

Synthèse de l'Ingenol mebutate

Ingenol mebutate (ingenol-3-angelate, PEP005, Picato®) est une substance trouvée dans la sève de la plante *Euphorbia peplus* et est un inducteur de la mort cellulaire. Une formulation pharmaceutique sous forme de gel a été approuvée par la FDA et l'European Medicines Agency (EMA) pour le traitement topique de la kératose actinique.

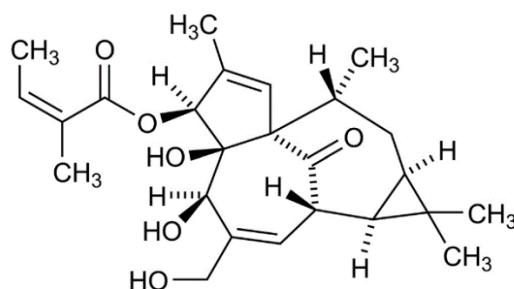
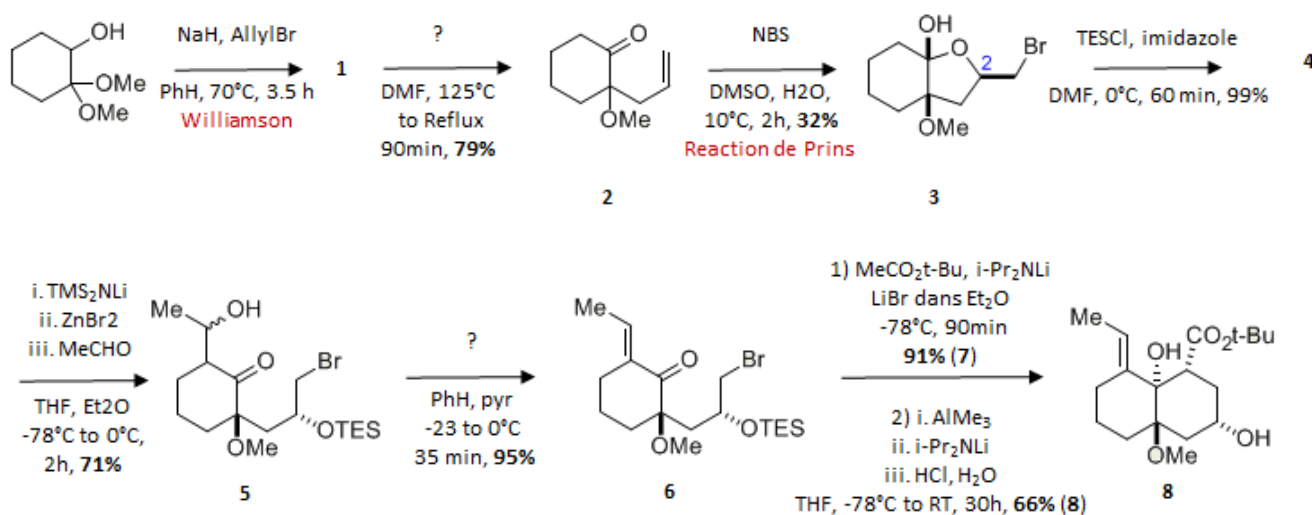
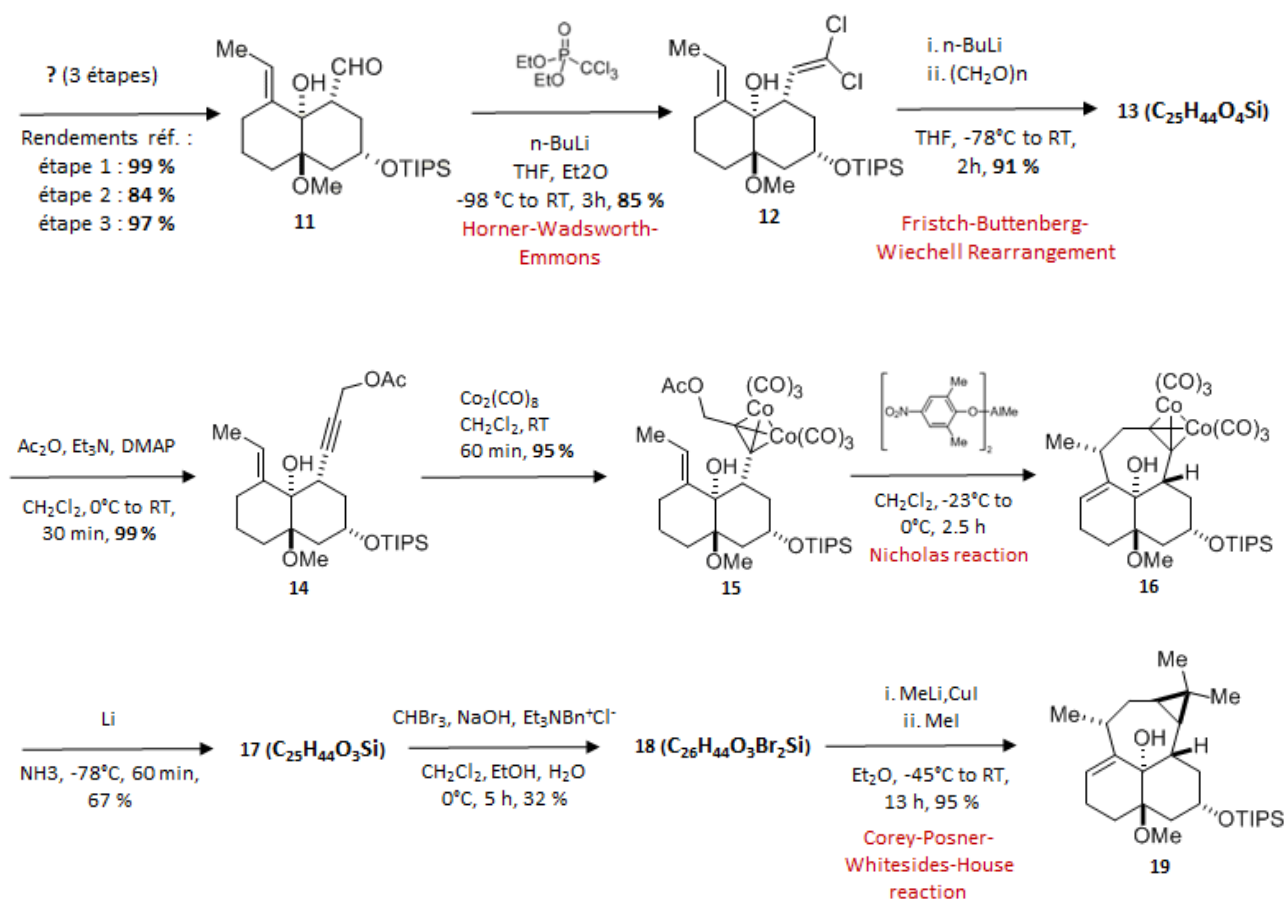


Figure 1. (±)-Ingenol mebutate, $C_{20}H_{28}O_5$

Son mécanisme d'action est double et a été décrit : après action d'estérase, l'Ingenol induit une nécrose rapide des tissus après application topique (non-apoptotique) et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps spécifique médiée par les neutrophiles.¹ L'extraction et la purification de ce composé étant difficiles et pour des questions de rendement, la synthèse totale de ce composé a été envisagée. A ce jour, 3 synthèses totales ont pu être décrites : Jeffrey D. Winkler (2002)², John L. Wood (2004)³ et Isao Kujawima (2003). Nous allons plus particulièrement, dans le cadre de ce SOOC, s'intéresser à la dernière de ces synthèses (voir schéma ci-dessous). La synthèse totale comporte 46 étapes : nous allons étudier la première partie de cette synthèse totale, conduisant au composé 19. La fin de la synthèse sera abordée lors du prochain SOOC.





Nous nous attacherons à répondre aux points ci-après. Les noms des réactions plus compliquées ont été ici affichées en rouge et un fichier support vous sera joint avec les mécanismes Lundi.

1° Trouvez la structure du composé **1**.

2° Trouvez les conditions réactionnelles pour obtenir le composé **2** ainsi que le mécanisme menant à ce dernier. (indice : Il s'agit ici d'un réarrangement déjà abordé lors du **premier SOOC** lors de la synthèse du **d-Nébiivolol**).

3° Le composé **3** est obtenu en suivant un mécanisme similaire à la **Réaction de Prins**. Veuillez décrire le mécanisme réactionnel (un épimère en **2** a pu être isolé et retransformé en produit de départ grâce à un mélange Zn/NH₄⁺Cl⁻).

4° Trouvez la structure du composé **4** ainsi que le mécanisme réactionnel pour l'obtention de celui-ci.

5° Décrire le mécanisme réactionnel d'obtention du composé **5**.

6° Question ouverte : Quelle base utiliseriez-vous pour obtenir le composé **6** ?

7° L'obtention du composé **8** se fait en deux étapes : tout d'abord, l'ester tert-butylique de l'acide acétique (MeCO₂t-Bu) agit en tant que nucléophile pour déplacer le brome par substitution, puis la formation du cycle à 6 est permise en présence de triméthylaluminium et de l'amidure LDA. Décrire les mécanismes de ces deux étapes.

8° Le composé **11** est obtenu en 3 étapes à partir de **8** : proposez votre mode opératoire pour arriver au composé **11**.

9° Décrire le mécanisme de la réaction de **Horner-Wadsworth-Emmons** afin d'obtenir le composé **12** et donner la structure du produit secondaire qui se forme.

10° Le réarrangement de **Fritsch-Buttenberg-Wiechell** permet l'obtention du composé **13** de formule brute $C_{25}H_{45}O_4$: trouvez la structure de ce composé.

11° Trouvez le mécanisme réactionnel de la formation du composé **16**.

12° Trouvez la structure du composé **17** et **18**. Trouvez le mécanisme d'obtention du composé **18** à partir de **17**.

13° La réaction de **Corey-Posner-Whitesides-House** permet l'obtention du composé **19** : proposez un mécanisme.

Question bonus : décrire le mécanisme d'obtention du composé **15**.

Références :

1 : <http://www.jaad.org/article/S0190-9622%2811%2900014-4/abstract>

2 : <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja026600a>

3 : <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja044123l>