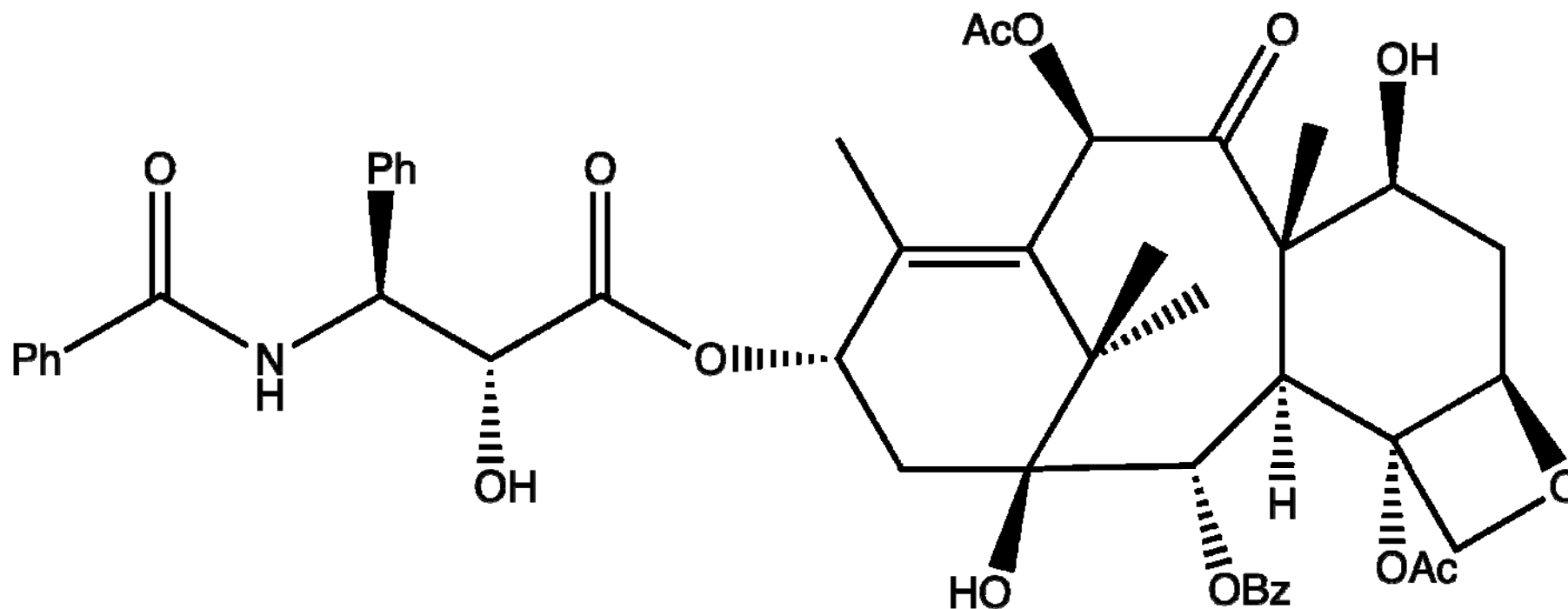


Synthèse totale : Le TAXOL



K. C. Nicolaou (1994)

PRESENTATION

A l'origine, un arbre d'ornement ...

Dont la toxicité est connue depuis l'antiquité !

1962 : le National Cancer Institute (NCI) lance un vaste programme de recherche pour découvrir de nouveaux anti-cancéreux naturels :

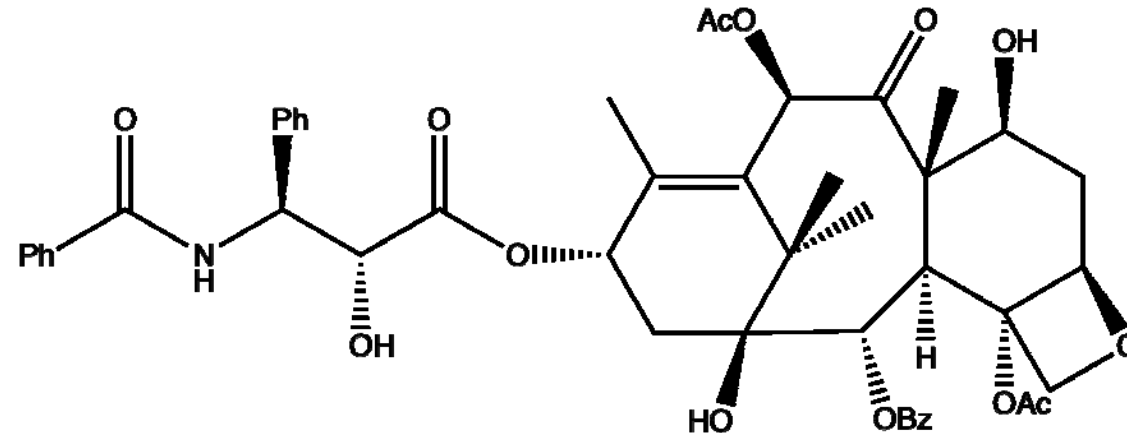


Principe actif : le taxol

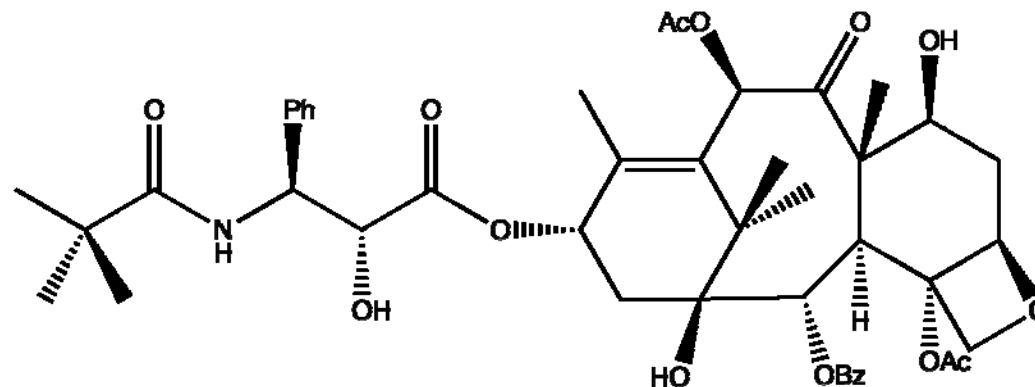
Problème de renouvellement de l'écorce

Deux solutions :

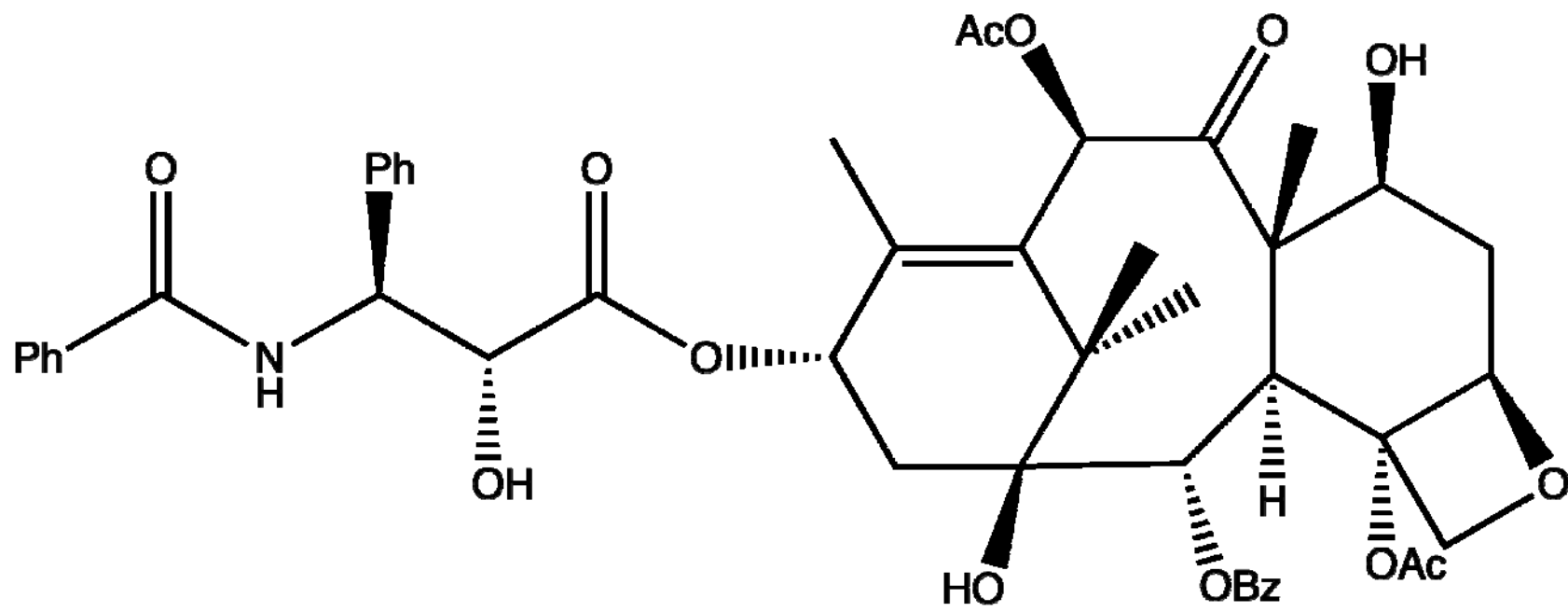
- Hémisynthèse de la molécule de taxol (P. Potier, 1980)
- Synthèse totale du taxol (K. Nicolaou, 1994)



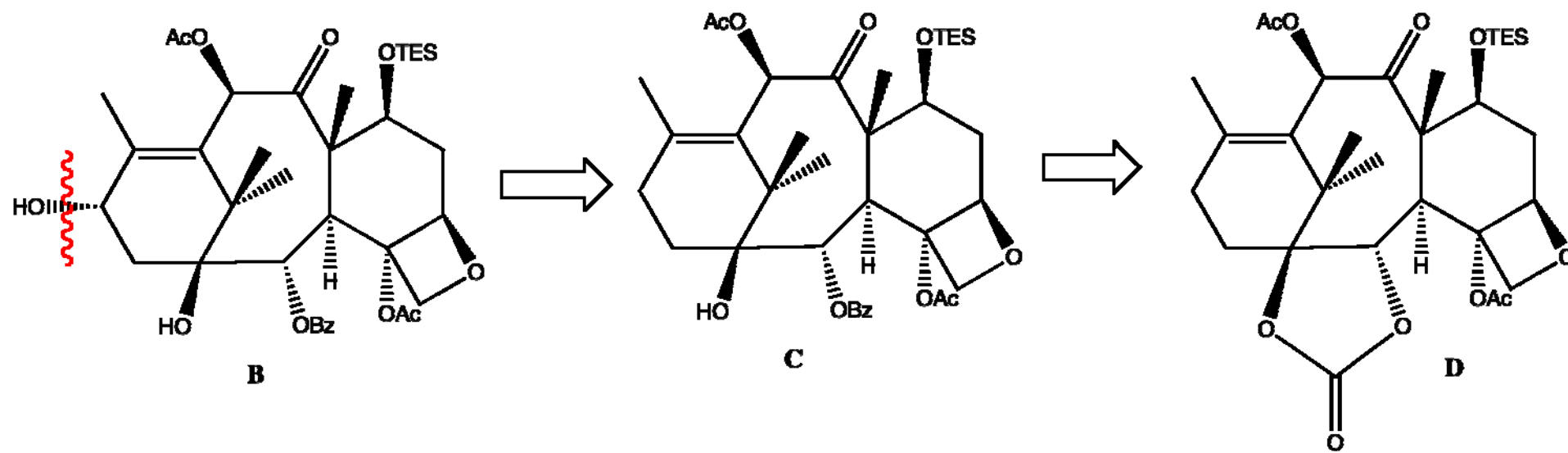
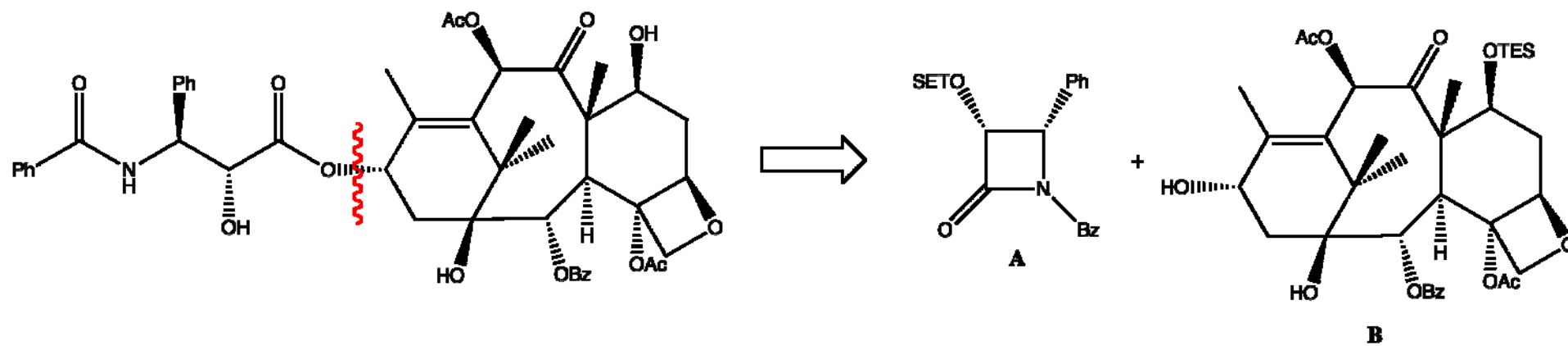
- Le hasard montrera que par hémisynthèse, il est possible de produire une molécule proche du taxol mais deux fois plus active : le taxotère (P. Potier et son équipe de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette)

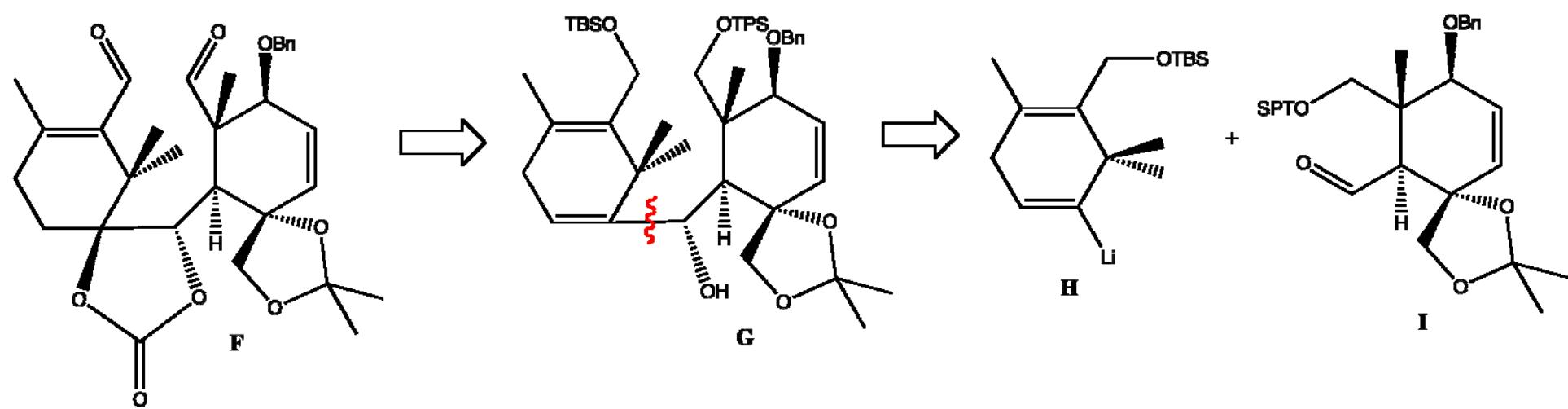
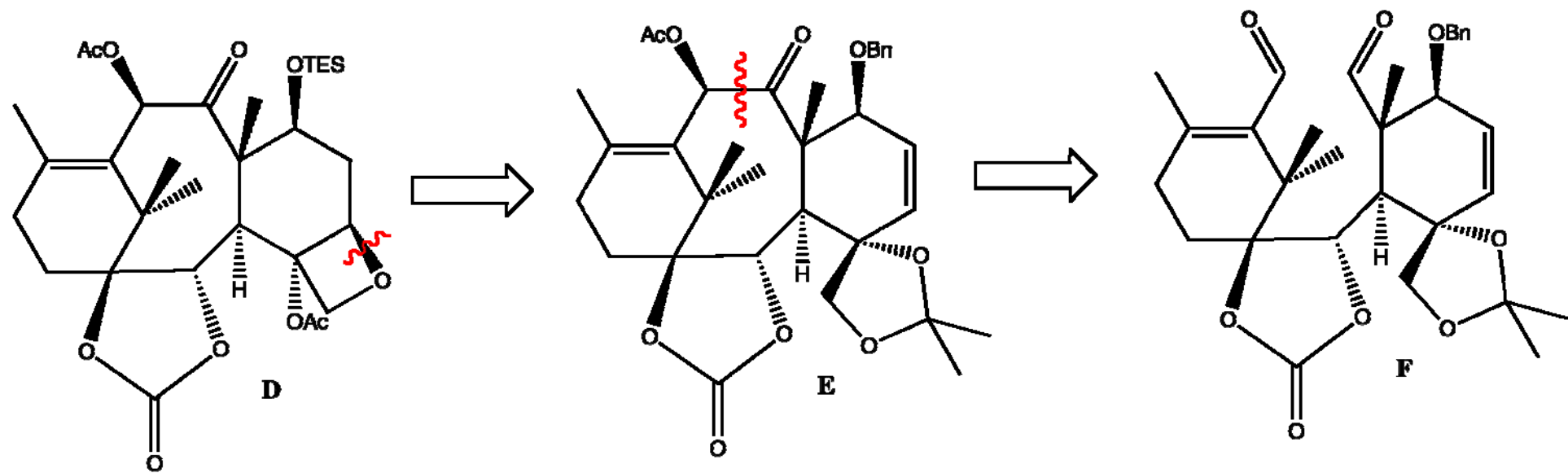


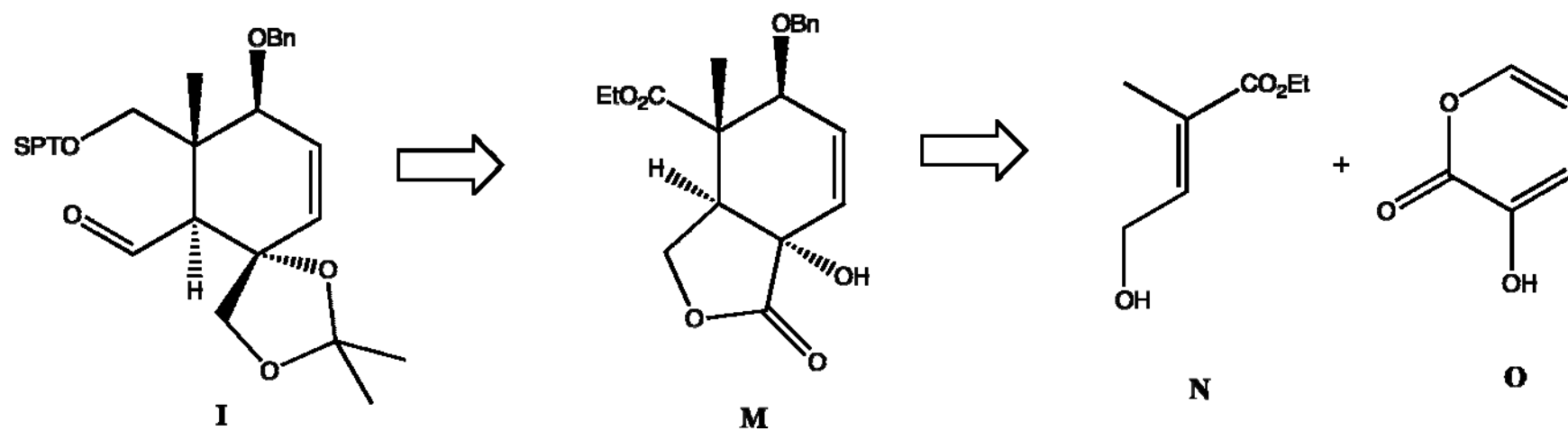
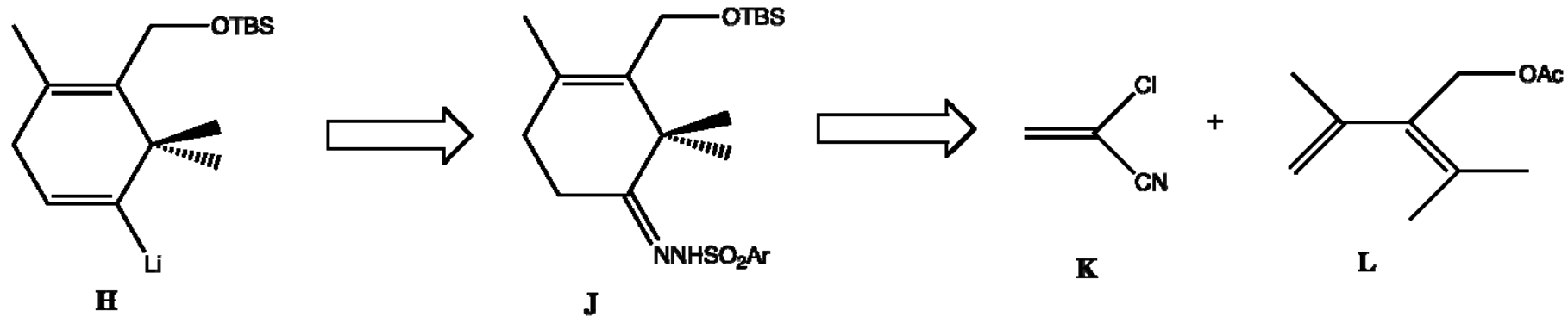
Rétrosynthèse



TAXOL







Travail à effectuer

Travail par groupes : chaque groupe se voit attribuer 5 à 7 étapes de la synthèse qu'il doit commenter et expliquer en complétant les slides :

-Qualifier la **réaction** : acido-basique, oxydation, réduction, addition, substitution, élimination, électrophile, nucléophile, mécanisme radicalaire, concerté, ionique ...

-Si la réaction comporte plusieurs étapes, préciser la nature de l'**intermédiaire** réactionnel formé ;

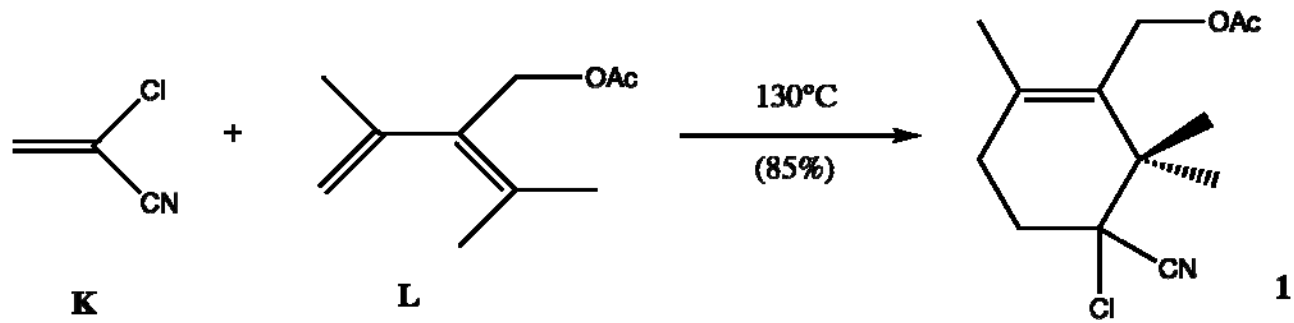
-Donner le **nom de la réaction** et son **intérêt** ;

-Donner éventuellement le nom d'un **autre réactif** envisageable ;

-Discuter la **stéréochimie** de la réaction ;

-A la fin de sa séquence, chaque groupe calculera le **rendement global** des étapes qui lui ont été confiées.

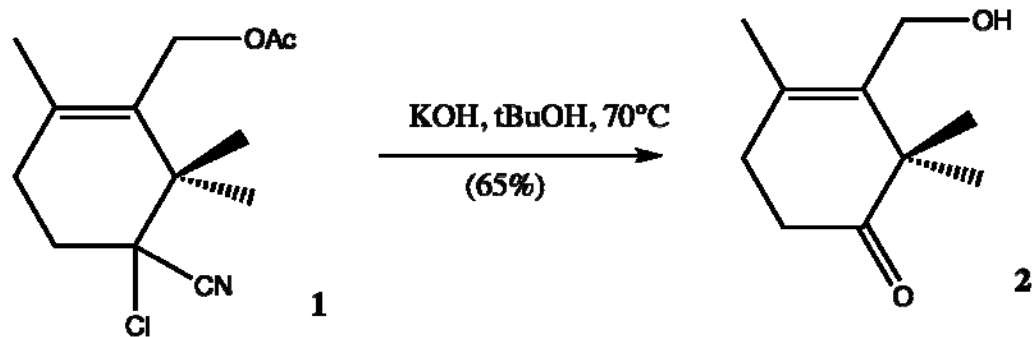
Groupe 1



Réaction :

Nom et intérêt de la réaction :

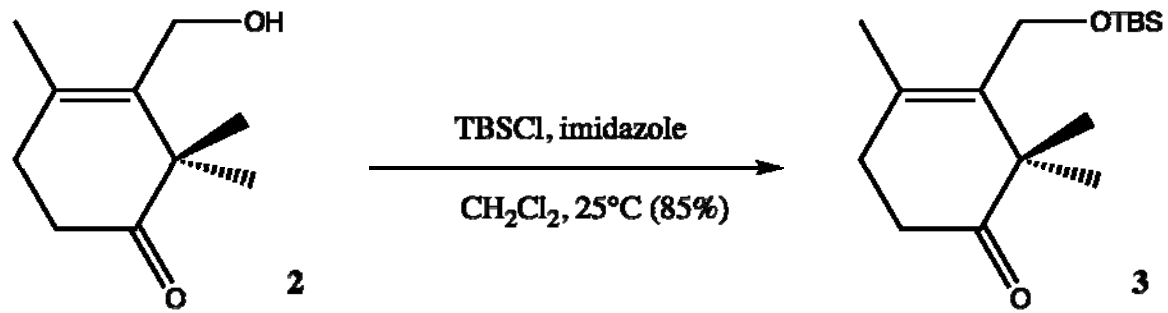
Stéréochimie :



Réaction :

Nom et intérêt de la réaction :

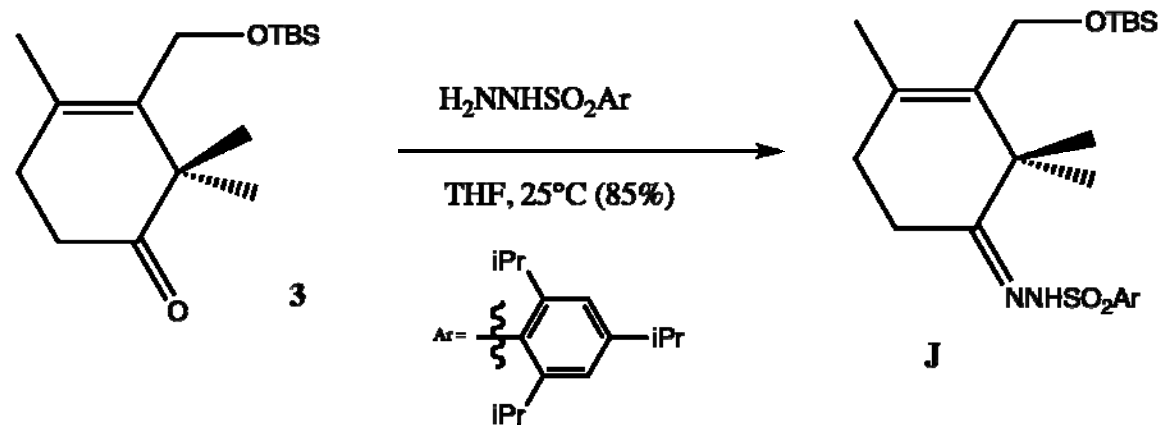
Stéréochimie :



Réaction :

Nom et intérêt de la réaction :

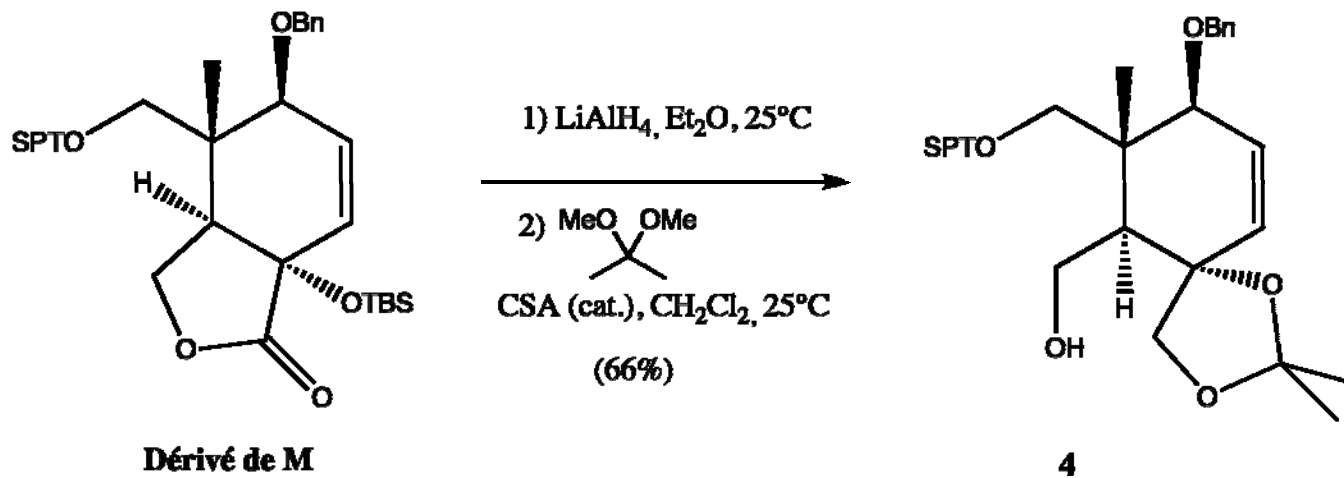
Stéréochimie :



Réaction :

Type de molécule formée :

Groupe 2



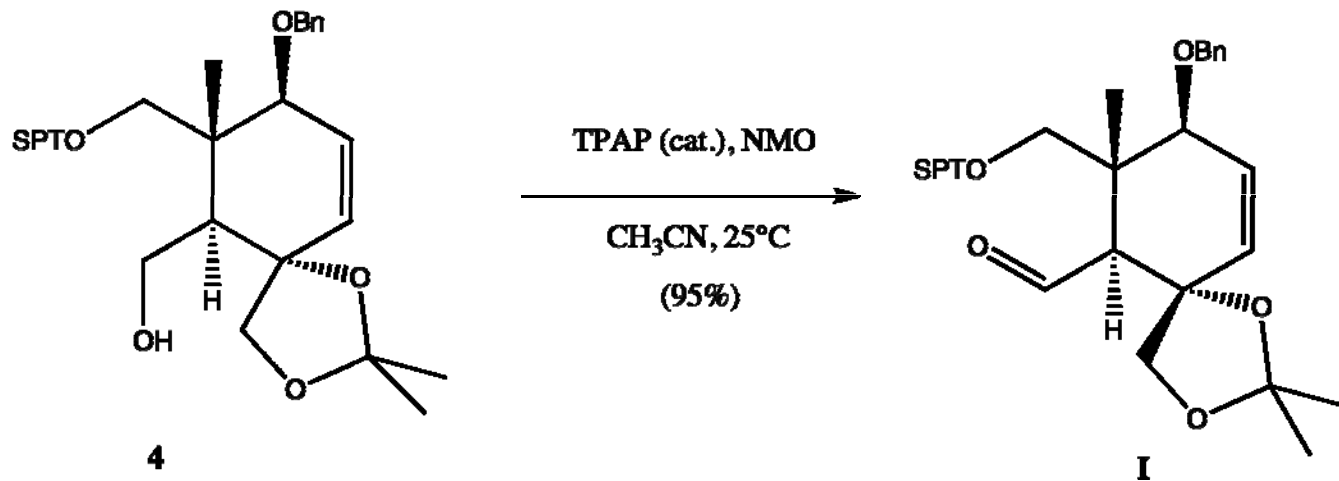
1) Réaction :

Intermédiaire formé :

2) Réaction :

Intérêt de la réaction :

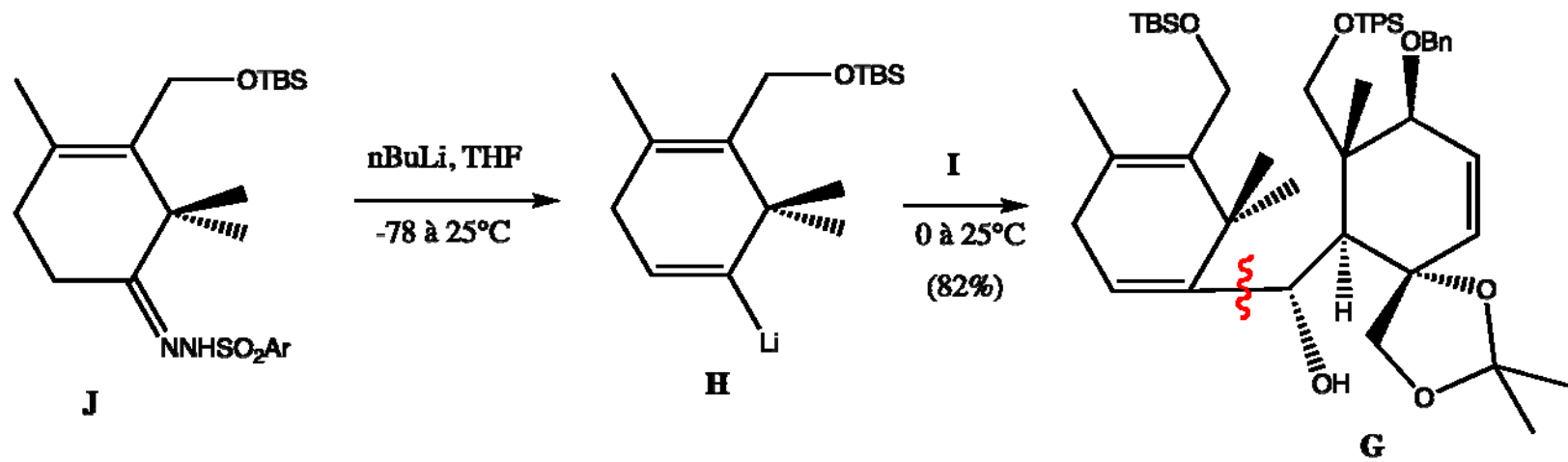
Autre réactif envisageable :



Réaction :

Autre réactif envisageable :

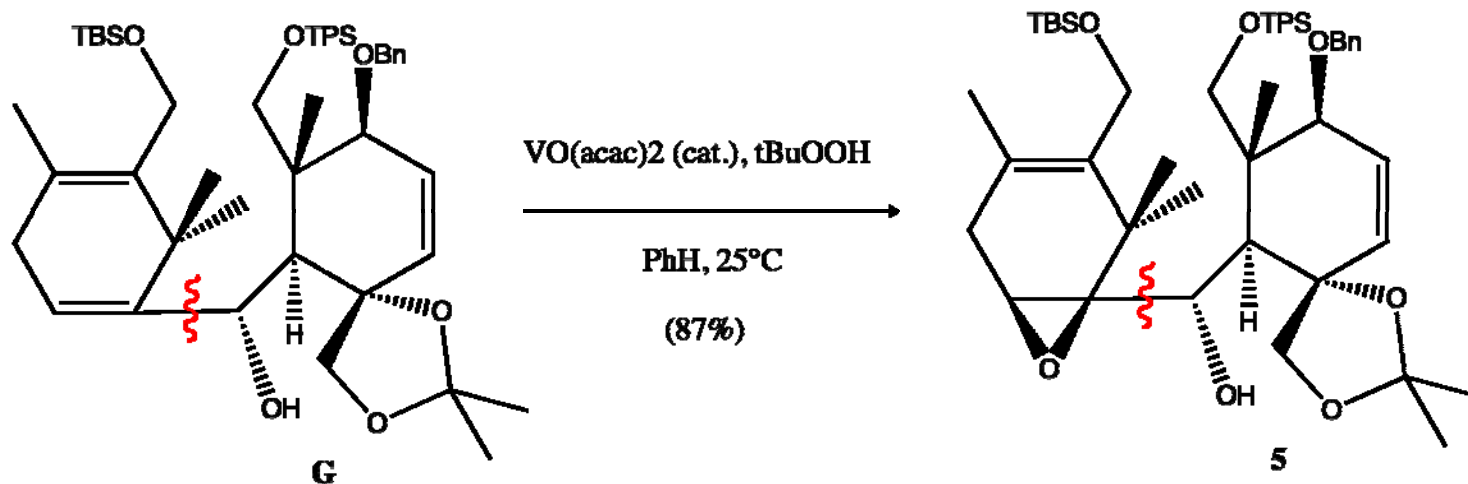
Nom et rôle de CH_3CN :



Réaction :

Intérêt de la réaction :

Stéréochimie :

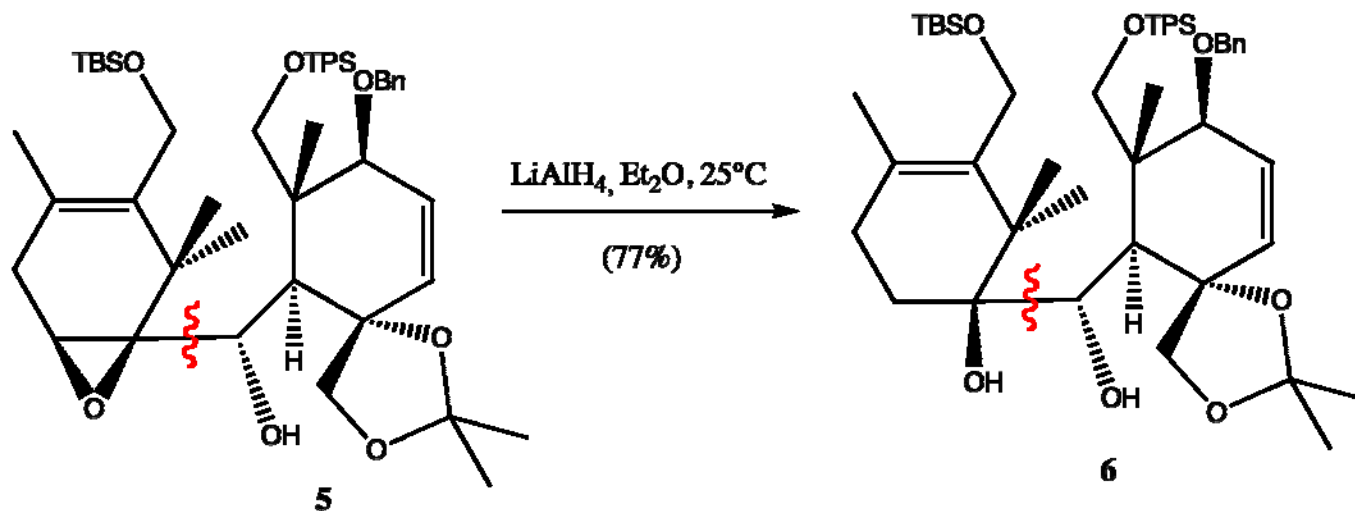


Réaction :

Intérêt de la réaction :

Stéréochimie :

Autre réactif envisageable :

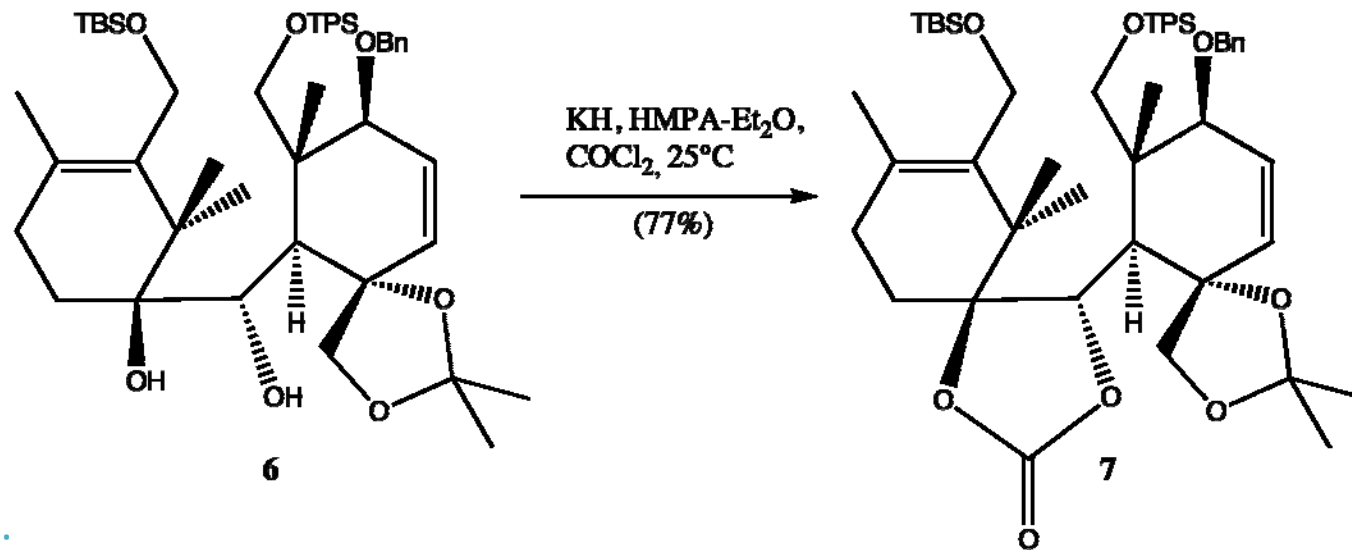


Réaction :

Stéréochimie :

Autre réactifs pour passer de G à 6 :

Groupe 3

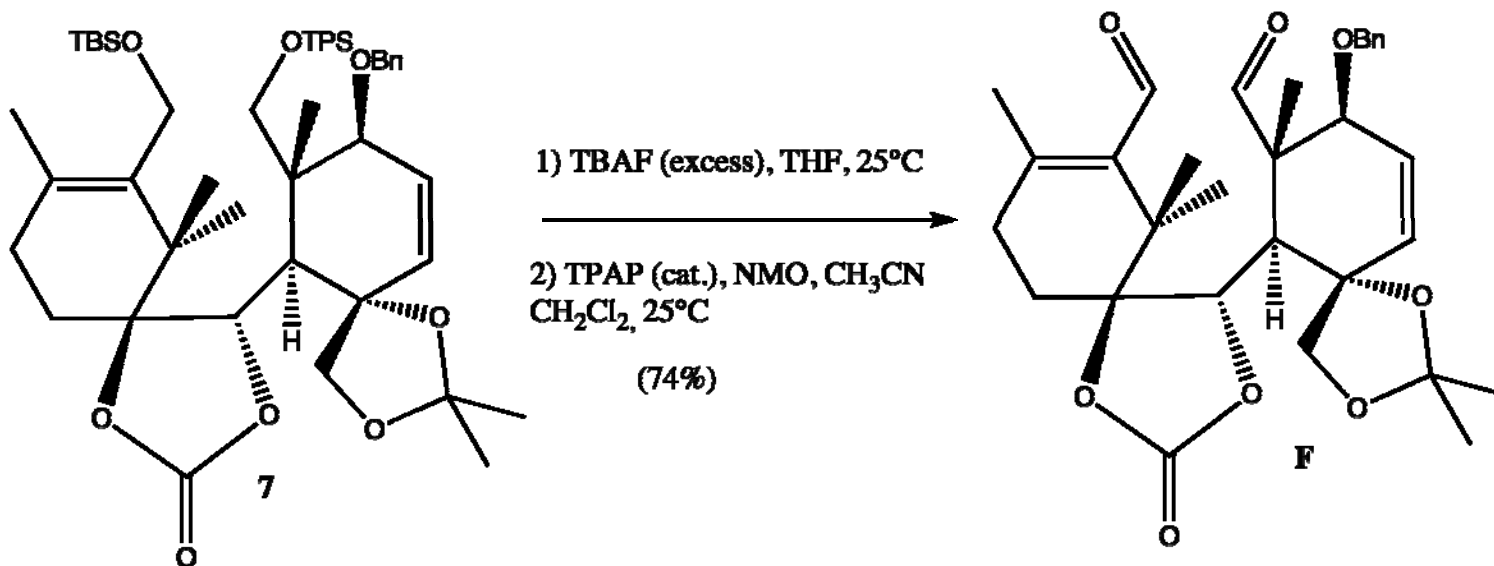


Réaction :

Intérêt :

Stéréochimie :

Autre réactif :



1) Réaction :

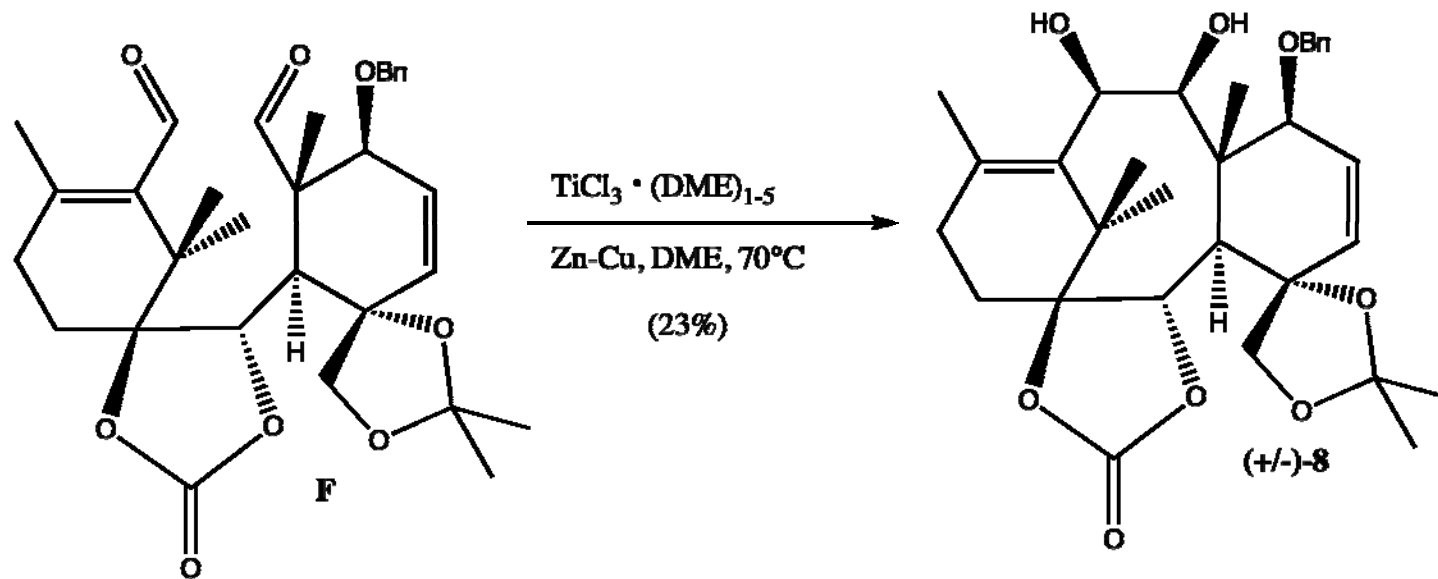
Intérêt de la réaction :

Intermédiaire :

2) Réaction :

Intérêt de la réaction :

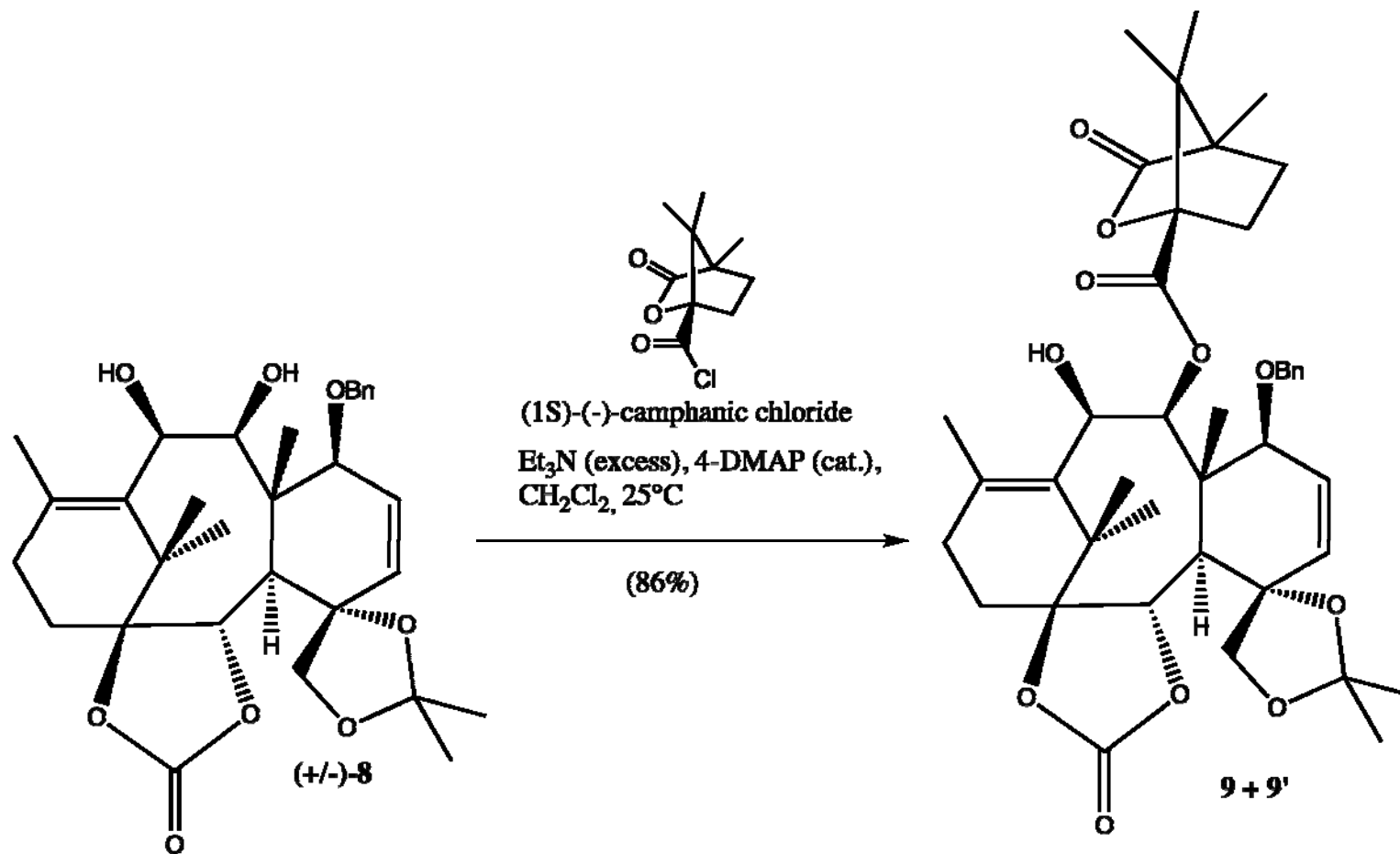
Autre réactif envisageable :



Réaction :

Intérêt de la réaction :

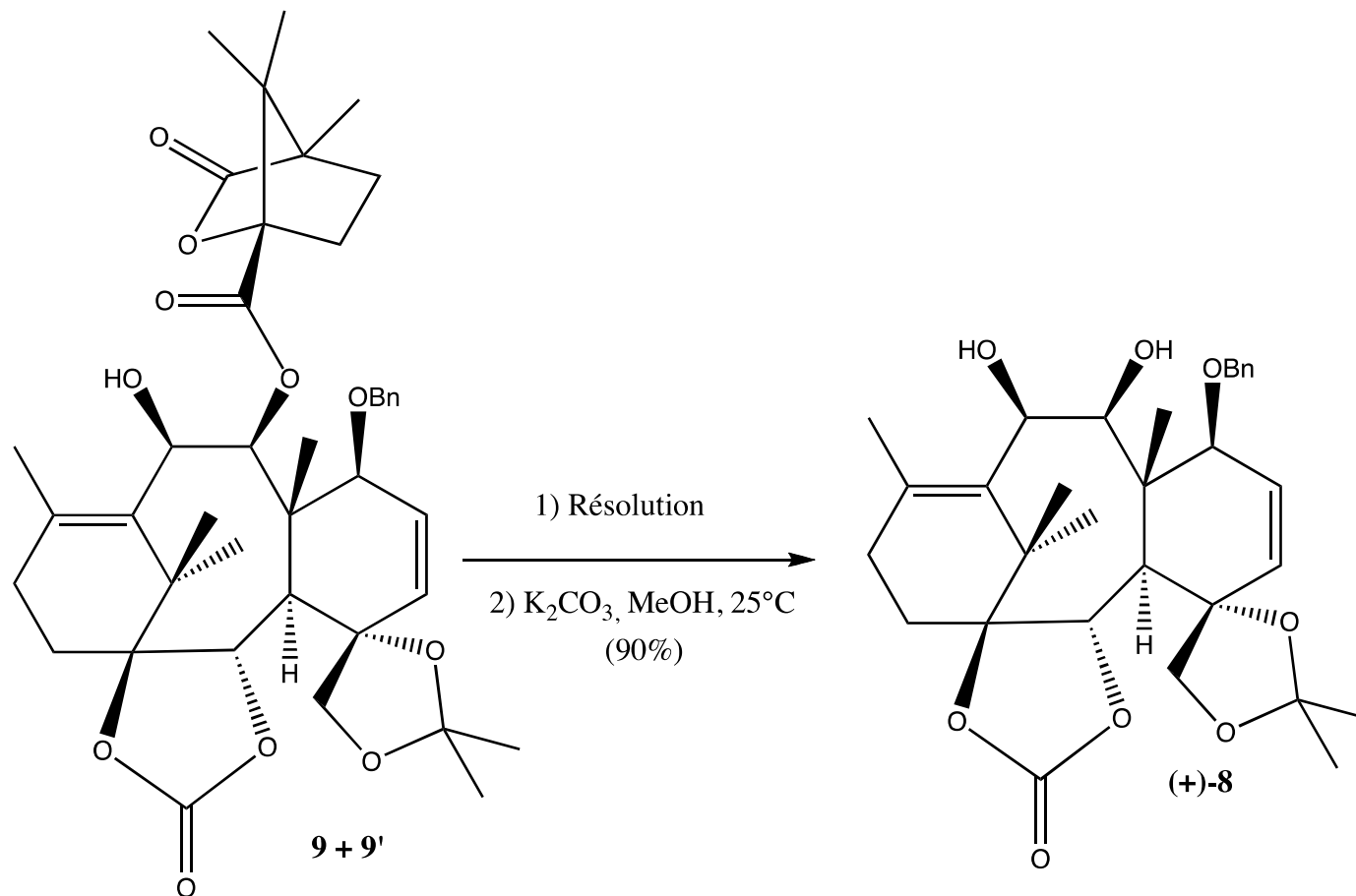
Stéréochimie :



Réaction :

Intérêt de la réaction :

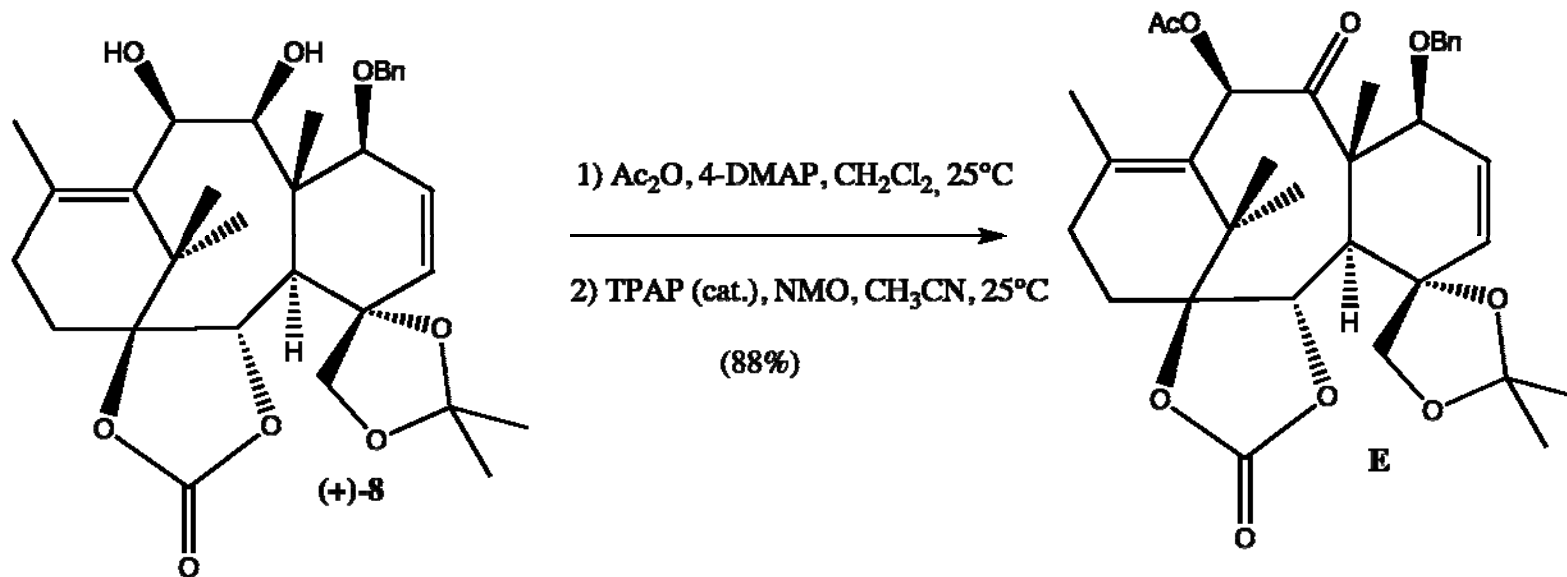
Autre réactif envisageable :



Réaction :

Intérêt de la réaction :

Rôle de K₂CO₃ :



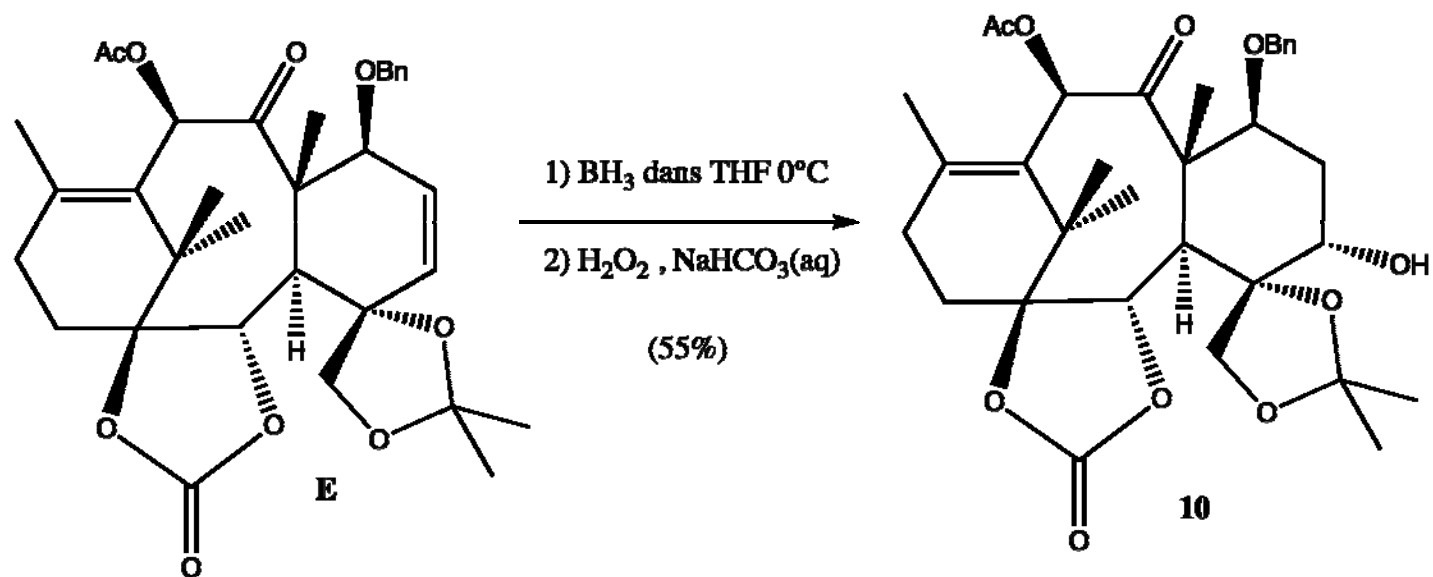
1) Réaction :

Sélectivité :

Autre réactif envisageable :

2) Réaction :

Groupe 4

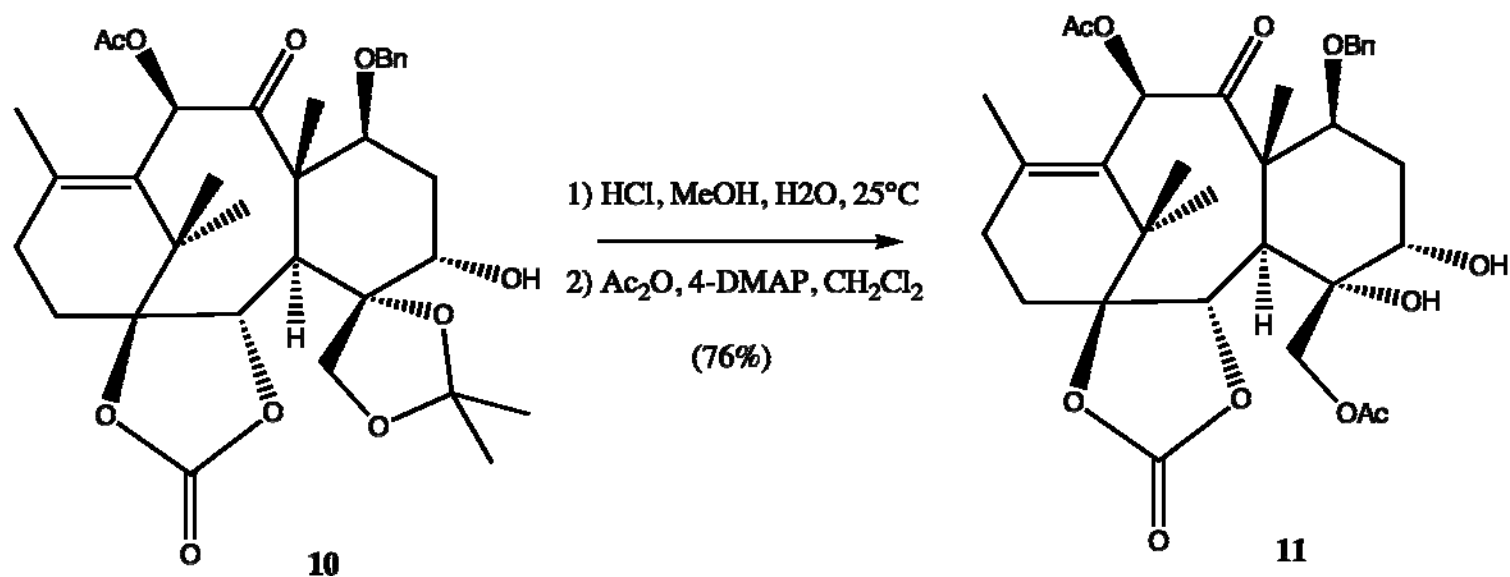


Réaction :

Nom de la réaction :

Stéréochimie :

Autre réactif envisageable :



1) Réaction :

Intérêt de la réaction :

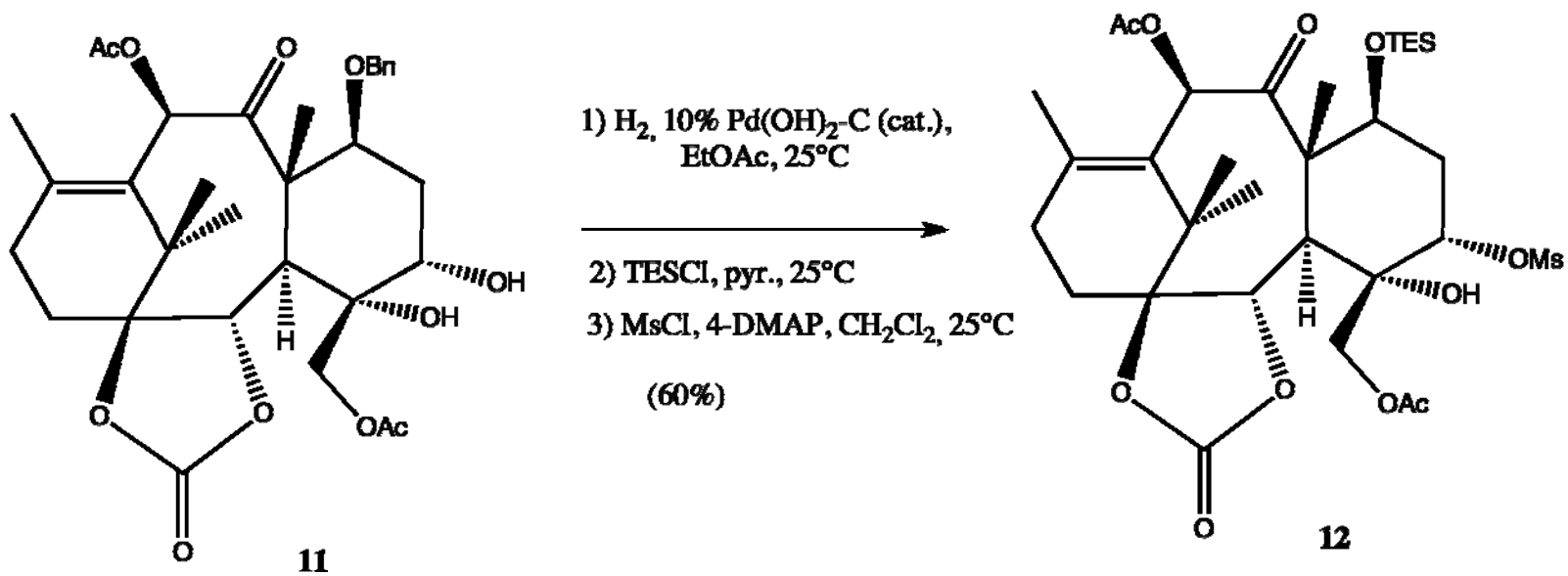
Intermédiaire formé :

2) Réaction :

Sélectivité :

Intérêt de la réaction :

Autre réactif envisageable :



1) Réaction :

Sélectivité :

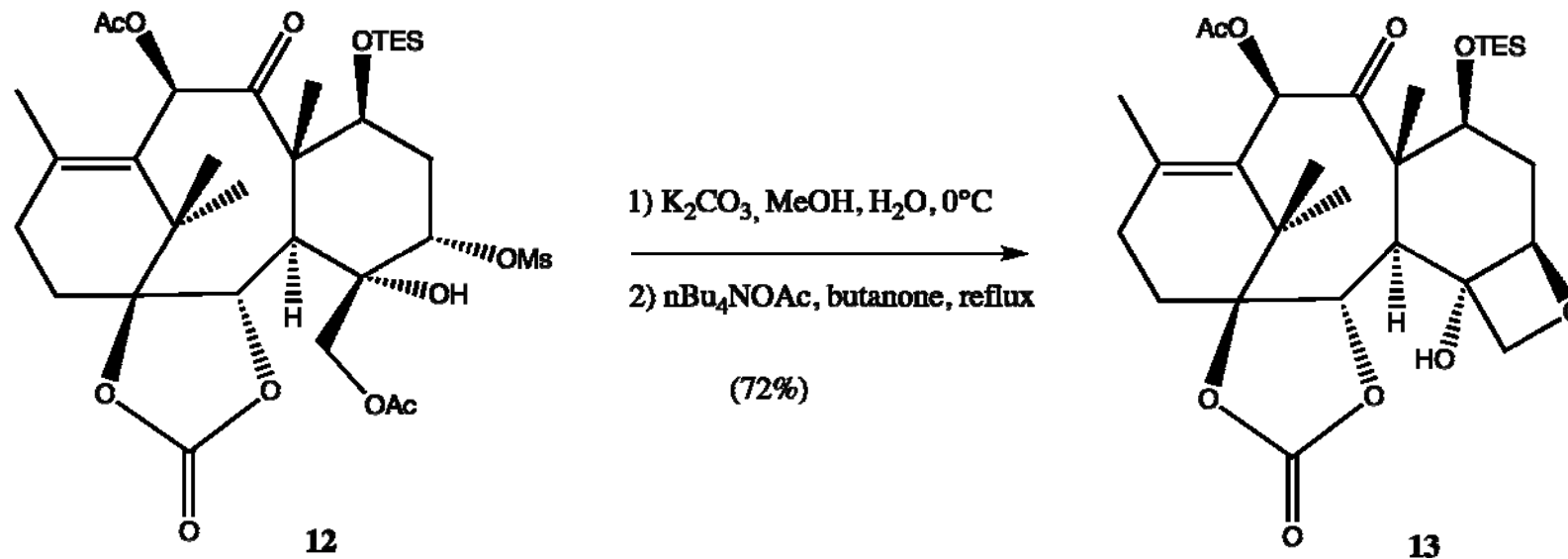
Nom et Intérêt de la réaction :

2) Réaction :

Intérêt :

3) Réaction :

Intérêt :

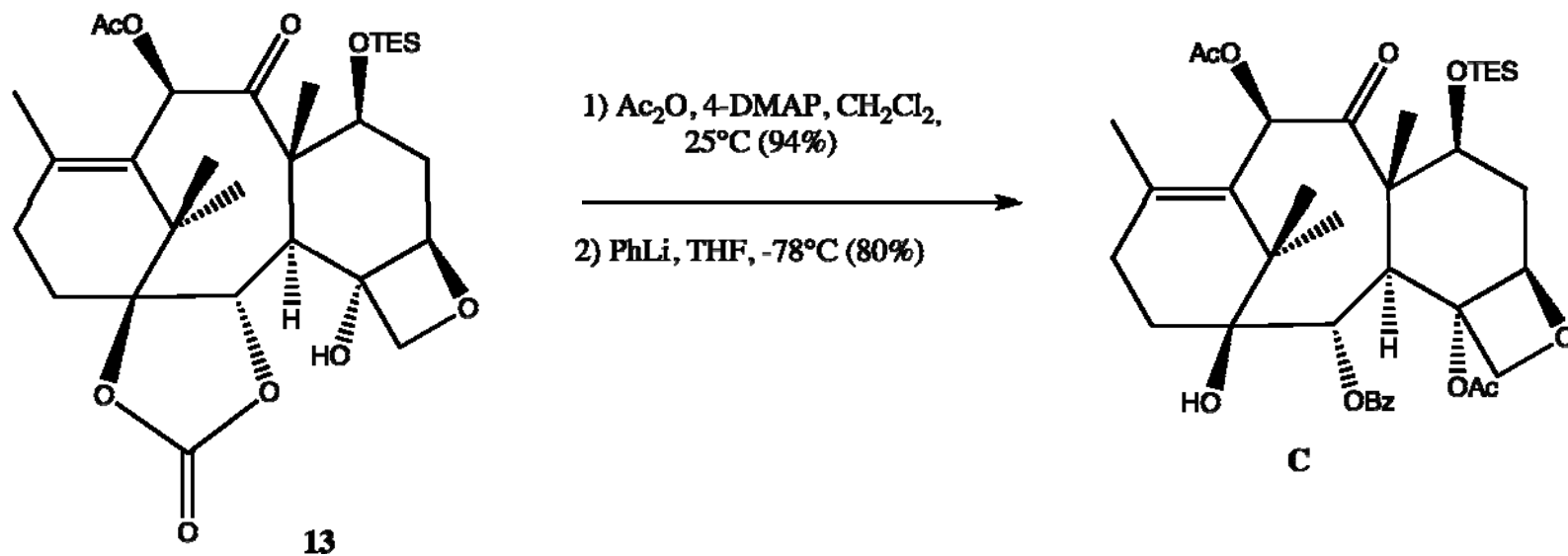


1) Réaction :

Nom de la réaction :

2) Réaction :

Sélectivité :



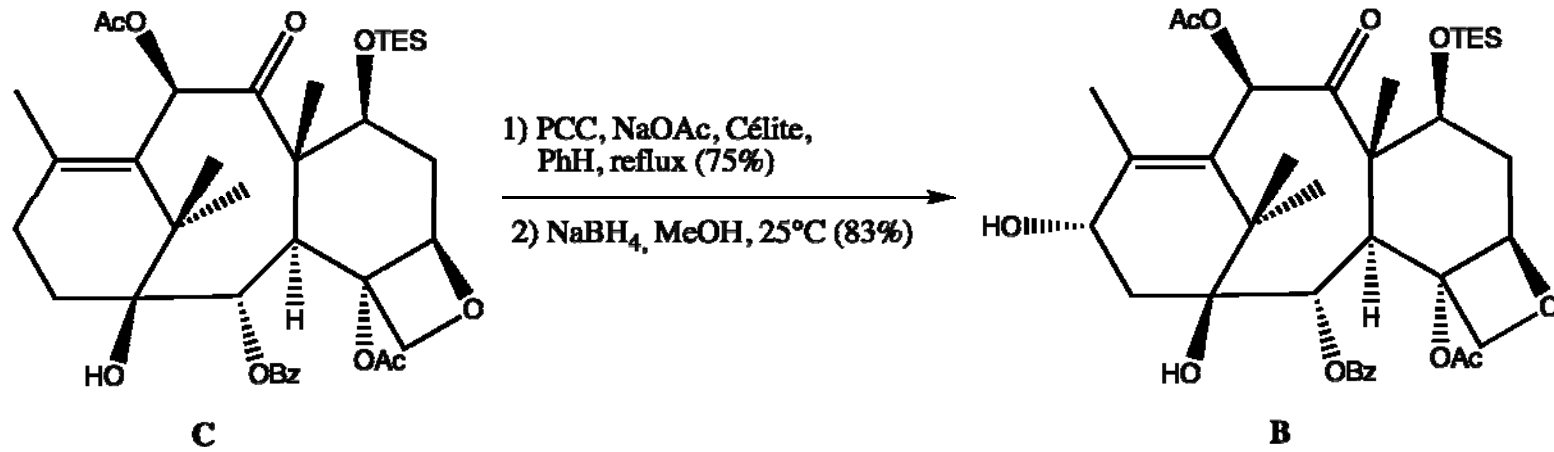
1) Réaction :

2) Réaction :

Intérêt :

Sélectivité :

FIN DE LA SYNTHÈSE

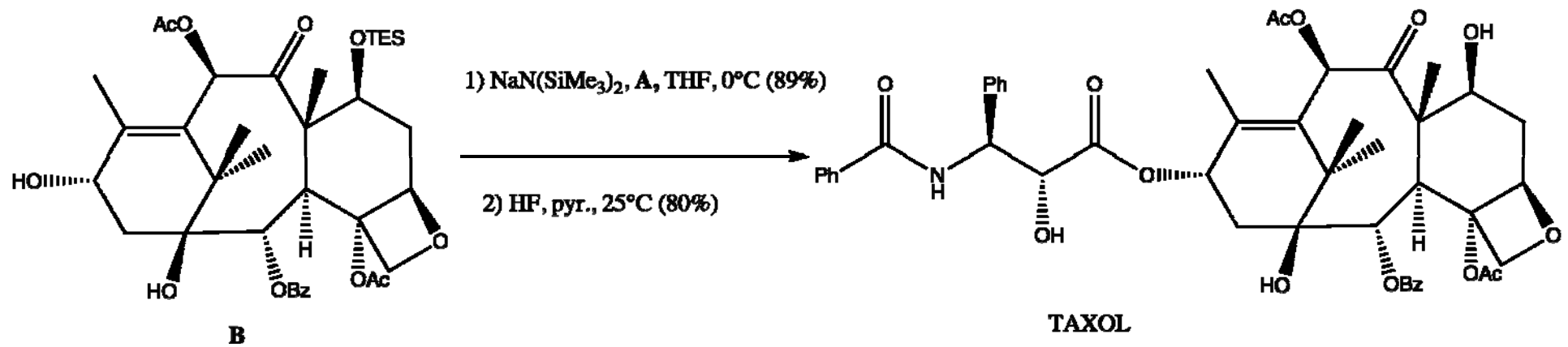


1) Réaction :

Intermédiaire formé :

2) Réaction :

Sélectivité :



1) Réaction :

Stéréochimie :

2) Réaction :

Intérêt :

CONCLUSION

Calcul du rendement global de la synthèse :

« Of course, one should realize that, while the approach described above appears to have proceeded smoothly, much unsuccessful but often interesting work remains untold in this chapter. For a number of unsuccessful attempts, the reader is referred to the original papers but even there much of the drama and excitement remains obscure. Only those who were there at the time ever know the entire story. »

Pour aller plus loin :

- Site du museum d'histoire naturelle de Marseille :

http://www.museum-marseille.org/marseille_fiche_if.html

- Wikipedia :

http://en.wikipedia.org/wiki/Nicolaou_Total_synthesis

- Article : « La paradoxale saga du taxol » de Nicolas Chevassus-au-Louis :

<http://www.larecherche.fr/content/recherche/article?id=14113>

- Florida state university :

<http://www.rinr.fsu.edu/fall2002/taxol.html>

- Une vidéo : <http://www.cnrs.fr/inc/chimissimo/accueil/accueil.html>

Dans la chambre, dans la table de nuit : « vaincre le cancer »

- Extrait du livre : « Classics in Total Synthesis : targets, strategies, methods » de Nicolaou et Sorensen aux éditions Wiley-VCH (Chapitre 34)