

Annales de chimie organique

Stéréochimie, alcools, organomagnésiens et spectroscopies

Exercice : Détermination de structure

Annales 2015

Le fabricant du (2*R*)-but-3-én-2-ol énantiomériquement pur ayant cessé la commercialisation de ce réactif, les auteurs indiquent qu'ils ont dû se tourner vers un autre composé énantiomériquement pur, noté **B**, de formule brute C_4H_6O , dont nous allons déterminer la structure. Le spectre d'absorption IR de la molécule **B** fait apparaître :

- une large (environ 600 cm^{-1}) bande centrée à $\sigma = 3350\text{ cm}^{-1}$, d'où émerge une fine bande intense à $\sigma = 3300\text{ cm}^{-1}$;
- des bandes fines et intenses à $\sigma = 2990\text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 2950\text{ cm}^{-1}$;
- une bande fine et peu intense à $\sigma = 2120\text{ cm}^{-1}$;
- aucune bande entre $\sigma = 2100\text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 1500\text{ cm}^{-1}$.

Son spectre de RMN (enregistré à la fréquence de 300 MHz, en solution dans $CDCl_3$ — banque Sigma-Aldrich) se présente sous la forme suivante :

- un doublet d'intégration 3H à $\delta = 1,47\text{ ppm}$; $J = 7\text{ Hz}$;
- un doublet d'intégration 1H à $\delta = 2,47\text{ ppm}$; $J' = 2\text{ Hz}$;
- un singulet large d'intégration 1H à $\delta = 3,00\text{ ppm}$;
- un quadruplet de doublets d'intégration 1H à $\delta = 4,53\text{ ppm}$; $J = 7\text{ Hz}$; $J' = 2\text{ Hz}$.

On précise que dans les systèmes insaturés peuvent exister des couplages à longue distance, à plus de trois liaisons. Les constantes de couplage correspondantes nJ , $n > 3$, ont des valeurs en général plus faibles que les constantes de couplage classiques 3J .

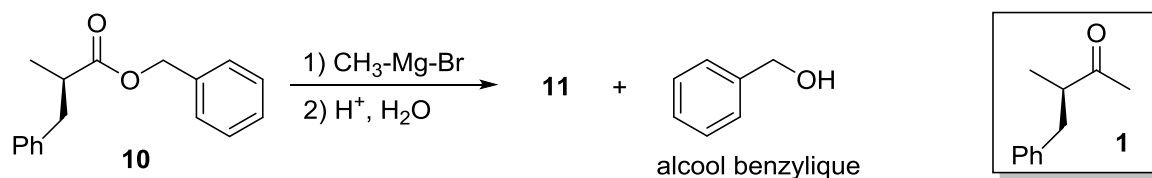
28. En détaillant la démarche et en interprétant avec soin les données spectroscopiques, déterminer la structure de la molécule **B**.

29. Proposer une synthèse du composé **B** racémique à partir de composés ayant au plus deux atomes de carbone. On dispose pour cela de tous les composés organiques et inorganiques souhaitables, ainsi que de tous les réactifs et solvants qui seraient nécessaires (y compris des solutions d'organométalliques à chaîne carbonée courte). On indiquera uniquement les réactifs utilisés et les conditions expérimentales mises en œuvre, pas les mécanismes des réactions envisagées.

Exercice : Réactivité des organomagnésiens

Annales 2017

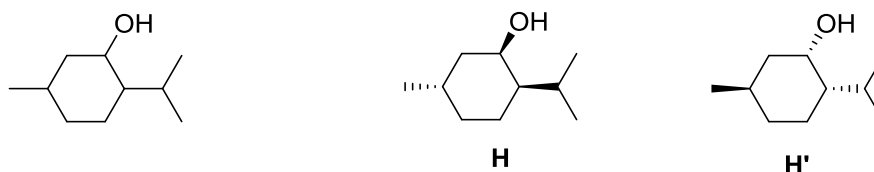
L'action de bromure de méthylmagnésium sur le composé **10** suivie d'une hydrolyse conduit au composé **11** et à des sous-produits, dont de l'alcool benzylique dont la structure est donnée ci-dessous.



1. Rappeler le mécanisme d'addition d'un excès d'organomagnésien sur un ester, suivie d'une hydrolyse. En déduire la structure du composé **11**.
2. L'action d'un seul équivalent de bromure de méthylmagnésium sur **10** aurait-elle pu permettre l'obtention du composé **1** ? Justifier.

Exercice : Étude stéréochimique et réactivité du menthol

1. On considère la molécule de menthol dont la formule plane et deux stéréoisomères **H** et **H'** sont dessinés ci-dessous.

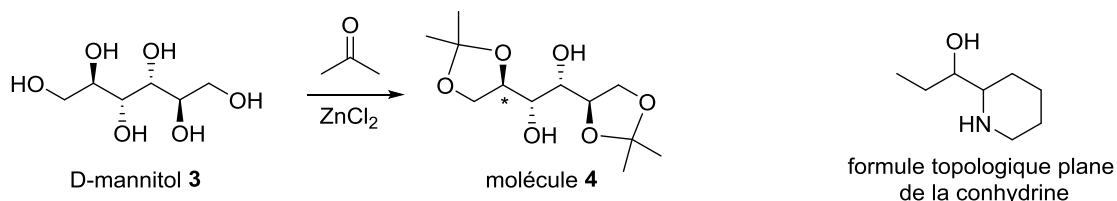


- a. Donner le nombre exact de stéréo-isomères du menthol. Quelle relation existe-il entre **H** et **H'** ?
 - b. Dessiner **H** en perspective dans sa conformation la plus stable. Justifier.
2. On transforme l'alcool **H** en dérivé halogéné par une substitution nucléophile bimoléculaire catalysée par un acide noté H^+ . On obtient **I**.
 - a. Écrire le mécanisme de la $\text{S}_{\text{N}}2$ sur du propan-2-ol dans les conditions décrites ci-dessus.
 - b. Lorsque la $\text{S}_{\text{N}}2$ est effectuée sur un cyclohexanol, quelle doit être la position du groupe hydroxyle (axiale ou équatoriale) pour que la réaction puisse se produire ? Justifier à l'aide d'un dessin en perspective où le cyclohexanol sera en conformation chaise.
 - c. Dessiner **I** en utilisant la même représentation spatiale que plus haut pour **H** et **H'**.
 3. On réalise une élimination sur **I** dans des conditions telles qu'elle soit bimoléculaire.
 - a. On obtient un seul alcène, à l'exclusion de tout autre. Expliquer ce résultat et donner la formule de l'alcène obtenu (en utilisant la même représentation que pour **H** et **H'**).
 - b. Obtiendrait-on le même résultat si l'élimination était réalisée dans des conditions où elle serait monomoléculaire ? Justifier.

Exercice : Synthèse d'un alcaloïde : la conhydrine

Annales 2014

La synthèse énantiosélective de composés chiraux est un défi pour les chimistes de synthèse. L'une des méthodes de synthèse énantiosélective utilise comme substrats de départ des composés chiraux énantiomériquement purs, peu coûteux, présents dans la Nature en grande quantité. Le D-(-)-mannitol est un de ces composés, il a été utilisé dans la synthèse énantiosélective et diastéréosélective d'un stéréo-isomère de la conhydrine, un alcaloïde toxique dont la première étape est présentée ci-dessous.



1. Combien de structures tridimensionnelles (configurations) sont associées à la formule plane de la conhydrine ?
2. Représenter deux stéréo-isomères de nature différente pour le D-(-)-mannitol **3**, en précisant la relation de stéréo-isomérisie qui les lie.
3. Le D-(-)-mannitol **3** est-il chiral ? Détailler le raisonnement.
4. Donner en détaillant le raisonnement le descripteur stéréochimique (configuration absolue) de l'atome de carbone stéréogène marqué d'une étoile dans la molécule **4**.

Le spectre de RMN de la molécule **4**, enregistré en solution dans CDCl₃, se présente sous la forme suivante :

- un singulet d'intégration 6H, à $\delta = 1,36$ ppm ;
- un singulet d'intégration 6H, à $\delta = 1,42$ ppm ;
- un doublet d'intégration 2H, à $\delta = 2,70$ ppm, $J = 6,7$ Hz ;
- un signal ressemblant à un triplet, d'intégration 2H, à $\delta = 3,75$ ppm, $J = 6,2$ Hz ;
- un doublet de doublets, d'intégration 2H, à $\delta = 3,98$ ppm, $J = 8,4$ Hz ; $J = 5,4$ Hz ;
- un multiplet d'intégration 4H, centré à $\delta = 4,16$ ppm.

Lorsque le composé **4** est dissous dans du diméthylsulfoxyde hexadeutééré (D₃C)₂SO, le spectre de RMN est tout à fait analogue, à ceci près que le doublet anciennement à $\delta = 2,70$ ppm est retrouvé à $\delta = 4,63$ ppm.

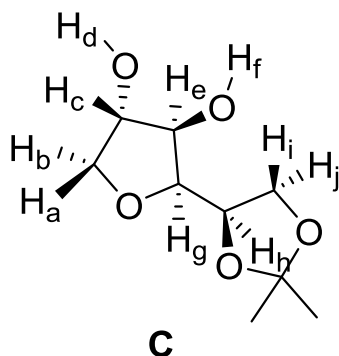
5. Seuls deux protons peuvent donner un signal doublet. Les identifier en détaillant le raisonnement.
6. En quoi l'information relative au changement de solvant confirme-t-elle cette attribution ? Détailler le raisonnement.
7. Expliquer précisément pourquoi le nombre de signaux apparaissant sur le spectre RMN de la molécule **4** est si restreint.

Exercice : Analyse RMN**Annales 2018**

Une réaction chimique permet d'obtenir le composé **C**. Son spectre RMN ^1H , enregistré à 400 MHz dans CDCl_3 , est présenté ci-dessous. Les signaux à $\delta = 1,80$ ppm et $\delta = 2,54$ ppm disparaissent lors de l'ajout d'eau deutérée D_2O .

Index	Déplacement chimique δ en ppm	Intégration relative	Multiplicité spectrale	Constante de couplage J en Hz
1	4,31	1	ddd	6,3 ; 5,5 ; 5,5
2	4,30	1	dd	7,8 ; 5,5
3	4,27	1	m	
4	4,17	1	dd	9,8 ; 3,9
5	4,17	1	dd	8,6 ; 6,3
6	3,99	1	ddd	7,8 ; 3,9 ; 3,9
7	3,97	1	dd	8,6 ; 5,5
8	3,75	1	dd	9,8 ; 1,2
9	2,54	1	d	2,9
10	1,80	1	d	3,9
11	1,44	3	s	
12	1,36	3	s	

Analyser le spectre RMN ^1H en attribuant (*dans la mesure du possible*) chaque signal au(x) noyau(x) du(des) atome(s) d'hydrogène qui en est(sont) responsable(s). Pour cela, faire figurer tous les atomes d'hydrogène sur la formule du composé **C**. La présence d'un centre stéréogène dans la molécule peut rendre non équivalents deux noyaux d'atomes d'hydrogène d'un groupe méthylène CH_2 qui, en l'absence de celui-ci, seraient isochrones.



Index	Noyau H_i
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

liaison	nature	nombre d'onde (cm ⁻¹)	intensité
O-H alcool libre	valence	3 580 – 3 670	F ; fine
O-H alcool lié	valence	3 200 – 3 400	F ; large
N-H amine	valence	3 100 – 3 500	m
imine			
N-H amide	valence	3 100 – 3 500	F
C _{di} -H	valence	3 300 – 3 310	m ou f
C _{tri} -H	valence	3 000 – 3 100	m
C _{tri} -H aromatique	valence	3 030 – 3 080	m
C _{tét} -H	valence	2 800 – 3 000	F
C _{tri} -H aldéhyde	valence	2 750 – 2 900	m
O-H acide carboxylique	valence	2 500 – 3 200	F à m ; large
C=C	valence	2 100 – 2 250	f
C≡N	valence	2 120 – 2 260	F ou m
C=O anhydride	valence	1 700 – 1 840	F ; 2 bandes
C=O chlorure d'acyle	valence	1 770 – 1 820	F
C=O ester	valence	1 700 – 1 740	F
C=O aldéhyde et cétone	valence	1 650 – 1 730	F
		abaissement de 20 à 30 cm ⁻¹	
		si conjugaison	
C=O acide	valence	1 680 – 1 710	F
C=C	valence	1 625 – 1 685	m
C=C aromatique	valence	1 450 – 1 600	variable ; 3 ou 4 bandes
N=O	valence	1 510 – 1 580	F ; 2 bandes
		1 325 – 1 365	
C=N	valence	1 600 – 1 680	F
N-H amine ou amide	déformation	1 560 – 1 640	F ou m
C _{tét} -H	déformation	1 415 – 1 470	F
C _{tét} -H (CH ₃)	déformation	1 365 – 1 385	F ; 2 bandes
C-O	valence	1 050 – 1 450	F
C-C	valence	1 000 – 1 250	F
C-F	valence	1 000 – 1 040	F
C _{tri} -H aromatique monosubstitué	déformation	730 – 770	F ; 2 bandes
		690 – 770	
C _{tri} -H aromatique o-disubstitué	déformation	735 – 770	F
m-disubstitué	déformation	750 – 810	F et m ; 2 bandes
		680 – 725	
p-disubstitué	déformation	800 – 860	F
C _{tri} -H aromatique trisubstitué	déformation	770 – 800	F et m ; 2 bandes
1,2,3		685 – 720	
1,2,4	déformation	860 – 900	F et m ; 2 bandes
		800 – 860	
1,3,5	déformation	810 – 865	F ; 2 bandes
		675 – 730	
C-Cl	valence	700 – 800	F
C-Br	valence	600 – 750	F
C-I	valence	500 – 600	F

F : fort ; m : moyen ; f : faible

Table IR [HPrépa PC]

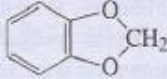
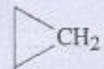
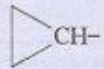
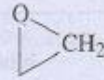
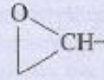
CH ₃ -		-CH ₂ -		-CH<	
proton	δ	proton	δ	proton	δ
CH ₃ -C	0,9	-C-CH ₂ -C (cyclique)	1,3 1,5	-C-CHC (en tête de pont)	1,5 2,2
CH ₃ C-C-C=C	1,1	-C-CH ₂ -C-C=C	1,7		
CH ₃ -C-O	1,4	-C-CH ₂ -C-O	1,9	-C-CH-C-O	2,0
CH ₃ -C=C	1,6	-C-CH ₂ -C=C	2,3		
CH ₃ -Ar	2,3	-C-CH ₂ -Ar	2,7	-CH-Ar	3,0
CH ₃ -CO-R	2,2	-C-CH ₂ -CO-R	2,4	-C-CH-CO-R	2,7
CH ₃ -CO-Ar	2,6	-C-CH ₂ -CO-O-R	2,2		
CH ₃ -CO-O-R	2,0	-C-CH ₂ -O-R	3,4		
CH ₃ -CO-O-Ar	2,4	-C-CH ₂ -O-H	3,6		
CH ₃ -CO-N-R	2,0	-C-CH ₂ -O-Ar	4,3		
CH ₃ -O-R	3,3	-C-CH ₂ -O-CO-R	4,1	-C-CH-O-R	3,7
CH ₃ -OH	3,4	-C-CH ₂ -N	2,5	-C-CH-O-H	3,9
CH ₃ -O-Ar	3,8	-C-CH ₂ -S	2,4		
CH ₃ -O-CO-R	3,7	-C-CH ₂ -NO ₂	4,4	-C-CH-O-CO-R	4,8
CH ₃ -N	2,3	-C-CH ₂ -C-NO ₂	2,1	-C-CH-N	2,8
CH ₃ N [⊕]	3,3	-C-CH ₂ -C=C-CO	2,4		
CH ₃ S	2,1	-C=C(CH ₂)-CO	2,4		
			5,9		
CH ₃ -C-NO ₂	1,6			-C-CH-NO ₂	4,7
CH ₃ -C=C-CO	2,0	-C-CH ₂ -Cl	3,4	-C-CH-Cl	4,0
-C=C(CH ₃)-CO	1,8	-C-CH ₂ -C-Cl	1,7	-C-CH-C-Cl	1,6
		-C-CH ₂ -Br	3,3	-C-CH-Br	3,6
		-C-CH ₂ -C-Br	1,7	-C-CH-C-Br	1,7
CH ₃ -Cl	3,0	-C-CH ₂ -I	3,1	-C-CH-I	4,2
CH ₃ -C-Cl	1,5	-C-CH ₂ -C-I	1,8	-C-CH-C-I	1,9
		-C-CH ₂ -CN	2,3	-C-CH-CN	2,7
CH ₃ -Br	2,7	-CO-CH ₂ -Ar	3,8		
CH ₃ -C-Br	1,7		0,3		0,7
CH ₃ -I	2,2		2,6		3,1
CH ₃ -C-I	1,9				
CH ₃ -CN	2,0				

Table de RMN ¹H [HPrépa PC]

Formation et ouverture d'époxydes pour l'élaboration de structures originales

Les époxydes sont des composés hétérocycliques à trois chaînons comprenant une liaison simple carbone-carbone et un atome d'oxygène (figure 1). Leur haute réactivité permet, lorsqu'elle est correctement utilisée, d'accéder rapidement à des structures élaborées. Ce sujet propose de s'intéresser à la formation et aux ouvertures d'époxydes, notamment au travers des synthèses de la taxusine, un intermédiaire clé de la synthèse du taxol, et de l'éthéromycine. Ces synthèses ont été respectivement proposées par Robert A. HOLTON et coll. (*J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6558) et Ian PATERSON (*Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5301).



FIGURE 1 — Représentation générique d'un époxyde.

L'énoncé reproduit avec la plus grande fidélité possible les conditions opératoires mises en œuvre par les auteurs des travaux de recherche dont s'inspire ce sujet.

1. Quel type de réactivité les époxydes présentent-ils ? Expliquer pourquoi cette réactivité est exaltée en milieu acide.

PARTIE 1 — La synthèse de la taxusine, un intermédiaire vers le taxol

Le taxol, présenté à la figure 2, est une molécule largement étudiée en biologie pour ses activités inhibitrices de la dépolymérisation des microtubules, ce qui bloque la mitose cellulaire. Cette formidable activité biologique a été mise au service de la médecine, notamment en chimiothérapie, principalement pour le traitement des cancers des poumons, du sein et des ovaires.

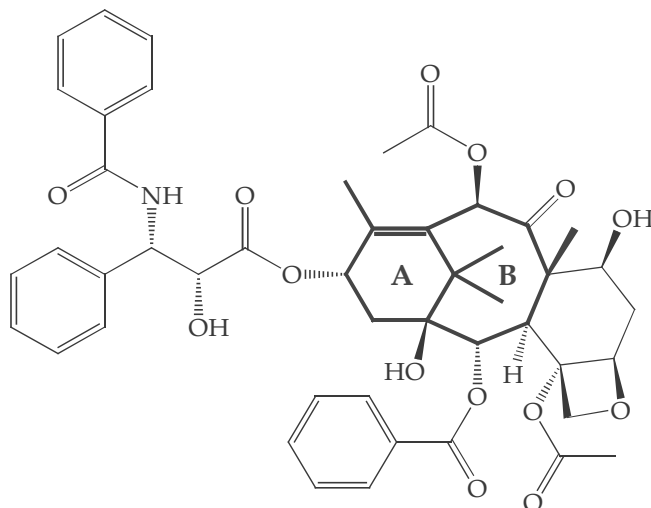
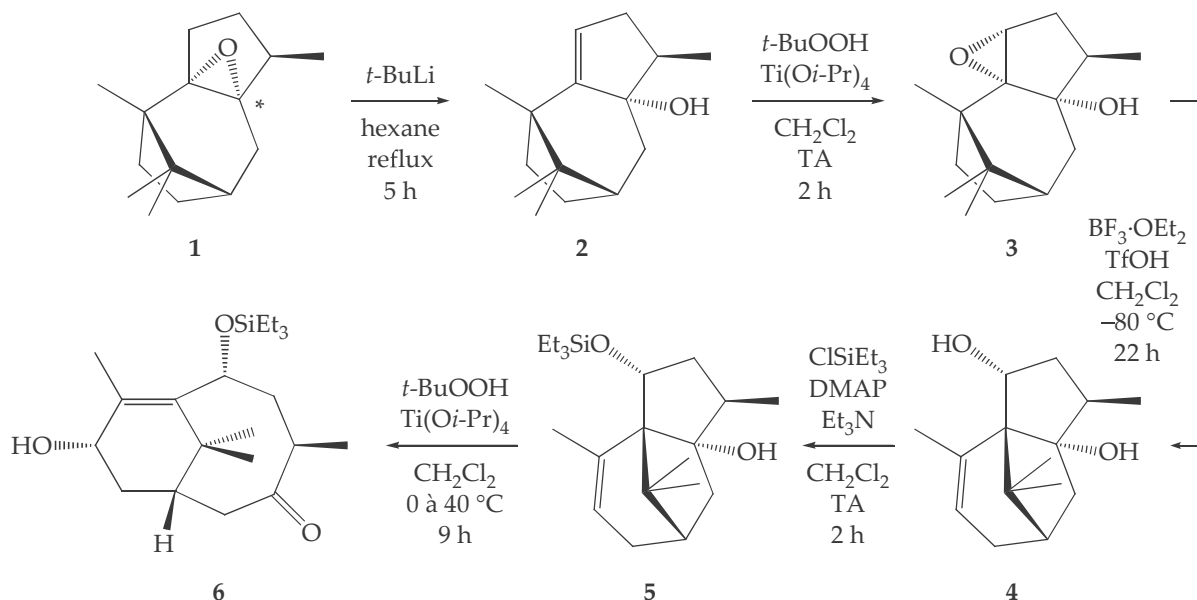


FIGURE 2 — Structure du taxol.

De nombreuses synthèses totales de ce composé ont été proposées. Nous nous cantonnerons dans ce sujet à la synthèse du bicyclic AB proposée par HOLTON, dont la stratégie repose sur une alternance entre formations et ouvertures d'époxydes. Elle se décompose selon le schéma synthétique suivant :



TA : température ambiante – *t*-Bu : *tert*-butyle – *i*-Pr : isopropyle –
TfOH : acide trifluorométhanesulfonique – DMAP : *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine.

FIGURE 3 — Schéma de la synthèse du bicyclic AB.

2. Combien de centres stéréogènes contient le composé **1** ? En prenant en compte les contraintes géométriques induites par la présence des cycles, combien de stéréo-isomères du composé **1** existe-t-il ?

3. Donner, en justifiant à l'aide des règles de CAHN, INGOLD et PRELOG, le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone du composé **1** marqué d'une étoile (*) sur la figure 3.

4. Le milieu réactionnel contenant le composé **1**, le *t*-BuLi et l'hexane est porté à reflux pendant 5 heures. Proposer un schéma du montage de la réaction en adéquation avec les conditions opératoires décrites.

5. Sachant que le *tert*-butyllithium *t*-BuLi est utilisé comme base forte, proposer un mécanisme expliquant le passage de **1** à **2**. On prendra soin de justifier la régiosélectivité de la réaction. Justifier l'emploi du *tert*-butyllithium par rapport à une base moins encombrée telle que le *n*-BuLi (figure 4).

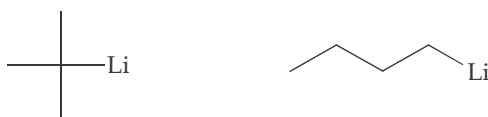


FIGURE 4 — Structures du *t*-BuLi (à gauche) et du *n*-BuLi (à droite).

6. Lors du passage de l'époxyde **3** au composé **4**, les auteurs ont utilisé du diéthyléthérate de trifluorure de bore $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Le trifluorure de bore BF_3 est un composé très réactif. Quel type de réactivité présente ce composé ? En déduire la raison pour laquelle ce dernier est stocké dans l'éther diéthylique.

7. Proposer un mécanisme pour le passage de **3** à **4**. Quel est le rôle du trifluorure de bore ? On précise que TfOH (acide trifluorométhanesulfonique $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) est un acide de BRØNSTED qui n'intervient qu'à la dernière étape.

8.  Dans leur publication, les auteurs ont caractérisé le composé **4** avec la donnée suivante :

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{25} = +67 \text{ (CHCl}_3\text{)}.$$

Comment s'appelle cette grandeur ? La valeur numérique est donnée dans son unité usuelle, et a ici volontairement été omise. Préciser cette unité ainsi que la signification des symboles « 25 » et « Hg ».

DMAP est l'écriture abrégée de *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine (figure 5).

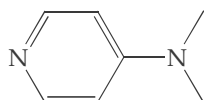


FIGURE 5 — Structure de la *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine (DMAP).

9. Justifier le caractère nucléophile de la DMAP en donnant ses formules mésomères. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de **5** à partir de **4** sachant que la première étape du mécanisme consiste en l'action de la DMAP (introduite en quantité catalytique) sur le chlorotriéthylsilane. On notera, de façon simplifiée, R-OH le composé **4** afin d'alléger l'écriture du mécanisme. Quel est le rôle de la triéthylamine ?

10. Expliquer la sélectivité observée lors de la formation de 5 à partir de 4.

11. Le passage de 5 à 6 commence par la formation de l'intermédiaire 5' (figure 6). Proposer un mécanisme pour passer de 5' à 6. On pourra s'aider en numérotant les atomes de carbone.

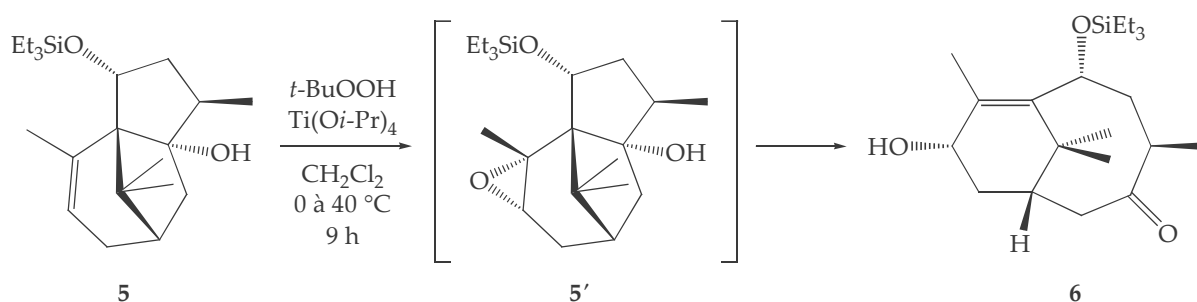


FIGURE 6 — Transformation de 5 en 6 via l'intermédiaire 5'.

PARTIE 2 — La synthèse de l'éthéromycine

Les époxydes permettent de modifier aisément et sélectivement les structures polycycliques, mais ils peuvent aussi s'avérer très utiles pour générer, *via* des réactions en cascade, des structures polyéthérées plus complexes. La synthèse de l'éthéromycine proposée par PATERSON repose sur cet aspect de la réactivité des époxydes. Dans cette partie, nous allons nous intéresser à la formation du composé 7 (figure 7) qui constitue un modèle de référence pour la synthèse de l'éthéromycine, un ionophore d'origine naturelle utilisé comme antibiotique.

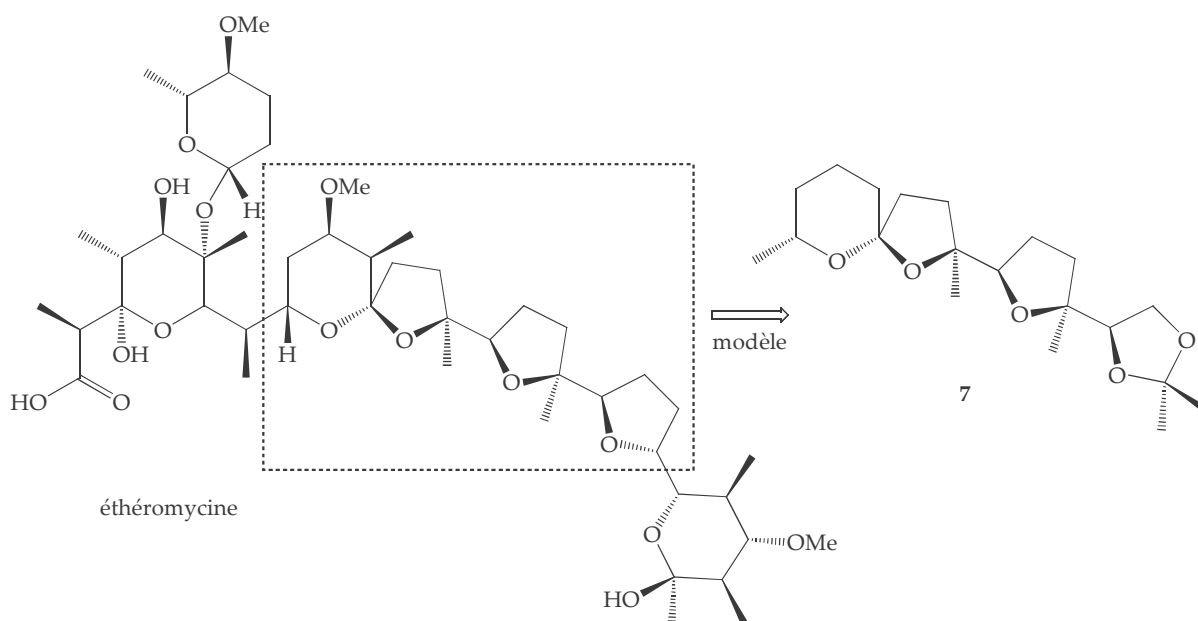


FIGURE 7 — Le composé 7 comme modèle de l'éthéromycine.

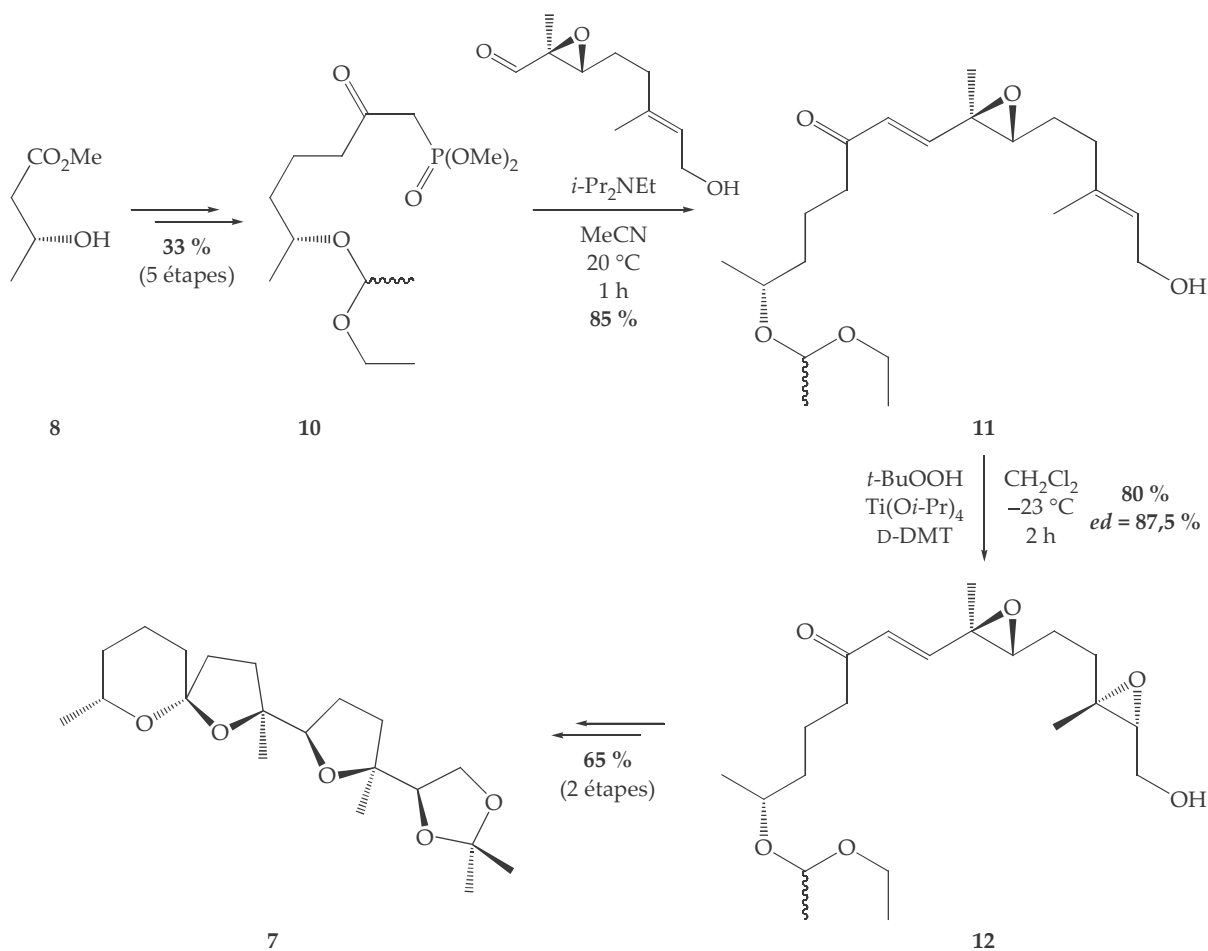


FIGURE 8 — Schéma de la synthèse du composé 7.

On rappelle que le symbole \sim désigne une liaison simple entre deux atomes impliquant un centre stéréogène dont les deux configurations absolues sont présentes.

12. Quel est le rendement global de la synthèse du composé 7 à partir de 8, présentée à la figure 8 ?
Quel est le rendement moyen de chaque étape ? Commenter.

La synthèse du composé 7 commence par la formation du squelette carboné à partir du β -hydroxy-ester 8. Ce dernier subit dans un premier temps une protection en milieu acide (PPTS = *para*-toluène-sulfonate de pyridinium) qui conduit à 9 (figure 9).

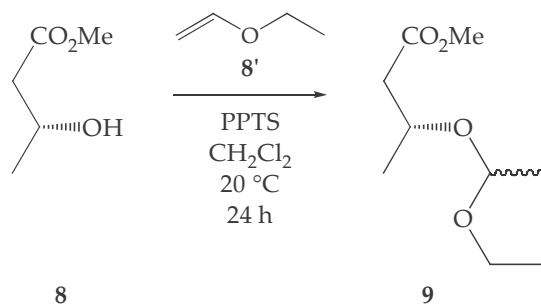


FIGURE 9 — Transformation de 8 en 9.

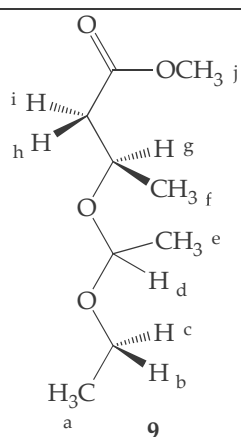
13. Après avoir discuté des sites de protonation de l'éther d'énol 8', proposer un mécanisme pour le passage de 8 à 9 permettant de justifier la régiosélectivité observée.

14. Pourquoi les auteurs ont-ils privilégié l'emploi d'un acide faible comme le PPTS par rapport à un acide fort tel que l'APTS (acide *para*-toluènesulfonique) ?

Le spectre de RMN ^1H du composé **9** présente les signaux suivants :

index	déplacement chimique δ /ppm	intégration relative	multiplicité spectrale	constante(s) de couplage J /Hz
1	1,16	3	doublet	6,8
2	1,20	3	triplet	8,0
3	1,39	3	doublet	6,8
4	2,39	1	doublet de doublets	12,4 7,0
5	2,59	1	doublet de doublets	12,4 7,0
6	3,70	3	singulet	—
7	3,88	2	quadruplet	8,0
8	4,03	1	triplet de quadruplets	7,0 6,8
9	4,72	1	quadruplet	6,8

15. Analyser le spectre de RMN ^1H en attribuant (dans la mesure du possible) chaque signal correspondant au(x) noyau(x) du(des) atome(s) d'hydrogène. La présence d'un centre stéréogène dans la molécule peut rendre non équivalents deux noyaux d'atomes d'hydrogène d'un groupe méthylène CH_2 qui, en l'absence de celui-ci, seraient isochrones et admettraient le même signal. Justifier la multiplicité de l'index 8.



index	attribution H^i
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

Les deux prochaines questions portent sur le passage de **9** à **10** (figure 10).

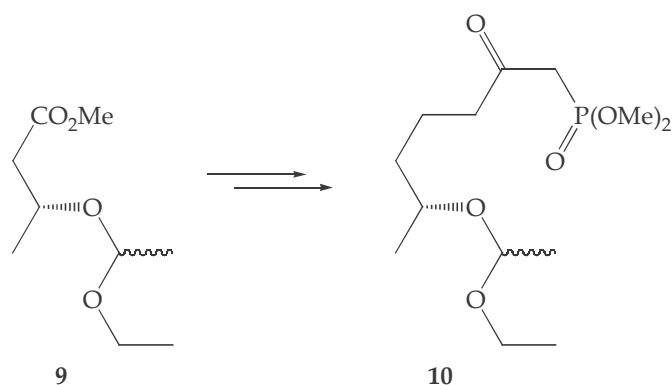


FIGURE 10 — Transformation de **9** en **10**.

On considère dans un premier temps le β -cétoester et le dianion correspondant, représentés à la figure 11.



FIGURE 11 — β -cétoester étudié (à gauche) ainsi que le dianion correspondant (à droite).

16. Comparer, en justifiant la réponse, l'acidité des atomes d'hydrogène situés en α et en β de la fonction ester.

Seul le passage par un dianion (figure 11) permet d'orienter la régiosélectivité en γ lors d'une C-alkylation du β -cétoester. Proposer des conditions opératoires afin de former le dianion comme intermédiaire réactionnel.

17. ☒ Le passage de **9** à **10** est réalisé en quatre étapes dans la publication d'origine. En utilisant la question précédente, proposer une suite réactionnelle pour cette transformation. On pourra utiliser tous les réactifs usuels en chimie organique, ainsi que le composé **9'** dont la structure est donnée à la figure 12. On précise que le composé **9'** intervient seulement lors de la dernière étape de la suite réactionnelle.

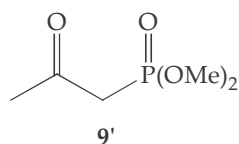
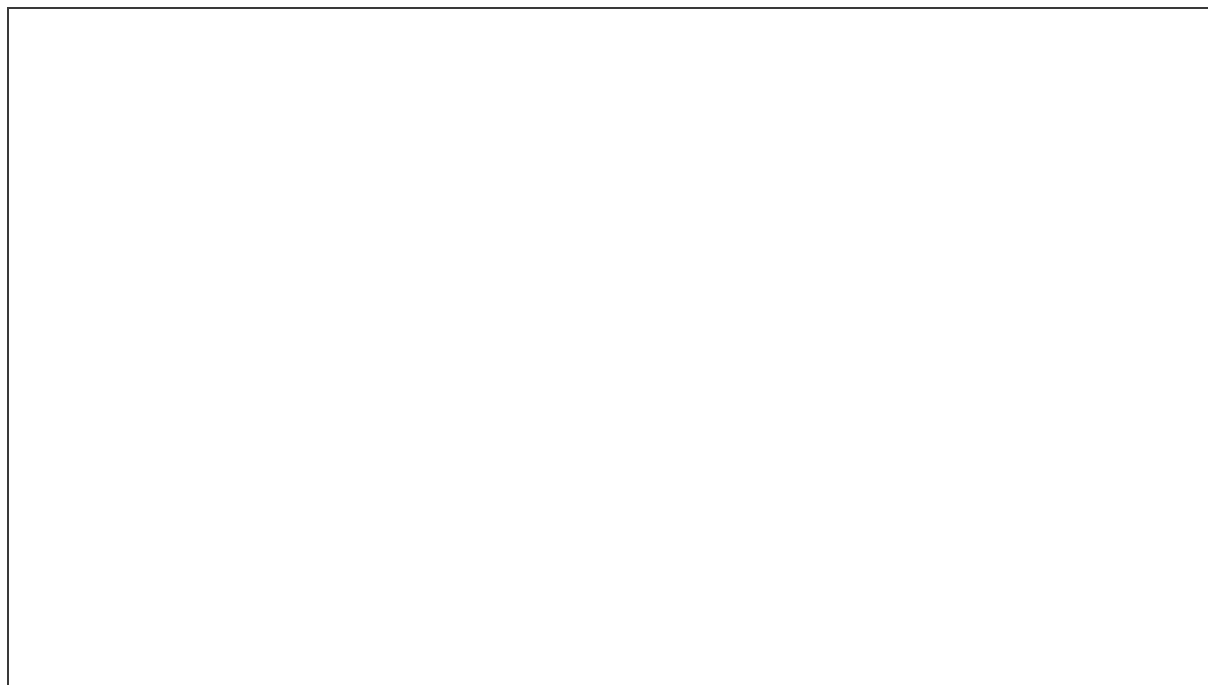
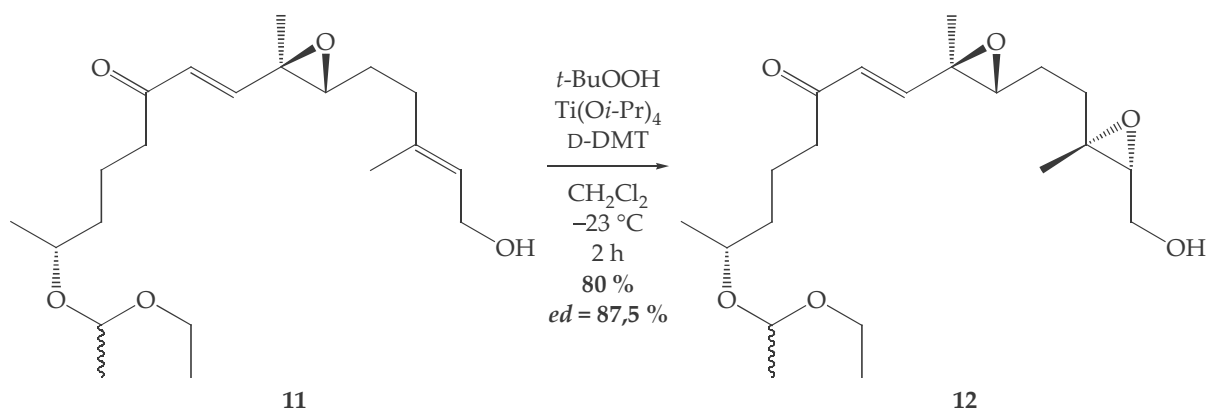


FIGURE 12 — Représentation du composé 9'.



On étudie à présent la transformation de **11** en **12**, dont les conditions opératoires sont rappelées à la figure 13.

FIGURE 13 — Transformation de **11** en **12**.

Dans les questions suivantes, nous allons nous intéresser à la sélectivité de cette réaction.

La réactivité de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle *t*-BuOOH dépend du milieu réactionnel dans lequel la réaction est menée. Ainsi, la sélectivité de la réaction peut être modulée selon les conditions opératoires choisies.

On se propose d'étudier dans un premier temps la transformation suivante (figure 14), qui se déroule en milieu basique :

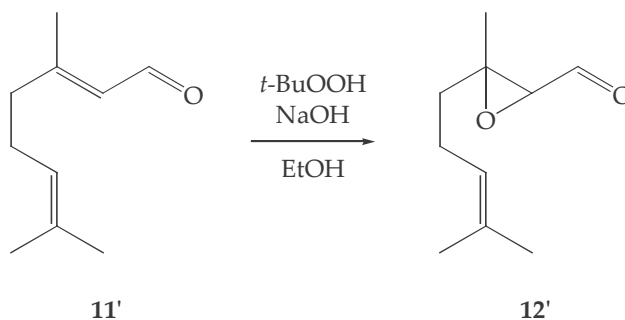


FIGURE 14 — Transformation de **11'** en **12'**.

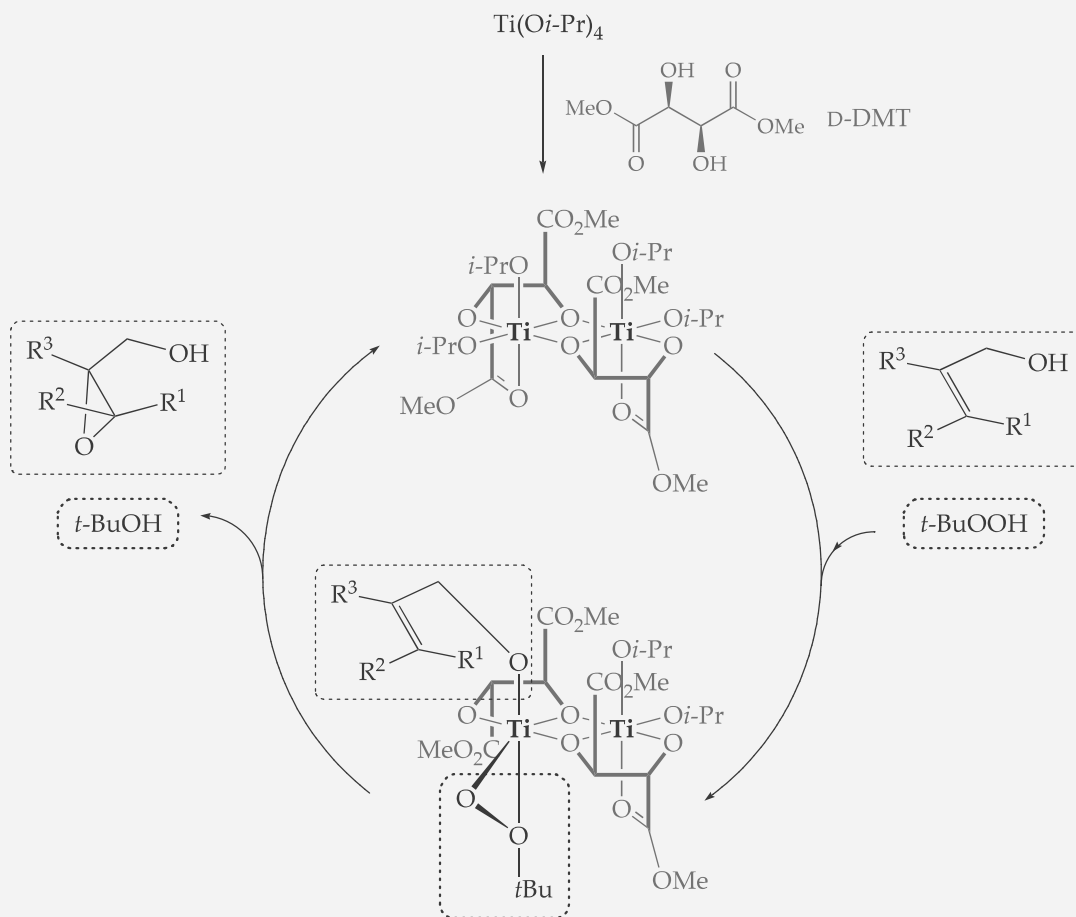
18. En présence d'hydroxyde de sodium, l'action de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle sur le citral **11'** entraîne la formation de l'époxyde **12'**. Après avoir indiqué les sites électrophiles du composé **11'**, proposer un mécanisme pour la formation de **12'** à partir de **11'**.

On indique que le pK_a du couple $t\text{-BuOOH}/t\text{-BuOO}^-$ vaut 12,8.

19. Lors de la transformation de **11** en **12**, l'hydroperoxyde de *tert*-butyle est employé dans des conditions différentes, permettant ainsi la formation d'époxyde non pas sur la double liaison C=C de l'énone, mais sur celle de l'alcool allylique. À la lumière du document 1, expliquer la chimiosélectivité de la réaction qui transforme **11** en **12**.

Quel(s) produit(s) aurait-on obtenu(s) en l'absence d'agent chiral D-DMT ? Comment aurait-on pu obtenir l'autre stéréo-isomère ?

La réaction d'époxydation asymétrique, qui implique un alcool allylique, l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (*t*-BuOOH), l'isopropoxyde de titane ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) et un agent chiral tel que le D-diméthyltartrate (D-DMT), a été mise au point par Karl Barry SHARPLESS, récompensé par le prix Nobel de chimie pour ses travaux en 2001. Le mécanisme de la réaction (représenté de façon simplifiée ci-dessous) passe par un intermédiaire réactionnel clé impliquant les quatre composés.



DOCUMENT 1 — Époxydation asymétrique de K. B. SHARPLESS.

20. On définit l'excès diastéréo-isomérique, noté ed , par

$$ed = |x_1 - x_2|$$

où x_1 et x_2 sont les proportions de chaque diastéréo-isomère. Déterminer les proportions de chacun des deux diastéréo-isomères obtenus lors de la réaction permettant de passer du composé **11** au composé **12** avec un ed de 87,5 %.

Le composé **12** subit ensuite une transformation conduisant au composé **13** (figure 15).

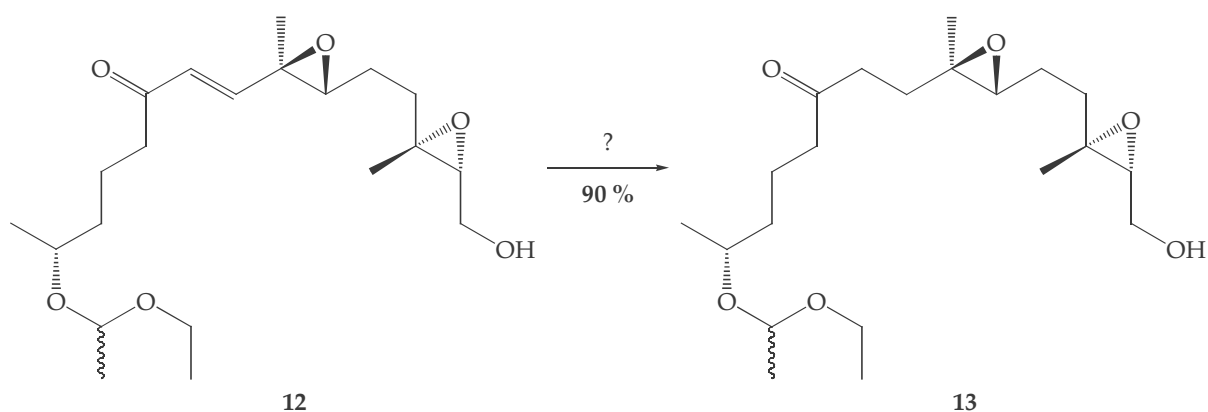


FIGURE 15 — Transformation de **12** en **13**.

21. Proposer des conditions opératoires pour le passage de **12** à **13**.

La réaction permettant de passer de **13** à **7** (figure 16) commence d'abord par une étape de déprotection, suivie d'une réaction en cascade d'ouvertures d'époxydes, et enfin d'une protection.

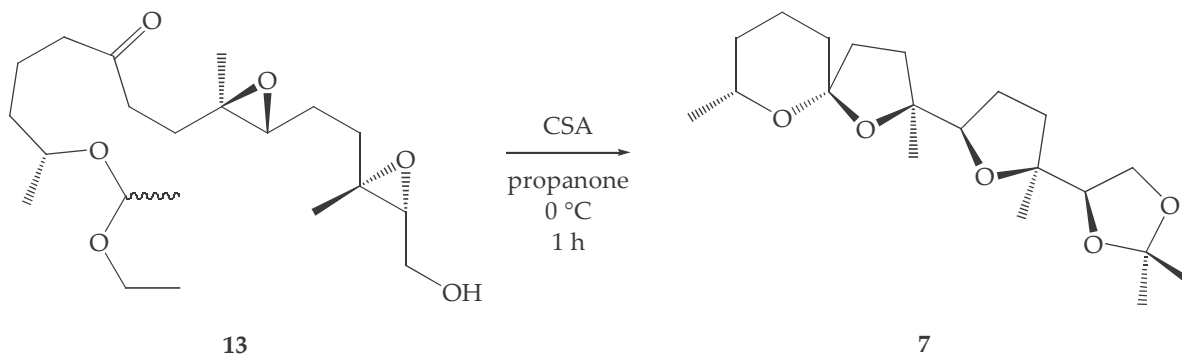


FIGURE 16 — Transformation de **13** en **7**.

22. ☒ Proposer un mécanisme pour le passage de **13** à **7** sachant que le CSA (acide camphosulfonique) est utilisé comme donneur de proton. Les considérations stéréochimiques de cette étape ne sont pas à expliciter.

On admettra que certaines étapes peuvent faire intervenir une molécule d'eau, mais on veillera à proposer un mécanisme globalement cohérent avec les conditions opératoires.