
IChO 2024 - Annales de chimie organique

Lundi 25 mars 2024

Synthèses du diplodialide-A

(d'après l'épreuve de présélection 2015)

Le diplodialide-A, composé noté **1**, est un inhibiteur d'un enzyme d'hydroxylation de la progestérone dans les cellules de *Rhizopus stolonifer*. Il a été isolé en 1975 par K. WADA et T. ISHIDA à partir d'un champignon pathogène, *diplodia pinea*. Sa structure, élucidée en 1979 par ces deux chimistes, est représentée sur la figure 1.

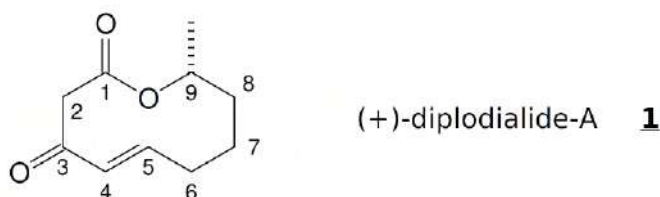


Figure 1 : Structure de la molécule de diplodialide-A

La synthèse de cette molécule fait apparaître de nombreux défis, notamment la création d'un cycle de taille moyenne (dix atomes), relativement fonctionnalisé. Il faut aussi résoudre le problème de la formation *éventuelle* du seul énantiomère biologiquement actif, celui qui est représenté sur la figure 1.

Dans ce problème, plusieurs synthèses totales étaient envisagées :

- une première conduisant au mélange racémique des deux énantiomères du diplodialide-A ; synthèse "historique" de ce composé [WADA et ISHIDA, *J.C.S. Perkin I*, **1979**, 323], ses caractéristiques principales sont la fermeture du cycle par acylation intramoléculaire et la création de la liaison stratégique entre les atomes 4C et 5C. Les précurseurs sont l'acide 5-oxohexanoïque et le 3-oxobutanoate d'éthyle.
- une deuxième, plus récente [SINGH et coll., *J. Org. Chem* **2003**, 68, 3356] conduisant au seul énantiomère utile et reposant sur une réaction de métathèse cyclisante (aucune connaissance n'est nécessaire sur cette transformation pour résoudre le problème !).
- une troisième [WAKAMATSU et coll., *J. Org. Chem* **1979**, 44, 2008] conduisant encore au mélange racémique.

Seule l'étude de la synthèse énantiosélective sera réalisée au cours de cette séance.

★ Rappel : Une lactone est un ester cyclique. Une lactonisation est la formation intramoléculaire d'un ester.

Synthèse de SINGH et coll.

Cette synthèse conduit à la formation exclusive de l'énantiomère naturel, requis pour son activité biologique. La formation du cycle met en jeu une réaction de métathèse cyclisante, méthode exceptionnellement efficace de fermeture de cycle de taille pratiquement quelconque.

Les auteurs ne réalisent en fait qu'une "synthèse formelle" du (+)-diplodialide-A, au sens où ils arrêtent leur travail au stade de la production de la lactone **14**, dans la mesure où la conversion de celle-ci en la molécule cible a déjà été réalisée par d'autres chercheurs. L'analyse rétrosynthétique à laquelle ils ont procédé est proposée figure 2. Dans la lactone **21**, la stéréochimie de la liaison double n'est pas précisée, ce qui est matérialisé par un trait en zig-zag.

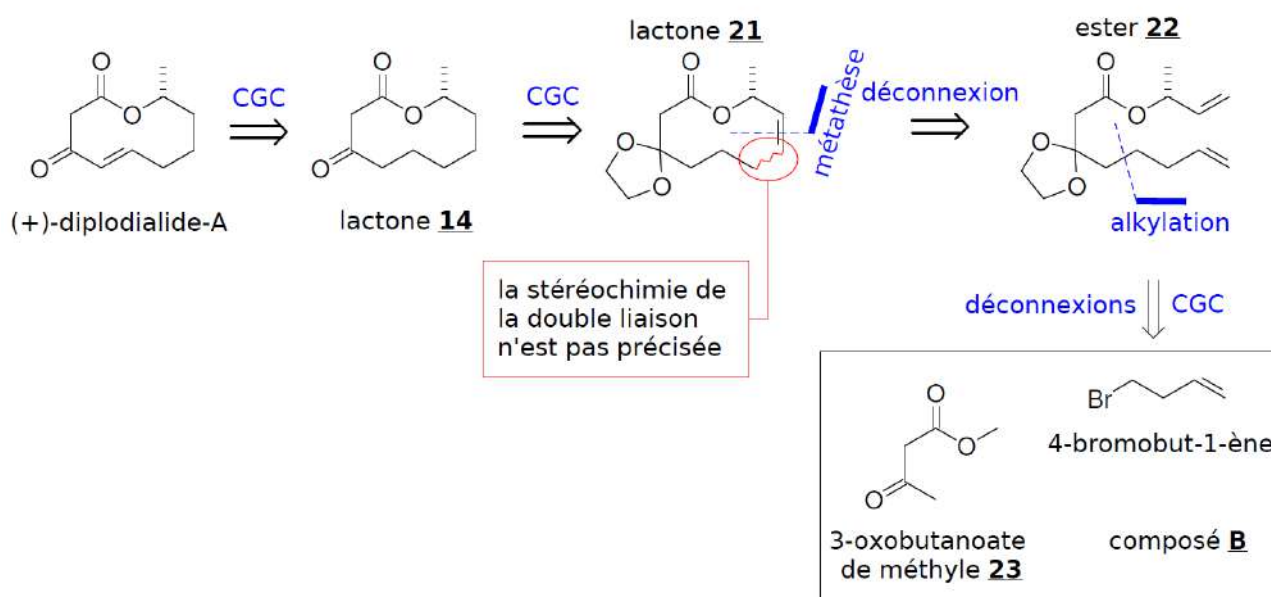


Figure 2 : Analyse rétrosynthétique du diplodialide-A, selon SINGH et coll.

Les réactifs de départ sont le 4-bromobut-1-ène, le 3-oxobutanoate de méthyle **23** et un composé **B** à déterminer, issu du "réservoir chiral". Le tout début de la synthèse met en jeu, comme l'indique la figure 3, la création de la liaison 4C-5C par alkylation du dianion issu du composé **23**. Cette étape n'est pas étudiée ici.

On dispose donc du composé **24** représenté figure 3. Celui-ci ($n = 2,4$ mmol) est dissous dans du benzène anhydre en présence d'une quantité triple d'éthane-1,2-diol et d'une quantité sub-stoechiométrique d'acide paratoluènesulfonique (APTS – noté TsOH – 0,10 équivalent molaire). Le ballon est équipé d'un réfrigérant ascendant et d'un décanteur de Dean-Stark, lui-même rempli de benzène, et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant huit heures. Cette durée écoulée, le milieu réactionnel est lavé par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée puis évaporée. Après purification, le composé **25** est isolé.

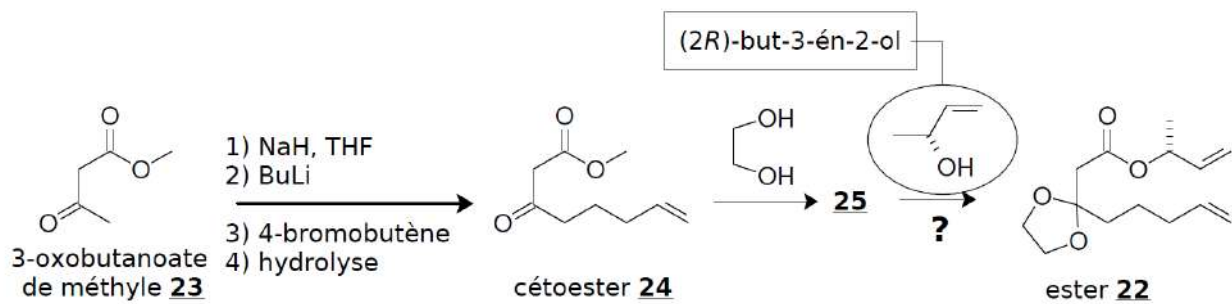


Figure 3 : Premières étapes de la synthèse du diploidalide-A, selon SINGH et coll.

1. Donner la formule topologique de la molécule **25**.

2. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **25**. On détaillera le(s) rôle(s) de l'APTS.

3. Quel est le rôle du décanteur de Dean-Stark ?

4. On cherche maintenant à obtenir l'ester **22** dont la structure tridimensionnelle est parfaitement définie sur la figure 3. Déterminer le descripteur stéréochimique (configuration absolue) du (des) centre(s) stéréogène(s) de cette molécule, en détaillant le raisonnement.

5. Dans leur publication, les auteurs écrivent qu'ils ont pu, dans un premier temps, se procurer du (2R)-but-3-én-2-ol énantiomériquement pur, disponible commercialement. Une transestérification permet, en conditions de catalyse basique (en présence d'une trace de méthanolate de sodium, par exemple), de transformer le composé **25** en composé **22**, sans risque pour la pureté stéréochimique du produit. Expliquer pourquoi une catalyse acide ne peut être mise en oeuvre pour réaliser la transformation de **25** en **22**, dans l'optique de l'obtention d'un produit stéréochimiquement homogène.

6. Comment serait-il possible de rendre la transestérification totale ? On indique que le coût du (2R)-but-3-én-2-ol énantiomériquement pur ne permet pas de l'utiliser en grand excès...

Données :

Températures d'ébullition sous pression standard

$\theta_{eb}(\text{méthanol}) = 65^\circ\text{C}$; $\theta_{eb}(\text{but-3-én-2ol}) = 97^\circ\text{C}$

Le fabricant du (2R)-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 $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$, 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 .

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

8. 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.

9. Malheureusement pour les auteurs, seul le composé de stéréodescripteur (2S) est commercialement disponible. Montrer que le protocole de transestérification précédemment identifié ne peut être envisagé pour obtenir un précurseur de l'ester **22** ayant la bonne stéréochimie.

Les auteurs se tournent alors vers la réaction de MITSUNOBU, mise au point en 1967. Le composé **25** est transformé en l'acide carboxylique correspondant **26** et opposé au composé **B** dans les conditions de la réaction de MITSUNOBU [figure 4] : une solution dans l'éthoxyéthane Et₂O de l'acide **26**, de diisopropylazadicarboxylate(DIAD), de composé **B** et de triphénylphosphane PPh₃ est agitée pendant douze heures à la température $\theta = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après élimination de l'oxyde O=PPh₃ par filtration, le composé **27** - ayant la stéréochimie requise - est isolé et purifié. Il est ensuite transformé en ester **22** par hydrogénation catalytique ménagée sur un catalyseur *ad hoc*.

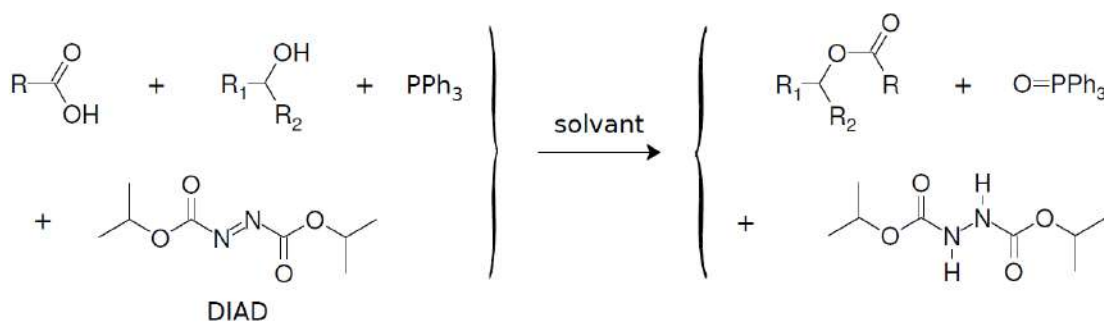


Figure 4 : Principe de la réaction de MITSUNOBU

Le mécanisme de la réaction de Mitsunobu n'est pas encore totalement élucidé, mais en voici figure 5 une proposition considérée actuellement comme raisonnable par les spécialistes. Seuls les intermédiaires réactionnels figurant dans la voie réactionnelle conduisant au produit ont été représentés (il y en a bien d'autres, non productifs). On considérera que les étapes 1, 2 et 4 sont des actes élémentaires. L'étape 3 est complexe - d'après les spécialistes, il n'est pas simple de déterminer dans quel ordre se font les créations/ruptures des différentes liaisons et, en outre, l'influence du solvant est très importante. À un moment ou à un autre, sous une forme ou sous une autre, l'atome d'oxygène de l'alcool se fixe sur l'atome de phosphore pour donner en une ou plusieurs étapes élémentaires l'intermédiaire **13**.

Sur la figure ne figurent, intentionnellement, ni les doublets non liants, ni les éventuelles lacunes, ni les éventuelles charges formelles portées par les atomes.

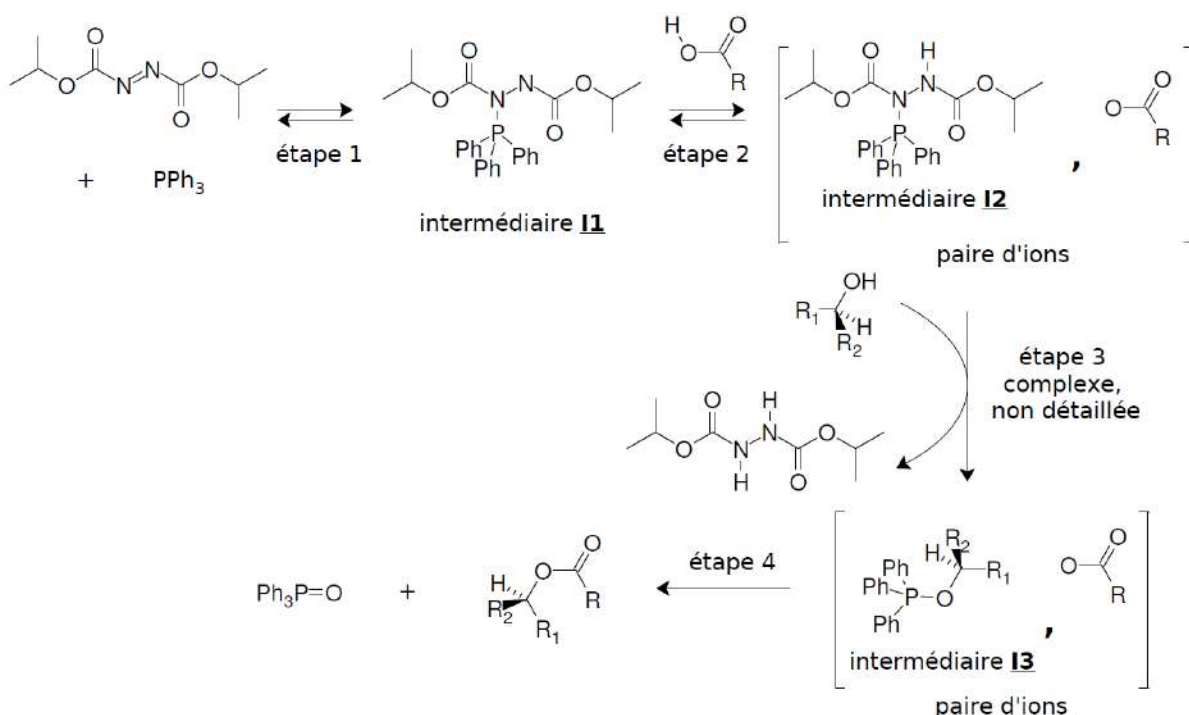


Figure 5 : Étapes successives dans la réaction de MITSUNOBU

10. Quel type de transformation ont subi le triphénylphosphane et le DIAD lors de la réaction de MITSUNOBU ?

11. Compléter la figure 5 ci-dessus en faisant figurer sur les représentations des espèces chimiques les lacunes, charges formelles et doublets non liants éventuels portés par les différents atomes, ainsi que les flèches courbes conventionnelles schématisant les mouvements d'électrons. On ne détaillera pas les transferts de doublets dans l'étape complexe 3.

12. Justifier la stabilité relative de l'intermédiaire **I1**.

13. Identifier dans le mécanisme les deux étapes d'activation des deux réactifs. En quoi peut-on dire que les espèces introduites ont été activées ?

14. En quoi la réaction de MITSUNOBU permet-elle de résoudre le problème posé aux auteurs par le changement de réactif chiral ?

15. Donner la structure du composé **27**, en tenant compte de la stéréochimie de la transformation.

Les étapes suivantes de la synthèse (métathèse cyclisante, hydrogénation catalytique et déprotection du groupe carbonyle cétonique) ne sont pas étudiées.

Synthèse énantiosélective de l'ivermectine B_{1a}

(d'après sujet Robert Burns WOODWARD 2018)

Lors de l'écriture des mécanismes réactionnels vous pouvez simplifier l'écriture des molécules et ne conserver que leurs parties réactives.

L'ivermectine B_{1a} est une lactone macrocyclique utilisée pour contrôler la quantité de nématodes parasites chez le bétail. Cette molécule, isolée du champignon *Streptomyces avermilitis* possède aussi des propriétés insecticides et antihelminthiques^a. Les molécules appartenant à cette famille sont efficaces à des doses aussi faibles que 10 µg/kg.

Sa structure, présentée figure 6, a été élucidée par diffraction des rayons X et par des études de dégradation. Cette molécule possède une caractéristique structurale essentielle à son activité : un squelette spirocétal dont la synthèse stéréosélective a constitué un véritable défi.

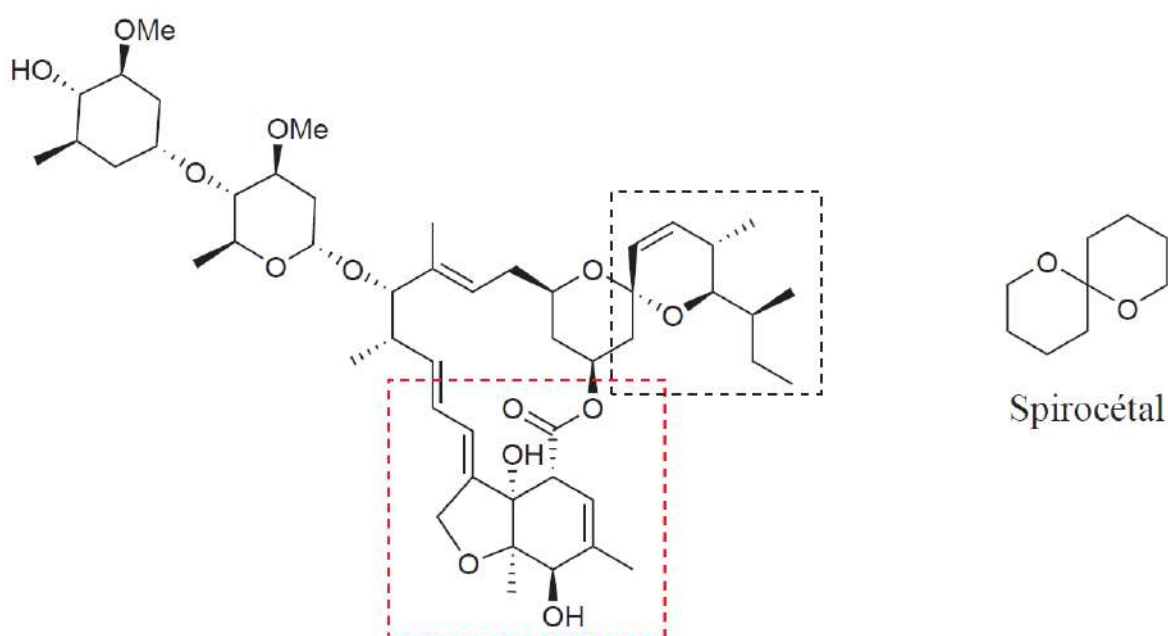


Figure 6 : Structure de l'ivermectine B_{1a}.

L'objet de ce problème est d'étudier la synthèse des fragments est et sud de la molécule (parties encadrées, figure 6). Ces synthèses ont été respectivement proposées par S. YAMASHITA et coll. (*The journal of antibiotics*, **2016**, Vol. 69, 31–50) et S. HANESSIAN et coll. (*Pure Appl. Chem.*, **1987**, Vol. 59, 299-316).

Synthèse de la partie sud de la molécule

Le schéma synoptique de synthèse de l'acétal **L** est présenté figure 7. Le réactif utilisé pour la synthèse de **L** est le D-(-)-sorbitol.

^a Un anthelminthique ou vermifuge est une classe de médicament antiparasitaire qui permet d'éradiquer les vers parasites, notamment gastro-intestinaux chez l'homme ou l'animal.

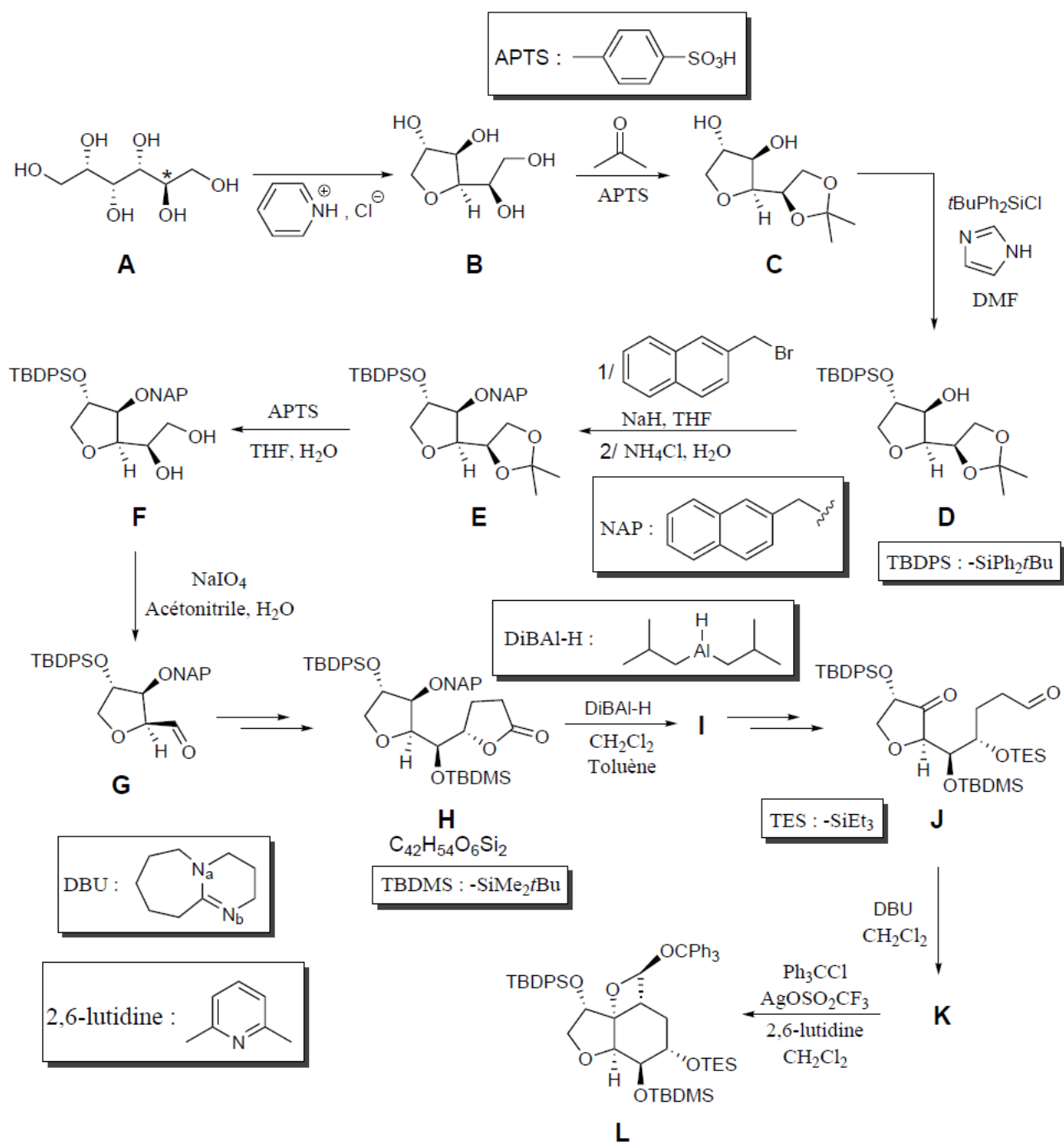


Figure 7 : Schéma synoptique de la synthèse stéréosélective de l'acétal **L**.

1. La molécule de D-(-)-sorbitol **A** est-elle chirale ? Justifier votre réponse.

2. Que signifie le signe (-) ? Quelle expérience faut-il réaliser pour observer cette propriété ?

3. Déterminer le descripteur stéréochimique du centre stéréogène du D-(-)-sorbitol A marqué d'une étoile.

Un mélange du D-(-)-sorbitol A (57 mmol) et de chlorure de pyridinium (91 mmol) est chauffé à 140 °C pendant 24 heures. Le mélange est ensuite déposé sur une couche de gel de silice de faible épaisseur puis élué par un mélange éthanoate d'éthyle - méthanol. Sans purification supplémentaire, le tétraol B ainsi obtenu est utilisé dans l'étape suivante.

Le composé B (31 mmol) est ensuite solubilisé dans la propanone. À cette solution est ajouté un mélange eau, acide paratoluènesulfonique (APTS, 2,9 g soit 15 mmol). À température ambiante, la solution est placée sous agitation pendant la nuit. Ensuite, de l'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO₃ et de l'éthanoate d'éthyle sont ajoutés. Les phases sont séparées, la solution aqueuse est extraite trois fois par de l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées avec Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice le produit C (53%) est isolé.

Son spectre de RMN ¹H est présenté tableau 1. Les signaux à $\delta = 1,80$ ppm et $\delta = 2,54$ ppm disparaissent lors de l'ajout d'eau deutérée D₂O.

Table 1 : Spectre de RMN ^1H du composé **C** enregistré à 400 MHz dans CDCl_3 .

Index	déplacement chimique δ /ppm	intégration relative	Multiplicité spectrale	Constante de Couplage J / 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	

4. Proposer un mécanisme réactionnel permettant d'obtenir le produit **B** sans tenir compte de la stéréochimie.

5. Proposer un mécanisme pour la transformation B en C. Quel rôle joue l'acide para-toluènesulfonique (APTS) ?

Le composé C est ensuite converti en composé D puis en composé E.

6. Discuter la régiosélectivité observée lors de la séquence réactionnelle C \rightarrow E.

À une solution du composé H (0,80 mmol) dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 est ajouté, à 0°C , le DiBAL-H solubilisé dans le toluène (4,8 mmol). Après trente minutes d'agitation à température ambiante le milieu est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse de sel de SEIGNETTE (tartrate de sodium et de potassium). La solution est laissée, à température ambiante, sous agitation constante pendant six heures. Les phases sont séparées, la solution aqueuse est extraite trois fois par de l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées avec Na_2SO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice le produit I (obtenu avec un rendement de 96%), de formule brute $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2$, est isolé. Son spectre IR présente notamment des bandes à 3478, 3053 et 2928 cm^{-1} . Le spectre de RMN ^1H du composé I ne présente aucun signal au-delà de $\delta = 8\text{ ppm}$.

7. Analyser, en vous aidant des données, la polarité de la liaison Al-H. En déduire le rôle du DiBAL-H.

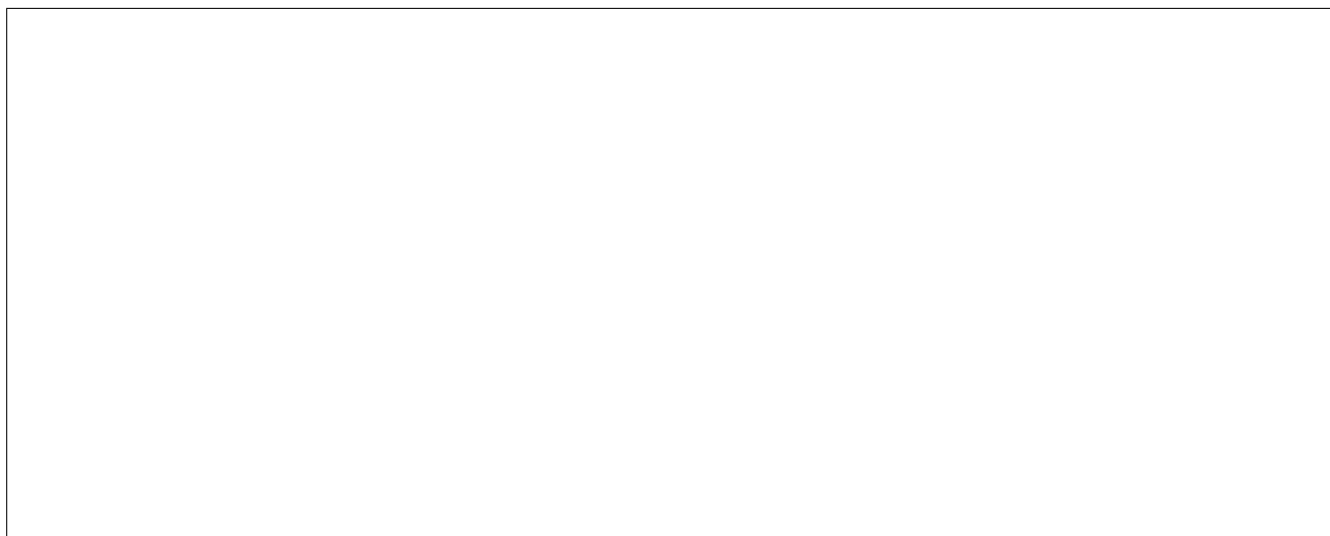
8. À l'aide - entre autres - des informations spectroscopiques donner la structure du composé I.

9. Proposer un mécanisme simplifié mettant en jeu un ion hydrure nucléophile pour la formation du composé **I**.



On ajoute à une solution de **J** (3,2 mmol) dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undéc-7-ène, aussi appelé DBU (6,4 mmol), à 0°C . Après trois heures d'agitation à 0°C , est ajoutée une solution saturée de chlorure d'ammonium NH_4Cl . Les phases sont séparées, la solution aqueuse est extraite trois fois par de l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Un mélange d'isomères est obtenu à l'issue de cette transformation. L'isomère **K** est obtenu majoritairement.

10. Le couple $\text{DBUH}^+ / \text{DBU}$ (molécule représentée figure 7, en bas à gauche) a un pK_a égal à 12,0 à 298 K. En s'intéressant à la stabilité des différents ions DBUH^+ qu'il est a priori possible de former par protonation du DBU, indiquer sur quel atome d'azote le DBU se protone préférentiellement.



11. Préciser le nom de la transformation mise en jeu lors de l'étape **J** \longrightarrow **K**.

12. La transformation de **J** conduit à la formation de plusieurs composés dont **K** est l'isomère majoritaire. Donner leur structure et préciser la relation de stéréo-isomérisie qui les lie.

Au composé **K** solubilisé dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 sont ajoutés successivement de la 2,6-lutidine (ou encore 2,6-diméthylpyridine, 19 mmol), du triflate d'argent $\text{F}_3\text{CSO}_3^- \text{Ag}^+$ (trifluorométhylsulfonate d'argent, 9,6 mmol) et du chlorure de triphénylméthyle (Ph_3CCl , 9,6 mmol). La solution est laissée sous agitation constante à 50°C pendant 3,5 heures. Le mélange est filtré sur papier filtre et le filtrat hydrolysé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO_3 . La phase organique est séparée et les phases aqueuses sont extraites par de l'éthoxyéthane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure, séchées et le solvant est évaporé. Après purification par chromatographie sur gel de silice le composé **L** est obtenu avec un rendement de 75%.

13. Quel rôle joue le triflate d'argent, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ dans cette transformation ? La 2,6-diméthylpyridine ?

14. Proposer le mécanisme de formation du composé L.

Données :

À $T = 298 \text{ K}$ on donne :

- $\text{p}K_a$ du couple $\text{DBUH}^+ / \text{DBU}$ est égal à 12,0
- $\text{p}K_a$ du couple 2,6-lutidinium / 2,6-lutidine vaut 6,65
- $\text{p}K_s(\text{AgCl}) = 9,8$
- Dans l'échelle d'électronégativité de PAULING on a : $\chi_P(\text{H}) = 2,2$ et $\chi_P(\text{Al}) = 1,6$

★ Fin ★

Correction - Synthèse du diploidalide-A

Fl. CANCADIÉ

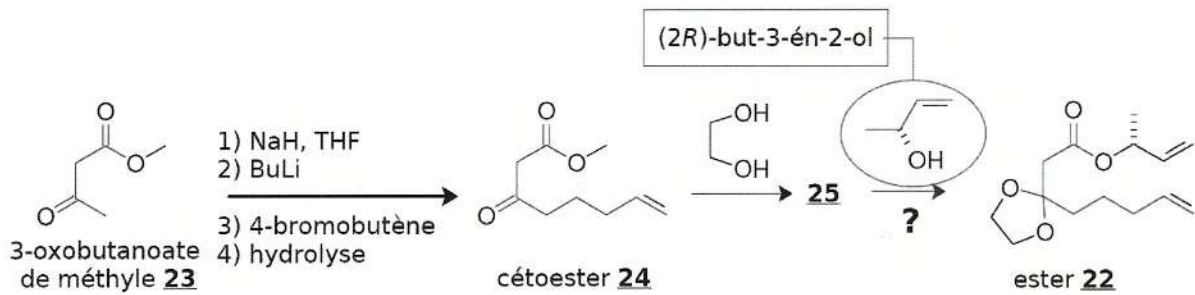
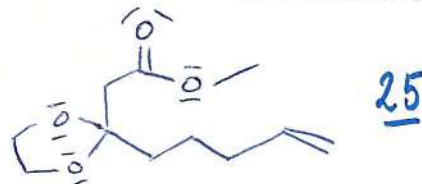


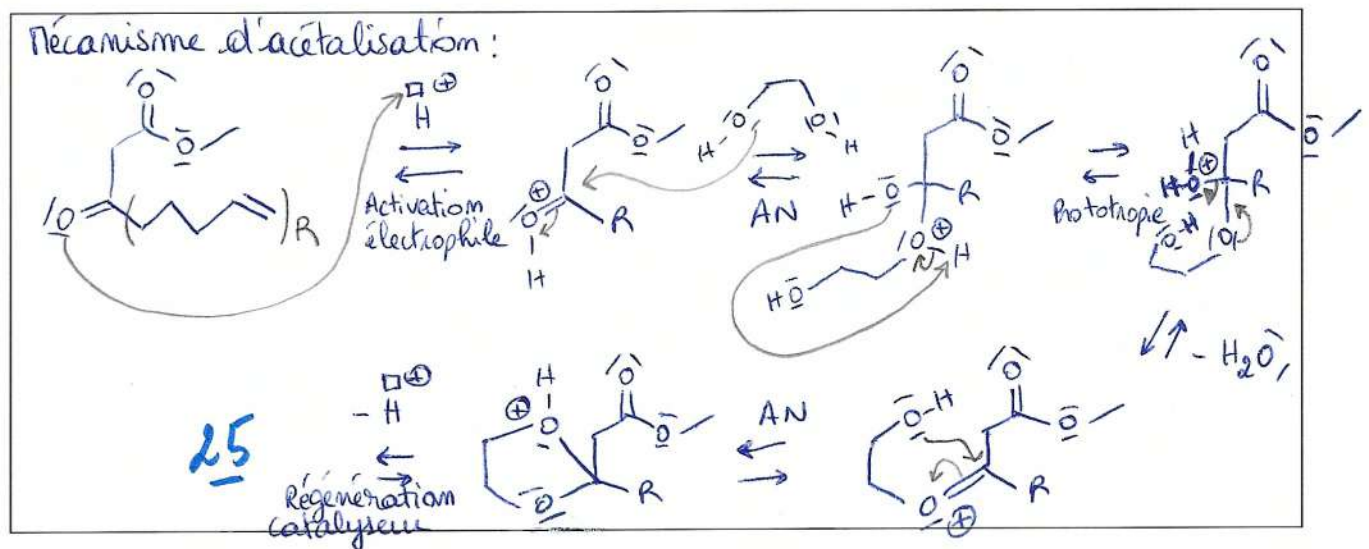
Figure 3 : Premières étapes de la synthèse du diploidalide-A, selon SINGH et coll.

1. Donner la formule topologique de la molécule **25**.

On réalise une réaction d'acétalisation sur le composé **24** :



2. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **25**. On détaillera le(s) rôle(s) de l'APTS.*

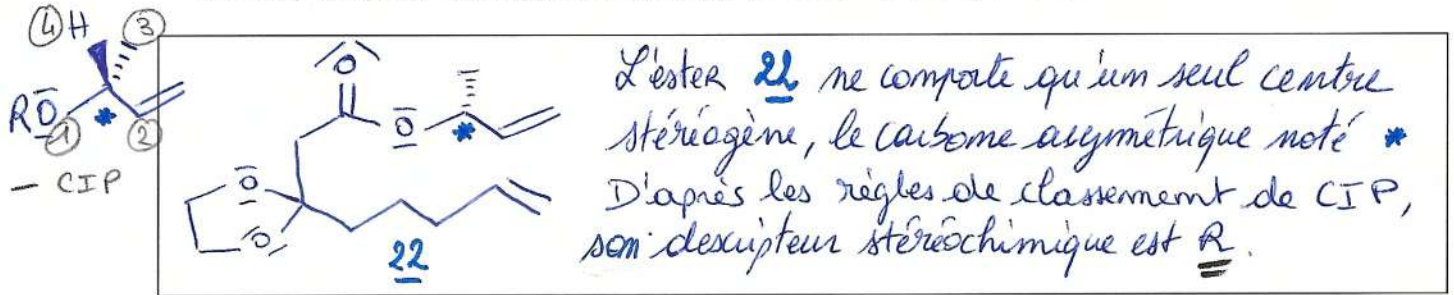


3. Quel est le rôle du décanteur de Dean-Stark ?

La réaction d'acétalisation est équilibrée. Le décanteur de Dean-Stark permet de retirer l'eau du milieu réactionnel, au fur et à mesure de sa formation. On déplace ainsi l'équilibre dans le sens de formation de **25** et on augmente le rendement de cette étape.

* L'APTS joue le rôle de catalyseur acide. Il est soluble en phase organique et sa base conjuguée est peu nucléophile, ce qui limite les réactions secondaires.

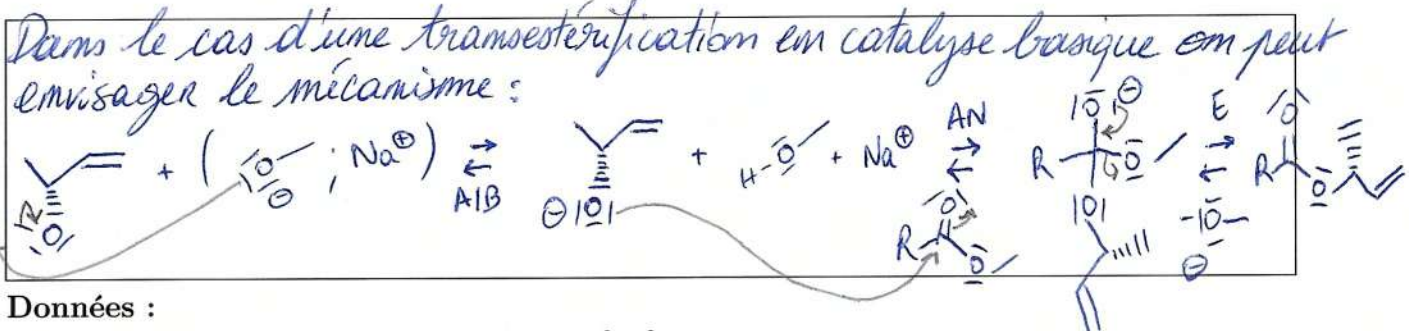
4. On cherche maintenant à obtenir l'ester **22** dont la structure tridimensionnelle est parfaitement définie sur la figure 3. Déterminer le descripteur stéréochimique (configuration absolue) du (des) centre(s) stéréogène(s) de cette molécule, en détaillant le raisonnement.



5. Dans leur publication, les auteurs écrivent qu'ils ont pu, dans un premier temps, se procurer du (2R)-but-3-én-2-ol énantiomériquement pur, disponible commercialement. Une transestérification permet, en conditions de catalyse basique (en présence d'une trace de méthanolate de sodium, par exemple), de transformer le composé **25** en composé **22**, sans risque pour la pureté stéréochimique du produit. Expliquer pourquoi une catalyse acide ne peut être mise en oeuvre pour réaliser la transformation de **25** en **22**, dans l'optique de l'obtention d'un produit stéréochimiquement homogène.

La réaction d'acétalisation présentée en question 2 est réversible. En se plaçant en conditions acides, on risque donc de retirer l'acétal, c'est-à-dire déprotéger la cétone.
Une réaction avec la cétone déprotégée et le (2R)-but-3-én-2-ol pourrait avoir lieu, en catalyse acide, formant un hémiacétal. Ce n'est pas ce qu'on veut...

6. Comment serait-il possible de rendre la transestérification totale ? On indique que le coût du (2R)-but-3-én-2-ol énantiomériquement pur ne permet pas de l'utiliser en grand excès...



Données :

Températures d'ébullition sous pression standard
 $\theta_{eb}(\text{méthanol}) = 65^\circ\text{C}$; $\theta_{eb}(\text{but-3-én-2-ol}) = 97^\circ\text{C}$

Les températures d'ébullition de l'éthanol et du but-3-én-2-ol étant assez distinctes, on peut envisager de chauffer à $T > 65^\circ\text{C}$ pour éliminer le méthanol au fur et à mesure de sa production. C'est le même esprit que le Dean-Stark pour l'acétalisation, on déplace l'équilibre dans le sens de production du produit d'intérêt.

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 .

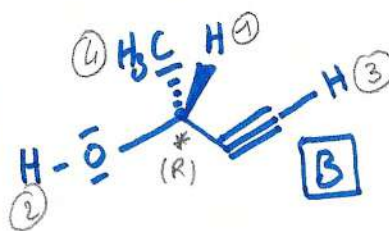
7. En détaillant la démarche et en interprétant avec soin les données spectroscopiques, déterminer la structure de la molécule **B**.

Analyse du spectre IR :

$\sigma = 3350\text{ cm}^{-1}$ (large) \rightarrow bande de vibration d'élongation O-H
 $\sigma = 3300\text{ cm}^{-1}$ (fin et intense) \rightarrow " " $\equiv\text{C}-\text{H}$
 $\sigma = 2990\text{ cm}^{-1}$ et $\sigma = 2950\text{ cm}^{-1}$ \rightarrow " " C-H
 $\sigma = 2120\text{ cm}^{-1}$ (fin) \rightarrow " " $-\text{C}\equiv\text{C}-$
 $\sigma = \cancel{1500}\text{ cm}^{-1}$ \rightarrow pas de C=C

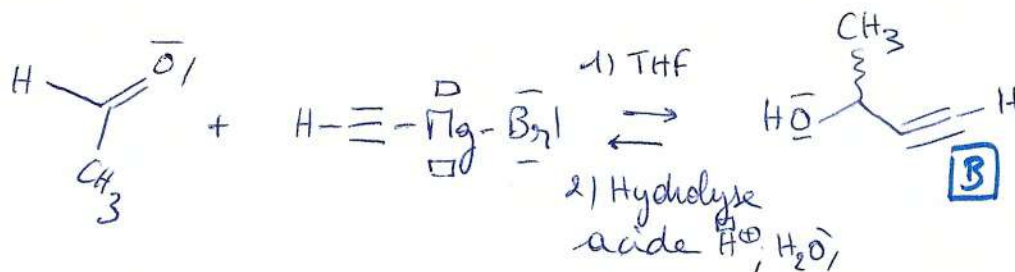
Analyse du spectre RMN :

δ (ppm)	multiplicité	intégration	attribution
4,53	qd	1	①
3,00	d	1	②
2,47	d	1	③
1,47	d	3	④



8. 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.

Pour réaliser la synthèse (racémique) du composé **B** on peut proposer l'addition d'un organomagnésien (dérivé de l'éthyme) sur l'éthanal :



9. Malheureusement pour les auteurs, seul le composé de stéréodescripteur (2S) est commercialement disponible. Montrer que le protocole de transestérification précédemment identifié ne peut être envisagé pour obtenir un précurseur de l'ester **22** ayant la bonne stéréochimie.

Dans le mécanisme de transestérification en conditions basiques présenté question 6, on note que l'ester **22** conserve la configuration absolue du carbone asymétrique. On ne peut donc pas obtenir l'ester de configuration (R) en partant de la (2S)-but-3-én-2-ol.

Les auteurs se tournent alors vers la réaction de MITSUNOBU, mise au point en 1967.

Le composé **25** est transformé en l'acide carboxylique correspondant **26** et opposé au composé **B** dans les conditions de la réaction de MITSUNOBU [figure 4] : une solution dans l'éthoxyéthane Et_2O de l'acide **26**, de diisopropylazodicarboxylate (DIAD), de composé **B** et de triphénylphosphane PPh_3 est agitée pendant douze heures à la température $\theta = 0^\circ C$. Après élimination de l'oxyde $O=PPh_3$ par filtration, le composé **27** - ayant la stéréochimie requise - est isolé et purifié. Il est ensuite transformé en ester **22** par hydrogénation catalytique ménagée sur un catalyseur *ad hoc*.

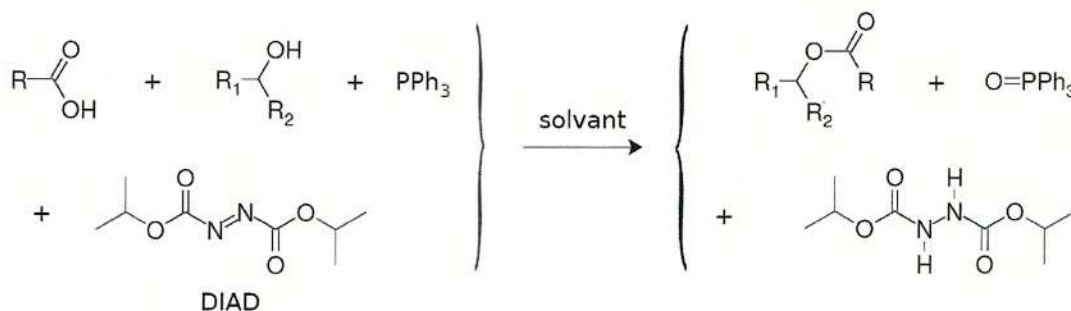


Figure 4 : Principe de la réaction de MITSUNOBU

Le mécanisme de la réaction de Mitsunobu n'est pas encore totalement élucidé, mais en voici figure 5 une proposition considérée actuellement comme raisonnable par les spécialistes. Seuls les intermédiaires réactionnels figurant dans la voie réactionnelle conduisant au produit ont été représentés (il y en a bien d'autres, non productifs). On considérera que les étapes 1, 2 et 4 sont des actes élémentaires. L'étape 3 est complexe - d'après les spécialistes, il n'est pas simple de déterminer dans quel ordre se font les créations/ruptures des différentes liaisons et, en outre, l'influence du solvant est très importante. À un moment ou à un autre, sous une forme ou sous une autre, l'atome d'oxygène de l'alcool se fixe sur l'atome de phosphore pour donner en une ou plusieurs étapes élémentaires l'intermédiaire **I3**.

Sur la figure ne figurent, intentionnellement, ni les doublets non liants, ni les éventuelles lacunes, ni les éventuelles charges formelles portées par les atomes.

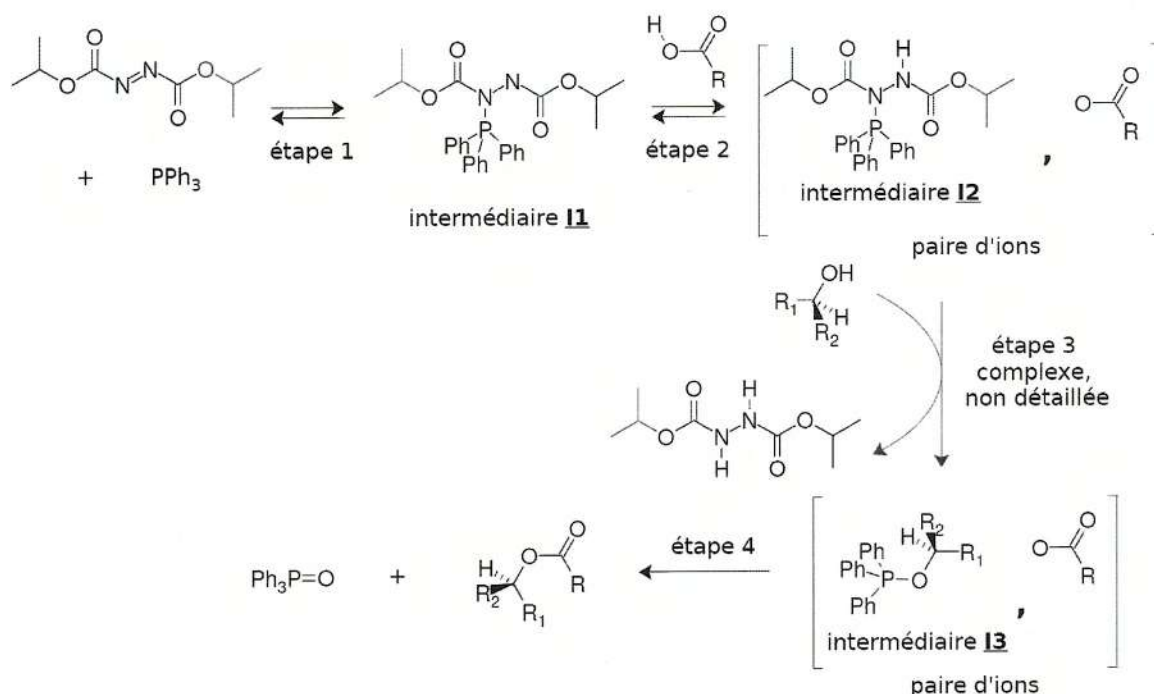


Figure 5 : Étapes successives dans la réaction de MITSUNOBU

10. Quel type de transformation ont subi le triphénylphosphane et le DIAD lors de la réaction de MITSUNOBU ?

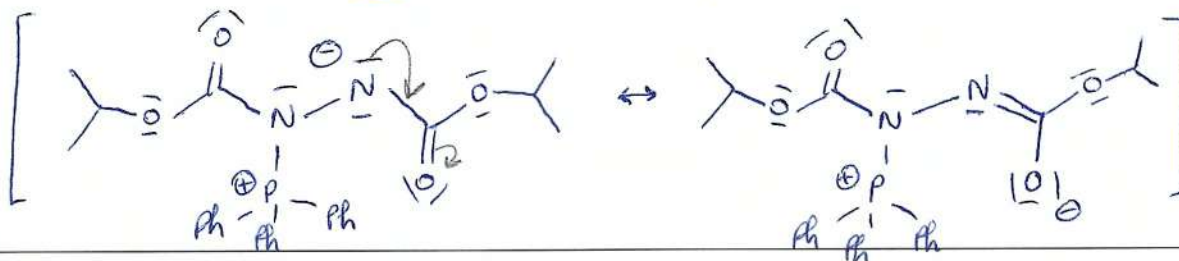
Le triphénylphosphane subit une oxydation (en oxyde de triphénylphosphine).

Le DIAD subit quant à lui une réduction.

11. Compléter la figure 5 ci-dessus en faisant figurer sur les représentations des espèces chimiques les lacunes, charges formelles et doublets non liants éventuels portés par les différents atomes, ainsi que les flèches courbes conventionnelles schématisant les mouvements d'électrons. On ne détaillera pas les transferts de doublets dans l'étape complexe 3.

12. Justifier la stabilité relative de l'intermédiaire **I1**.

L'intermédiaire **I1** est stabilisé par mésoomérie :



13. Identifier dans le mécanisme les deux étapes d'activation des deux réactifs. En quoi peut-on dire que les espèces introduites ont été activées ?

Étape 2 : activation de la nucléophilie de l'acide carboxylique, par réaction acido-basique formant le carboxylate.

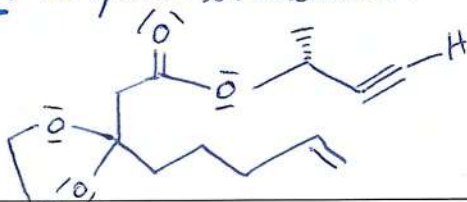
Étape 3 : activation de l'électrophilie de l'alcool, avec la formation d'un bon nucléofuge : $\text{Ph}_3\text{P}-\text{O}^+-\text{R}$.

14. En quoi la réaction de MITSUNOBU permet-elle de résoudre le problème posé aux auteurs par le changement de réactif chiral ?

La réaction de MITSUNOBU entraîne l'inversion de la configuration absolue du carbone portant la fonction alcool !
On peut donc obtenir l'énantiomère souhaité en partant du composé **B** ayant le descripteur inverse !

15. Donner la structure du composé **27**, en tenant compte de la stéréochimie de la transformation.

Le composé **27** a pour structure :



Les étapes suivantes de la synthèse (métathèse cyclisante, hydrogénation catalytique et déprotection du groupe carbonyle cétonique) ne sont pas étudiées.

CORRECTION - Synthèse de l'avenmectine B_{1a}

R. RATTOZZI

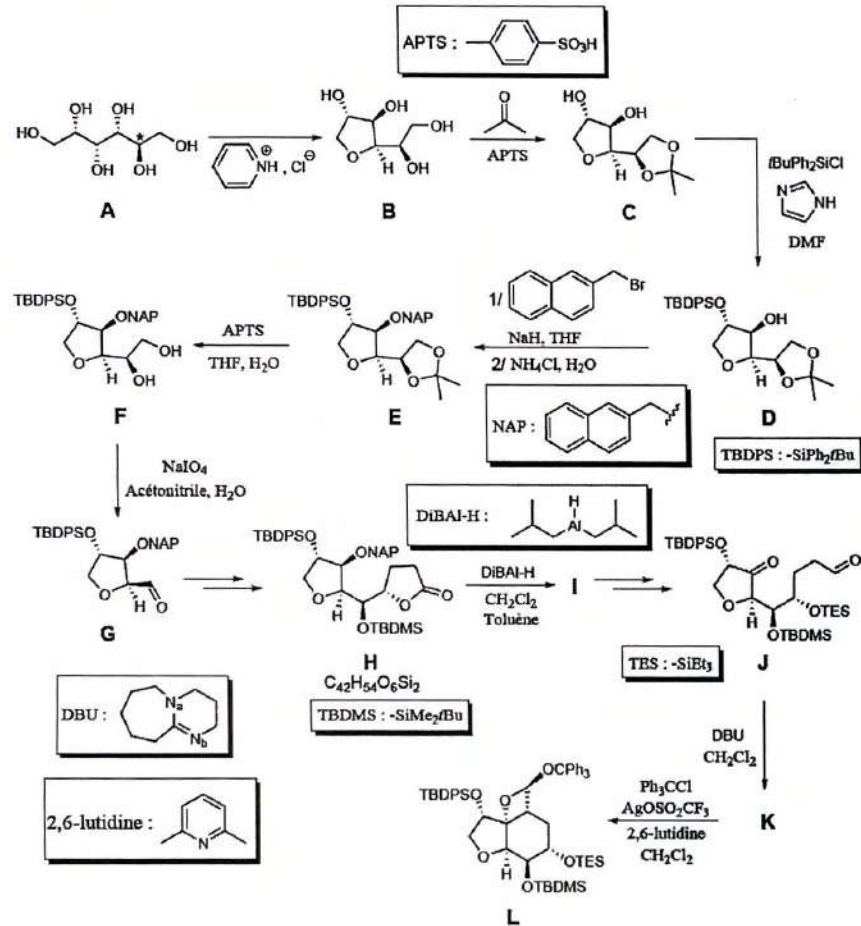
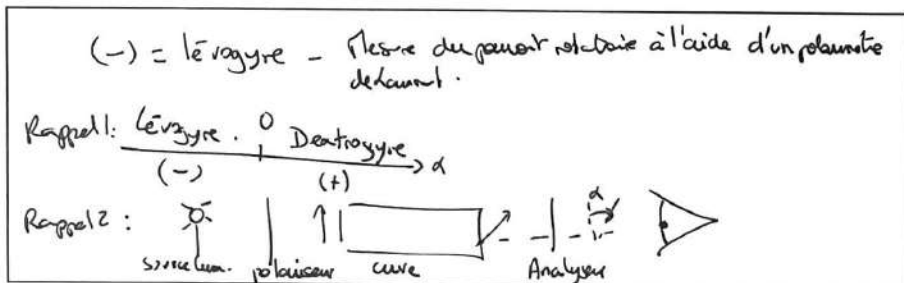


Figure 7 : Schéma synoptique de la synthèse stéréosélective de l'acétal L.

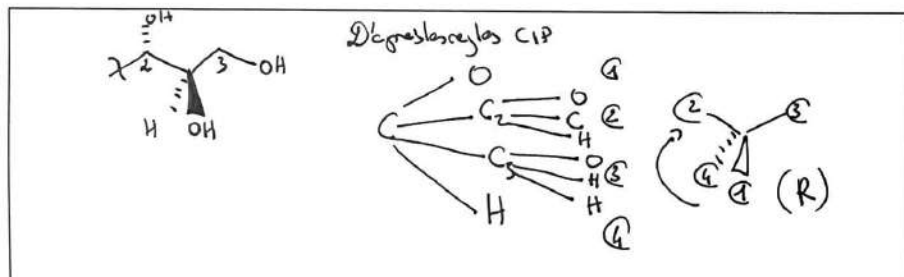
1. La molécule de D-(-)-sorbitol A est-elle chirale ? Justifier votre réponse.

Molécule qui possède 4 C* sans symétrie => chirale.
 (Res.: le nom indique qu'elle est lévogyre => chirale)

2. Que signifie le signe (-) ? Quelle expérience faut-il réaliser pour observer cette propriété ?



3. Déterminer le descripteur stéréochimique du centre stéréogène du D-(-)-sorbitol **A** marqué d'une étoile.



Un mélange du D-(-)-sorbitol **A** (57 mmol) et de chlorure de pyridinium (91 mmol) est chauffé à 140 °C pendant 24 heures. Le mélange est ensuite déposé sur une couche de gel de silice de faible épaisseur puis élué par un mélange éthanoate d'éthyle - méthanol. Sans purification supplémentaire, le tétraol **B** ainsi obtenu est utilisé dans l'étape suivante.

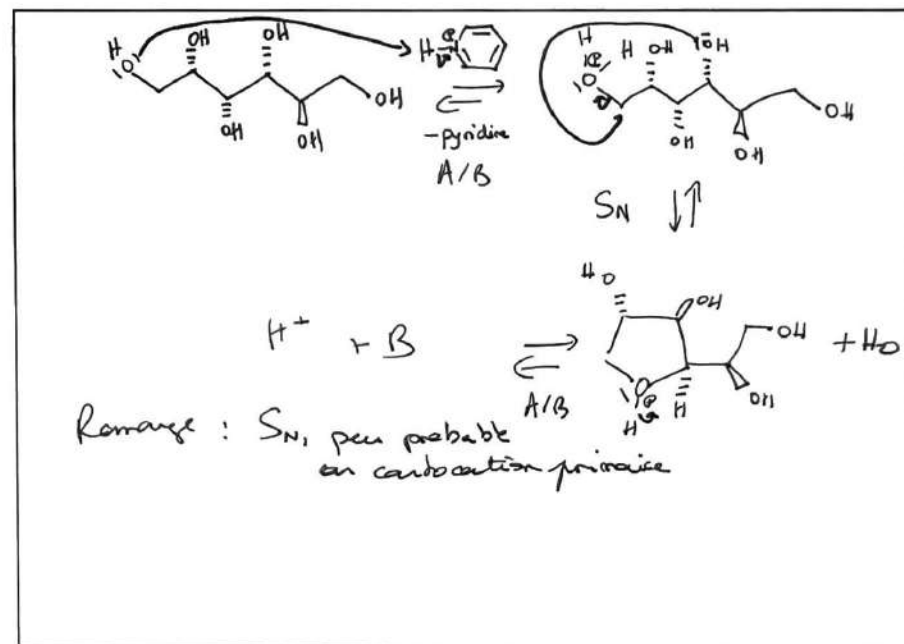
Le composé **B** (31 mmol) est ensuite solubilisé dans la propanone. À cette solution est ajouté un mélange eau, acide paratoluènesulfonique (APTS, 2,9 g soit 15 mmol). À température ambiante, la solution est placée sous agitation pendant la nuit. Ensuite, de l'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO₃ et de l'éthanoate d'éthyle sont ajoutés. Les phases sont séparées, la solution aqueuse est extraite trois fois par de l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées avec Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice le produit **C** (53%) est isolé.

Son spectre de RMN ¹H est présenté tableau 1. Les signaux à δ = 1,80 ppm et δ = 2,54 ppm disparaissent lors de l'ajout d'eau deutérée D₂O.

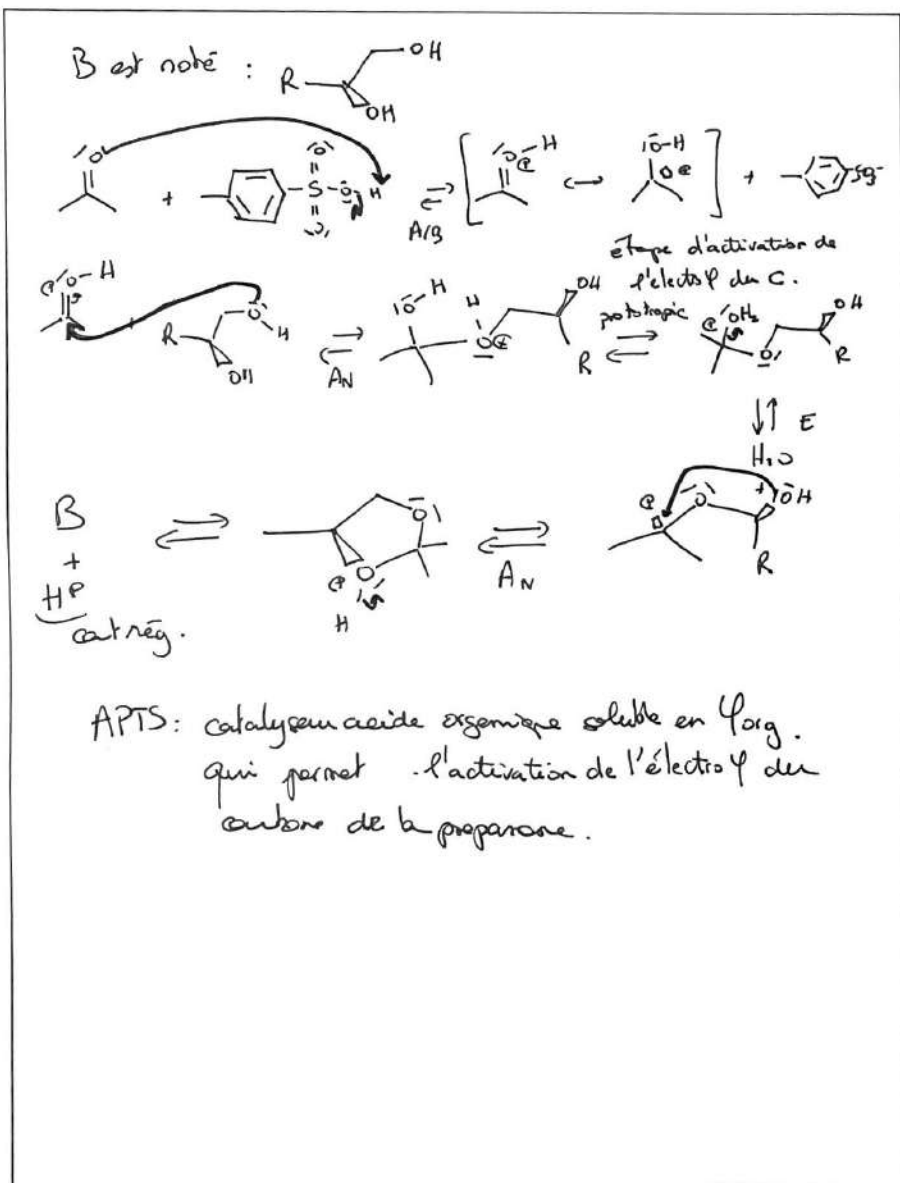
Table 1 : Spectre de RMN ¹H du composé **C** enregistré à 400 MHz dans CDCl₃.

Index	déplacement chimique δ / ppm	intégration relative	Multiplicité spectrale	Constante de Couplage J / 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	

4. Proposer un mécanisme réactionnel permettant d'obtenir le produit **B** sans tenir compte de la stéréochimie.

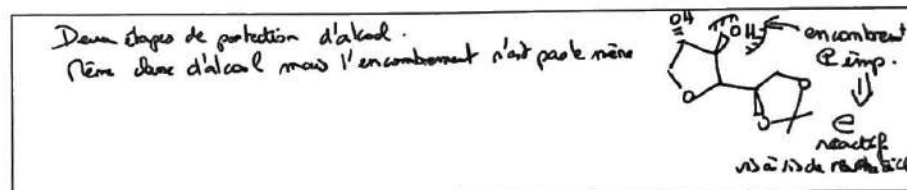


5. Proposer un mécanisme pour la transformation **B** en **C**. Quel rôle joue l'acide paratoluènesulfonique (APTS) ?



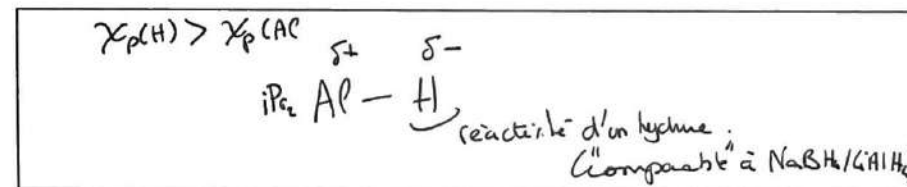
Le composé **C** est ensuite converti en composé **D** puis en composé **E**.

6. Discuter la régiosélectivité observée lors de la séquence réactionnelle **C** \rightarrow **E**.

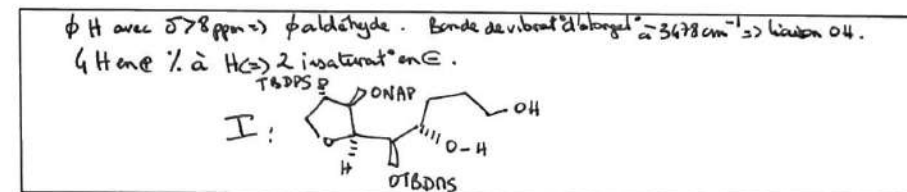


À une solution du composé **H** (0,80 mmol) dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 est ajouté, à 0°C , le DiBAL-H solubilisé dans le toluène (4,8 mmol). Après trente minutes d'agitation à température ambiante le milieu est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse de sel de SEIGNETTE (tartrate de sodium et de potassium). La solution est laissée, à température ambiante, sous agitation constante pendant six heures. Les phases sont séparées, la solution aqueuse est extraite trois fois par de l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées avec Na_2SO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice le produit **I** (obtenu avec un rendement de 96%), de formule brute $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2$, est isolé. Son spectre IR présente notamment des bandes à 3478, 3053 et 2928 cm^{-1} . Le spectre de RMN ^1H du composé **I** ne présente aucun signal au-delà de $\delta = 8\text{ ppm}$.

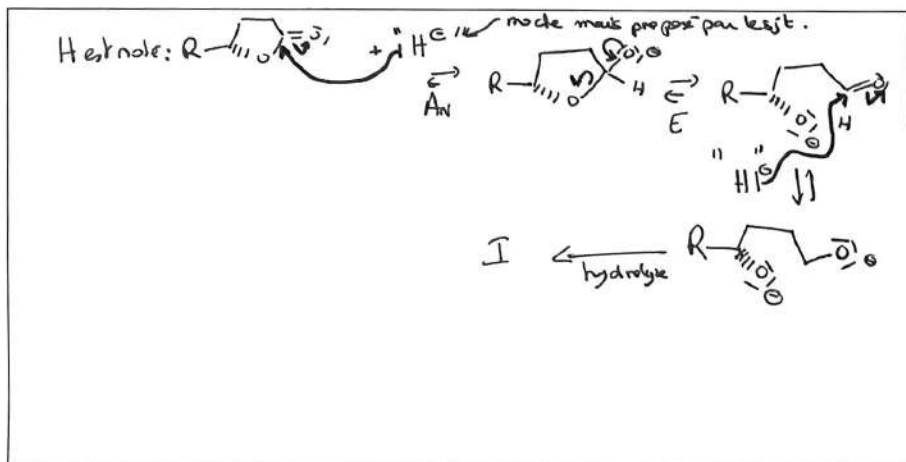
7. Analyser, en vous aidant des données, la polarité de la liaison Al-H. En déduire le rôle du DiBAL-H.



8. À l'aide - entre autres - des informations spectroscopiques donner la structure du composé **I**.

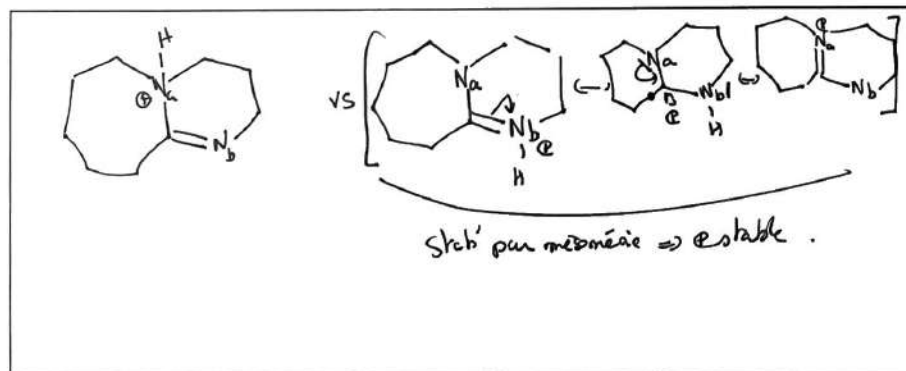


9. Proposer un mécanisme simplifié mettant en jeu un ion hydrure nucléophile pour la formation du composé **I**.

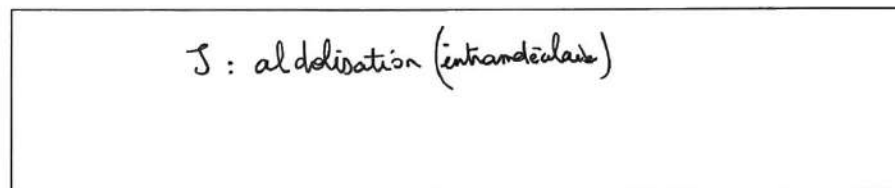


On ajoute à une solution de **J** (3,2 mmol) dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undéc-7-ène, aussi appelé DBU (6,4 mmol), à 0°C . Après trois heures d'agitation à 0°C , est ajoutée une solution saturée de chlorure d'ammonium NH_4Cl . Les phases sont séparées, la solution aqueuse est extraite trois fois par de l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Un mélange d'isomères est obtenu à l'issue de cette transformation. L'isomère **K** est obtenu majoritairement.

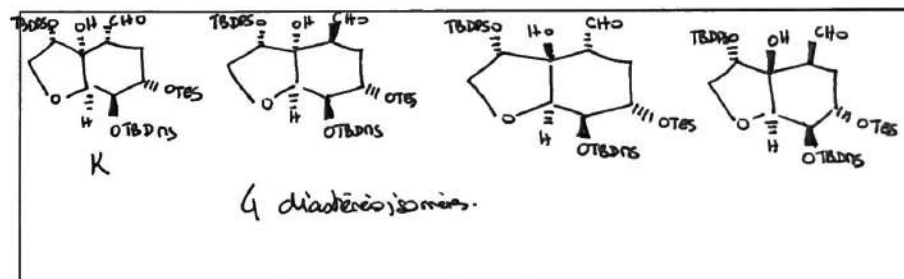
10. Le couple $\text{DBUH}^+ / \text{DBU}$ (molécule représentée figure 7, en bas à gauche) a un pK_a égal à 12,0 à 298 K. En s'intéressant à la stabilité des différents ions DBUH^+ qu'il est a priori possible de former par protonation du DBU, indiquer sur quel atome d'azote le DBU se protonne préférentiellement.



11. Préciser le nom de la transformation mise en jeu lors de l'étape **J** \rightarrow **K**.

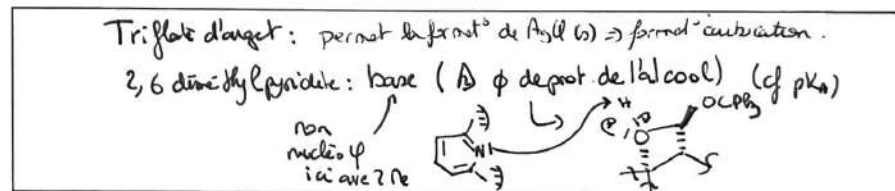


12. La transformation de **J** conduit à la formation de plusieurs composés dont **K** est l'isomère majoritaire. Donner leur structure et préciser la relation de stéréo-isomérisie qui les lie.



Au composé **K** solubilisé dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 sont ajoutés successivement de la 2,6-lutidine (ou encore 2,6-diméthylpyridine, 19 mmol), du triflate d'argent $\text{F}_3\text{CSO}_3^-\text{Ag}^+$ (trifluorométhylsulfonate d'argent, 9,6 mmol) et du chlorure de triphénylméthyle (Ph_3CCl , 9,6 mmol). La solution est laissée sous agitation constante à 50°C pendant 3,5 heures. Le mélange est filtré sur papier filtre et le filtrat hydrolysé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO_3 . La phase organique est séparée et les phases aqueuses sont extraites par de l'éthoxyéthane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure, séchées et le solvant est évaporé. Après purification par chromatographie sur gel de silice le composé **L** est obtenu avec un rendement de 75%.

13. Quel rôle joue le triflate d'argent, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ dans cette transformation ? La 2,6-diméthylpyridine ?



14. Proposer le mécanisme de formation du composé **L**.

