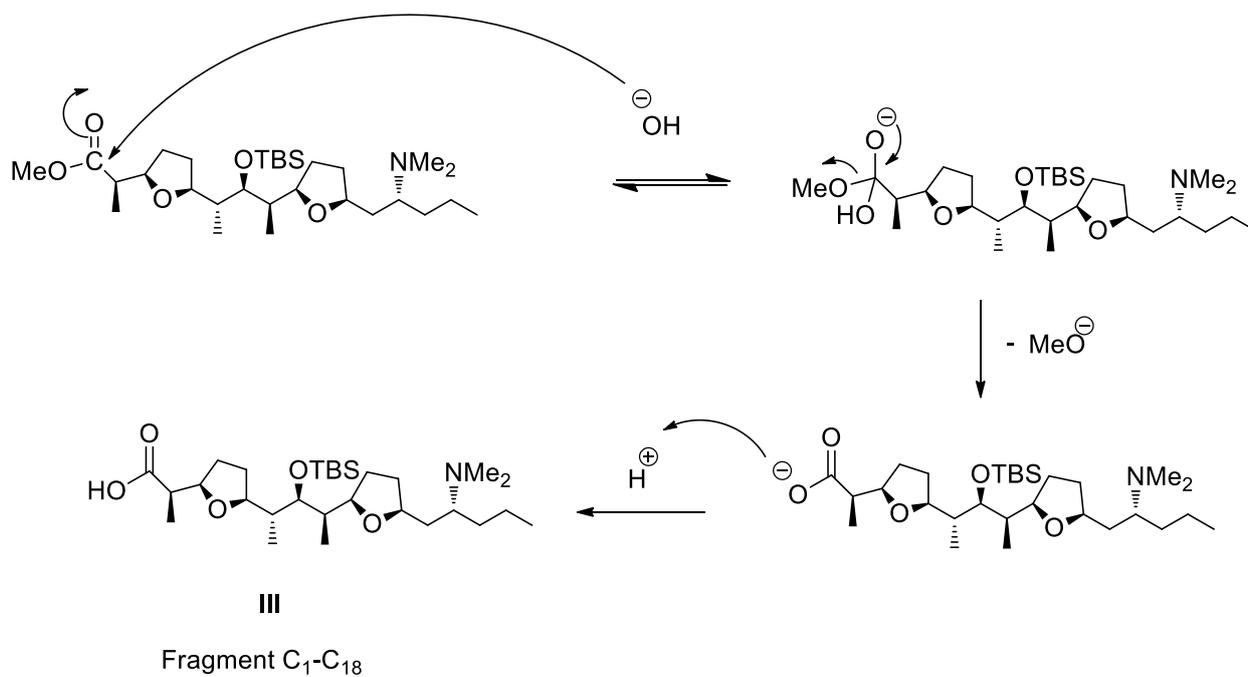
**Etape 01** : La silylation

TBSOTf est un agent de silylation très puissant capable de protéger les alcools et la base utilisée est habituellement la 2,6-lutidine et le solvant est le DCM.



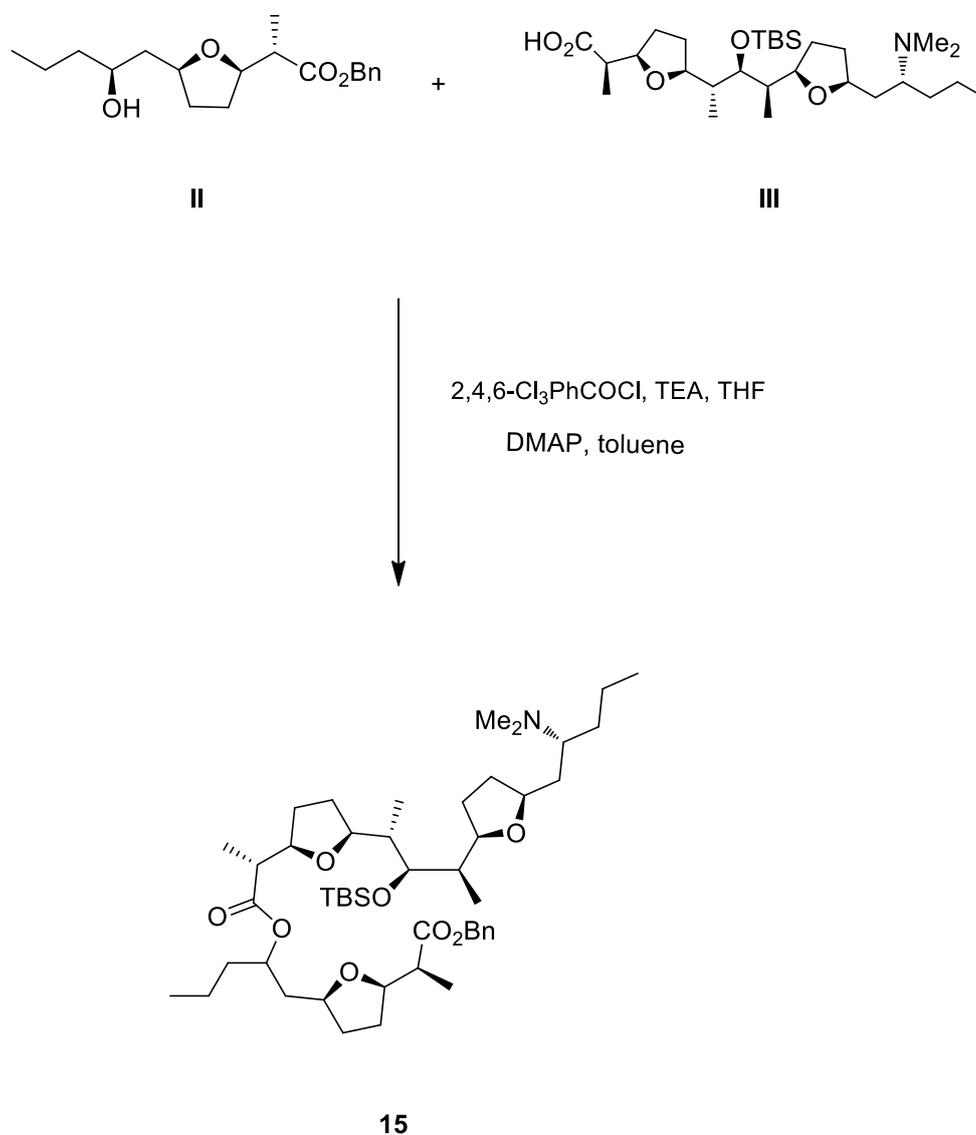
**Etape 02** : Saponification <sup>(25,26)</sup>

Cette réaction permet de transformer la fonction ester en ion carboxylate, puis après acidification du milieu, la forme acide carboxylique est retrouvée (composé **III**).



IV. Couplage des deux intermédiaires II et III✓ Synthèse du composé **15** :

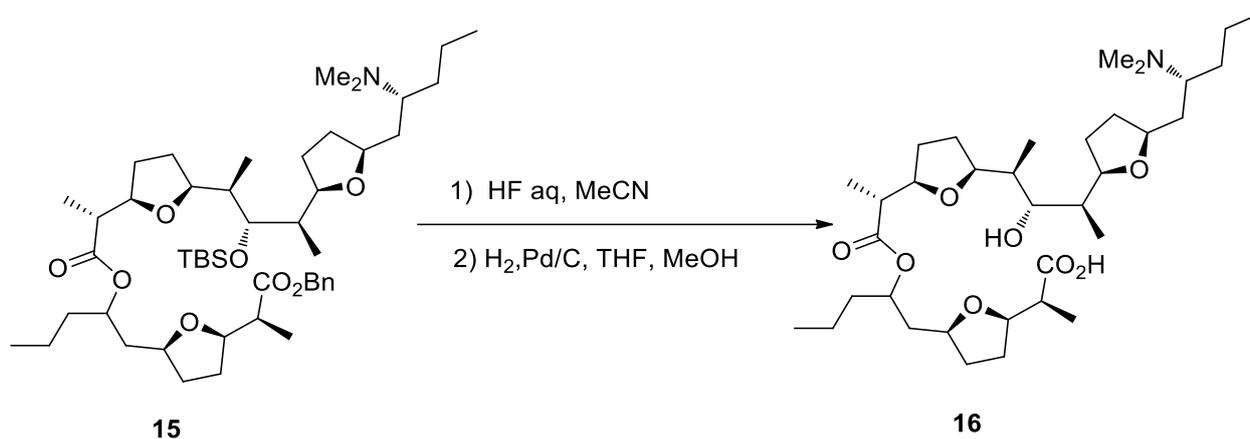
Le couplage des deux fragments **II** et **III** est effectuée selon une estérification de Yamaguchi intermoléculaire entre l'alcool non protégé du composé **II** avec la fonction acide carboxylique du composé **III** <sup>(25,26)</sup>. Le composé **15** est alors obtenu avec un bon rendement de 88% <sup>(8)</sup>.



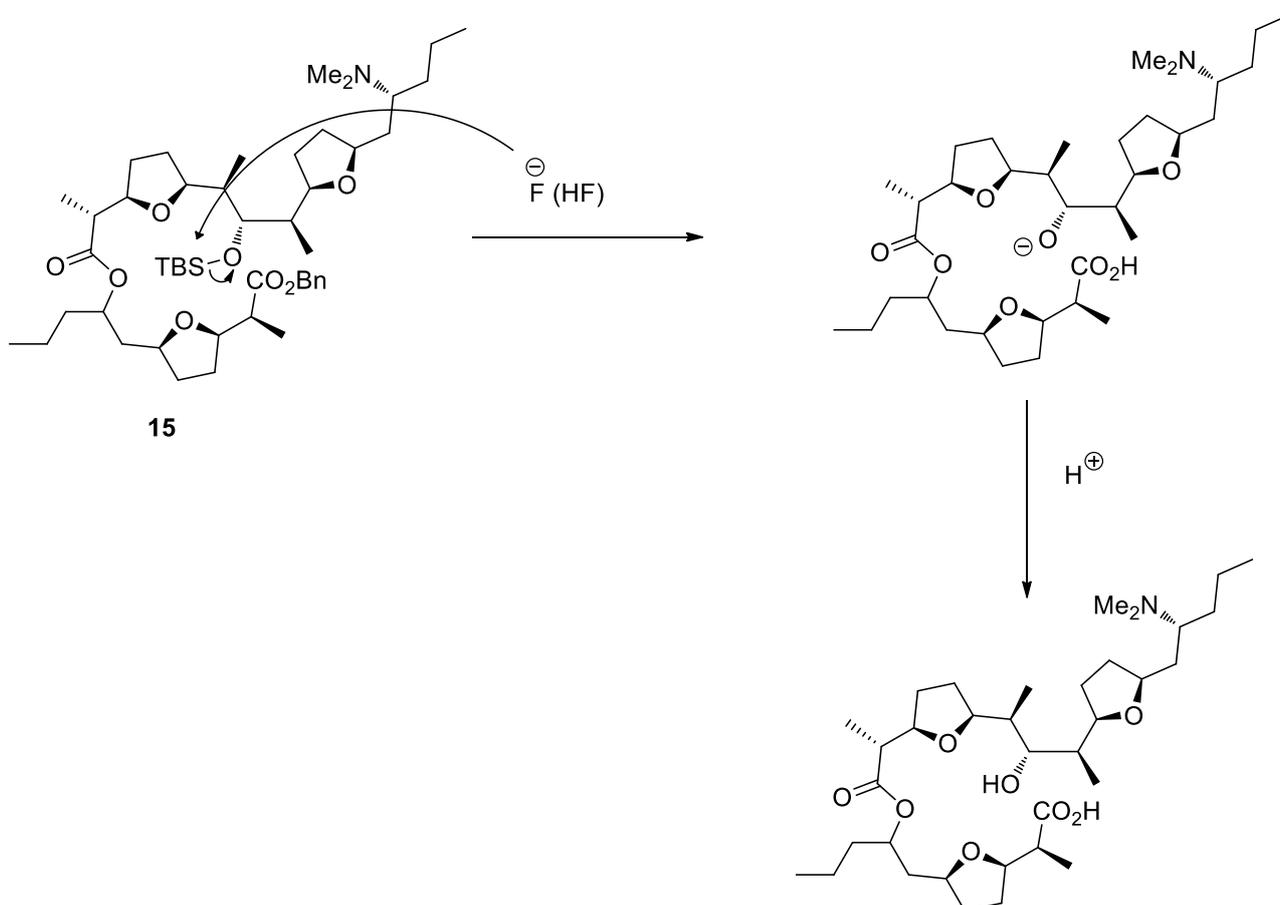
Le mécanisme de Yamaguchi est déjà présenté dans la synthèse du composé **6** précédemment.

✓ Synthèse du composé 16 :

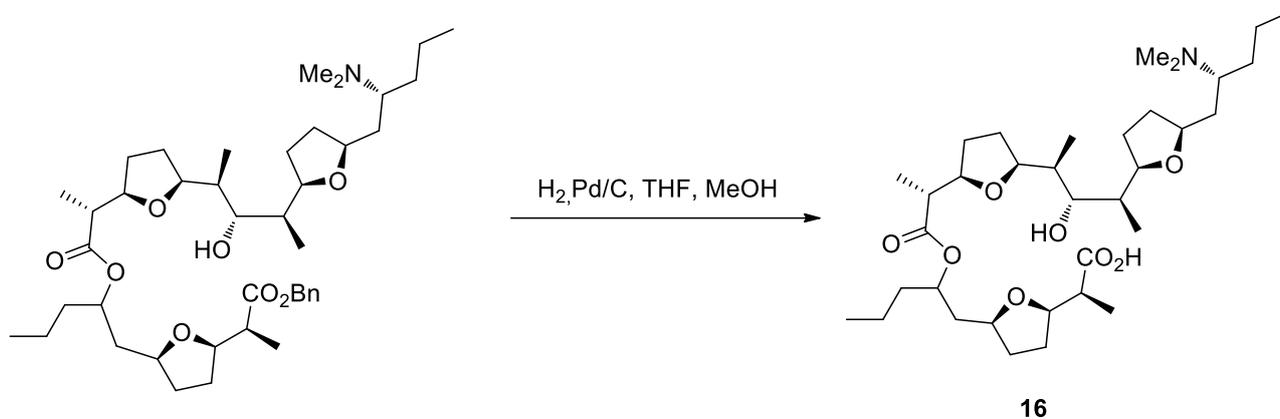
Cette étape commence par la déprotection de l'alcool (protégé en éther silylé), suivie d'une hydrogénation<sup>(25,26)</sup> dé-estérification de l'ester benzylique pour donner le composé **16** avec un rendement de 93%<sup>(8)</sup>.



Le mécanisme :

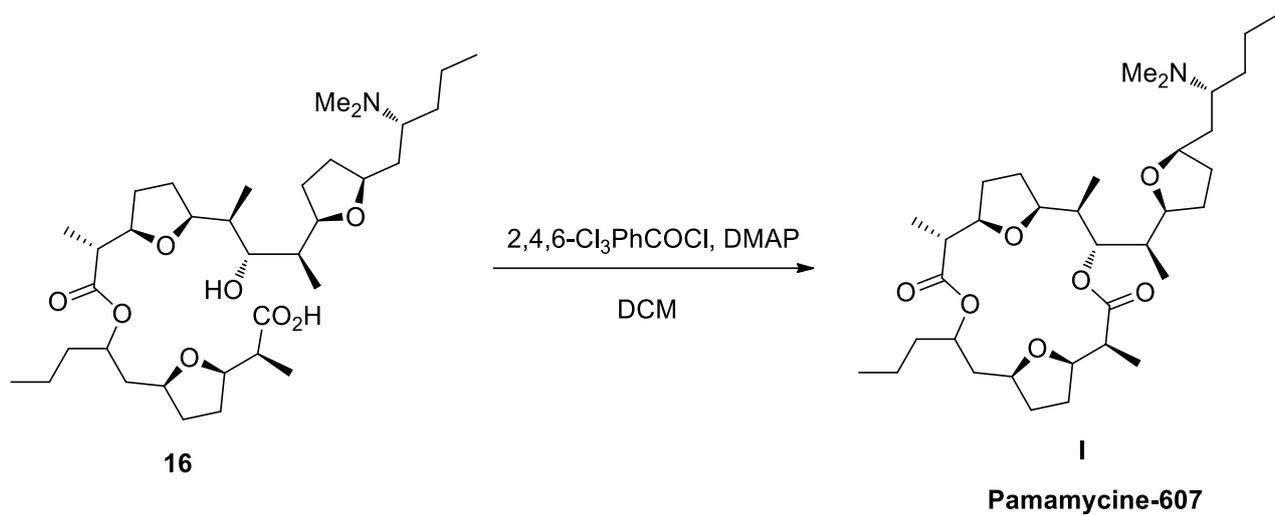
**Etape 01** : La déprotection de l'alcool

**Etape02 :** Le mécanisme de cette étape n'est pas bien défini.



✓ Synthèse du composé I (Pamamycine-607) :

Cette dernière étape est une cyclisation de Yamaguchi du produit **16** à température ambiante en présence de DMAP. Le produit obtenu est alors la Pamamycine-607 (composé **I**).



**Conclusion :**

Dans ce chapitre, nous avons présenté toutes les étapes de synthèse divulguée en 2001 par Peter Metz. Cette synthèse est la toute première synthèse de Pamamycine-607.

La stratégie de synthèse est basée sur la préparation de deux intermédiaires C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> (**III**) et C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub> (**II**). Le couplage de ces deux fragments donne la molécule de Pamamycine-607 (**I**).

Cette méthode présente l'avantage de synthétiser les deux intermédiaires **II** et **III** à partir d'un intermédiaire commun (composé **5**), ce qui diminue le nombre d'étapes total.

Le rendement total de cette synthèse après dix neuf étapes est de 0,071%.

## Références bibliographiques

- (1) G. Hanquet, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 119, 7216-7219.
- (2) G. Solladie, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2737-2740.
- (3) E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14655-14662.
- (4) D. Walkup, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3090-3094.
- (5) G. Hanquet, S. Lannersc, *Chimia*, **2016**, 70, 20-28.
- (6) S. Ho Kang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 11392-11395.
- (7) A. McCann, M. Pogell, *J. Antibiot.*, 1979, 32, 673-678.
- (8) E. Lee, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 4348-4378.
- (9) M. Natsume, S. Kondo, S. Marumo, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, **1989**, 1911-1913.
- (10) M. Hashimoto, H. Katsura, R. Kato, H. Kawaide, M. Natsume, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2011**, 1722-1726.
- (11) A. McCann, A. Pogell, *Tetrahedron Lett.*, **2000**; 41, 1721-1724.
- (12) E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 124, 14655-14662.
- (13) P. Perlmutter, *Tetraherdon Lett.*, **2006**, 62, 2857-2867.
- (14) M. Pogell, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 100, 344-350.
- (15) U. Grafe, *J. Antibiot.*, **1998**, 51, 1040-1046.
- (16) R. Block, G. Mandville, *Tetraherdon: Asymmetry*, **1977**, 8, 3653-3673.
- (17) D. Walkup, G. Parck, *Tetraherdon Lett.*, **1988**, 29, 5505-5508.
- (18) S. Kondo, K. Yasuri, M. Natsume, M. Kayama, S. Marumo, *J. Antibiot.*, **1988**, 41, 1196-1204.
- (19) D. Wolkup, *Tetraherdon Lett.*, **1995**, 36, 3091-3094.
- (20) H. Bensmann, P. Metz, *Tetraherdon Lett.*, **2001**, 42, 5377-5380.
- (21) P. Metz, H. Bernsmann, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1999**, 153-154.
- (22) P. Metz, *Tetraherdon Lett.*, **2000**, 41, 7629-7633.
- (23) P. Metz, R. Frohlich, *Tetraherdon Lett.*, **2000**, 41, 1721-1724.
- (24) P. Metz, M. Gruner, *Tetraherdon Lett.*, **2001**, 42, 7801-7804.
- (25) Livre : P. Frajman, PC.PC\*, Chimie Organique et Polymères, 547/FRA.
- (26) Livre : C. Sundberg, Chimie Organique Avancée, 547.1/SUN/T.2.
- (27) Livre : D. Hughes, New Journal for Organic Synthesis, **1996**, 28, 127-164.

# **Conclusion générale**

Dans le premier chapitre, nous avons présenté une partie bibliographique concernant des notions générales nécessaires sur les Pamamycines en général et la Pamamycine-607 en particulier : définitions générales, origine, étude structurale ainsi que les propriétés et les applications. On a conclu ce chapitre par citer quelques voies de synthèse de Pamamycine-607 et la rétrosynthèse de la toute première synthèse (synthèse de Peter Metz).

Dans le deuxième chapitre, nous avons focalisé sur le cœur de ce sujet où nous avons présenté en détails toutes les étapes de cette première synthèse et les mécanismes ont été détaillés dans certaines étapes.

Ce qu'on a constaté est que 90% des mécanismes utilisés sont simples à décrire, faciles à détailler et 10% des mécanismes sont difficiles à trouver comme le Nickel de Raney.

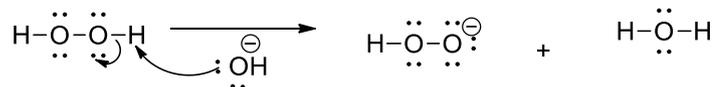
Les rendements de toutes les étapes ont été communiqués dans les publications, ce qui nous a permis de calculer le rendement total de cette synthèse.

# **Annexe**

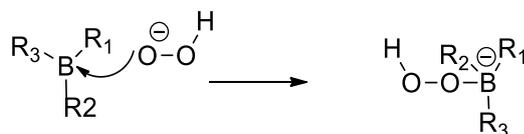
## Formation du composé 9 : Oxydation

Cette réaction s'effectue en cinq étapes :

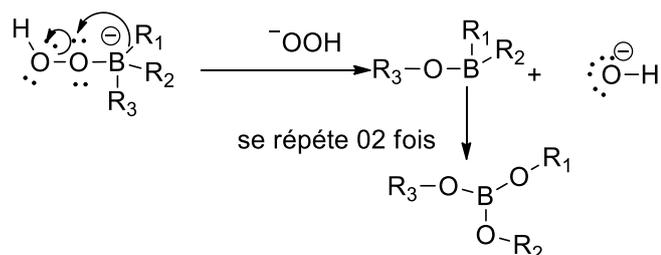
- L'ion hydroxyde est une base forte et va prendre un proton du peroxyde d'hydrogène comme suit :



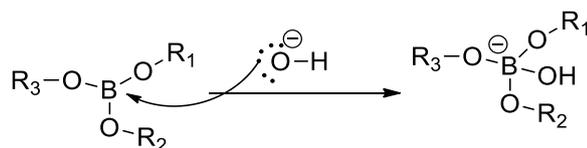
- Le  $\text{HOO}^-$  fonctionne comme nucléophile et attaque l'orbitale vide de borane :



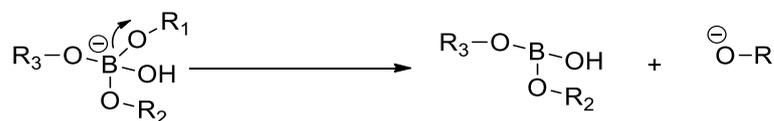
- La migration du groupe alkyle R vers l'oxygène



- $\text{OH}^-$  se comporte comme un nucléophile et attaque l'atome de bore



- Les électrons de liaison  $\text{BOR}_1$  vont se mettre sur l'oxygène, brisant la liaison covalente entre B-O



**Résumé :**

La Pamamycine-607 est un composé naturel produit par une famille de bactérie du genre Streptomyces Alboniger IFO 12738. Elle appartient à la famille des Macrodiolides très connues pour leurs applications dans le domaine biologique. La synthèse de Pamamycine-607 a suscité de grands efforts depuis sa découverte. Cette étude est consacrée à décrire la toute première synthèse publiée en 2001 par le chimiste Peter Metz.

**Mots clés :** Pamamycine, Macrodiolide, Mitsunobu, Yamaguchi.

**Abstract :**

Pamamycin-607 is a natural compound produced by a bacterium family of the genus Streptomyces Alboniger IFO 12738. It belongs to the family of Macrodiolides well known for their applications in the biological field. The synthesis of Pamamycin-607 has caused great efforts since its discovery. This study is devoted to describe the very first synthesis published in 2001 by the chemist Peter Metz.

**Keywords :** Pamamycin, Macrodiolide, Mitsunobu, Yamaguchi.