

Devoir Maison n° 2

préparé par Jean-François Olivieri (jfolivie@clipper.ens.fr)

8 novembre 2019

Résumé

Ce sujet résulte de la combinaison de deux épreuves de l'agrégation de chimie, le sujet **A** 2019 et le sujet **A** 2008.

Puisque vous commencez à être plus à l'aise en chimie organique, le sujet est particulièrement long et d'un niveau relativement plus poussé que ce que vous avez eu jusque là. La première partie devrait vous mettre en confiance en faisant appel à des connaissances de niveau licence. La seconde partie fait appel à des connaissances de niveau master, sur la réactivité des hétéroéléments et les modèles stéréochimiques qui leur sont associés.

En aucune mesure, il n'est attendu de vous que vous sachiez apporter une réponse à l'ensemble du sujet mais il vous est demandé :

- de fournir des réponses **rédigées** (c'est-à-dire des phrases : sujet + verbe + complément),
- que celles-ci soient **claires, précises et concises** (c'est-à-dire pas de romans, l'information essentielle doit ressortir et être facilement accessible au correcteur, ...) ,
- de fournir **tout début de raisonnement** même si il n'est pas terminé, tout en restant honnête sur la viabilité scientifique de votre réponse (c'est-à-dire que vous êtes en droit de critiquer votre réponse si elle vous semble incomplète, ...).

Au final, il est attendu par l'emploi de votre plus belle et robuste plume, d'écrire une **copie de concours** !

Une attention toute particulière sera apporté par le correction à l'**écriture des mécanismes** (DNL, lacunes, flèches doubles/simples, départ de gaz, précipitation, pK_a), ainsi qu'à l'**écriture des équations de réactions** (ajustement, phases).

Il ne faut pas hésiter à travailler à **plusieurs** et à vous appuyer sur la **bibliographie** disponible en 417 afin de contourner les difficultés que vous pouvez rencontrer et compléter votre culture en chimie organique.

Pour terminer, il ne s'agit pas d'un devoir surveillé. Afin d'ajuster la correction et permettre au correcteur d'apporter une réponse à chacun d'entre vous, il vous est demandé d'indiquer sur vos copies **le temps** et les **difficultés** que vous que vous avez rencontré dans ce sujet. Quelques mots suffiront à ce qu'il se fasse une idée ...

Ce DM sera à rendre à la date du **18 novembre 2019** au plus tard.

Force et honneur !

Table des matières

1	Les Antimitotiques (tiré de l'agrégation externe, sujet A 2019, II.B.)	2
1.1	Étude de la structure de la péloruside A (R)	2
1.2	Mode d'action du péloruside A	4
1.3	Etude partielle de la synthèse racémique de molécules analogues au péloruside A . . .	5
1.3.1	Synthèse du synthon 1	6
1.3.2	Synthèse du synthon 2	8
1.3.3	Couplage des synthons 1 et 2	8
1.4	Synthèse totale du péloruside A proposée par <i>De Brabander</i>	9
2	La chimie du bore (tiré de l'agrégation externe, sujet A 2008, I.)	11
2.1	Généralités	11
2.2	La réaction d'hydroboration des oléfines	12
2.2.1	Généralités	12
2.2.2	Régiosélectivité	12
2.2.3	Stereochimie de l'hydroboration	14
2.2.4	Stereochimie de la protolyse d'un organoborane	15
2.2.5	Stereochimie de l'oxydation d'un organoborane	15
2.3	Les allylboronates et crotylboronates en synthèse	16
2.4	Application à la synthèse de la (–)-salicylihalamide A	18
2.4.1	Synthèse de C	19
2.4.2	Synthèse de D	20
2.4.3	Obtention de la (–)-salicylihalamide A	20

Chapitre 1

Les Antimitotiques (tiré de l'agrégation externe, sujet A 2019, II.B.)

Les antimitotiques sont des poisons du fuseau mitotique qui agissent pendant la mitose. Au cours de cette phase, un fuseau formé par des microtubules est constitué. Les chromosomes dédoublés migrent le long de ce fuseau vers chaque extrémité des microtubules. Les antimitotiques altèrent ces microtubules, forme polymérisée de la tubuline, ce qui bloque la prolifération cellulaire. Ils sont classés en deux catégories distinctes : les antipolymérisants qui empêchent la polymérisation de la tubuline en microtubules et les stabilisants qui inhibent la dépolymérisation de ces microtubules. Le péloruside, comme le Taxol[®] et la laulimalide, (cf Fig. 1.1) sont des molécules qui stabilisent le fuseau mitotique en interférant sur la dépolymérisation des microtubules à l'échelle du nanomolaire.



FIGURE 1.1 – Exemples de molécules antimitotiques

L'écosystème des océans représente une source importante de molécules à fort intérêt biologique. En 2000, un spécimen d'éponges *Mycales* a fait l'objet d'une étude par *Northcote*. Un échantillon congelé (170 g) de cette éponge a permis l'extraction de trois composés aux caractéristiques structurales et aux propriétés biologiques très différentes : 11,7 mg de pateamine, 10,6 mg de mycalamide A (Fig. 1.2) et 3 mg de péloruside A.

Northcote porte son attention sur le péloruside A dont des tests ont révélé une activité cytotoxique puissante, sans pour autant établir son mécanisme d'action. Il s'est particulièrement intéressé à l'élucidation de sa structure.

Dans cette partie on se propose d'étudier tout d'abord la structure du péloruside A, puis dans un second temps, la stratégie de synthèse d'un analogue de cette molécule. Cette partie s'achève sur la synthèse historique du péloruside A proposée par *De Brabander*.

1.1 Étude de la structure de la péloruside A (R)

Q 1 Le péloruside A a pour formule brute $C_{27}H_{48}O_{11}$. Proposer une technique expérimentale pour déterminer cette formule brute. Quelle(s) information(s) peut-on recueillir à partir de la formule brute de cette molécule ?

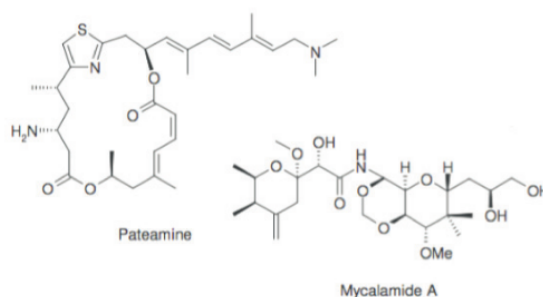


FIGURE 1.2 – Quelques molécules isolées des éponges *Mycales* présentant un intérêt thérapeutique

En 2003, *De Brabander* a décrit la première synthèse totale du péloruside A sur la base de la structure proposée par *Northcote* en 2000 et déterminé de façon non ambiguë les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes du produit naturel (Fig. 1.3) ; les données spectroscopiques du composé synthétisé sont parfaitement identiques à celle de la molécule extraite de l'éponge, par contre leurs pouvoirs rotatoires sont inversés.

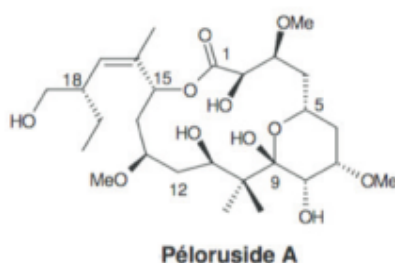


FIGURE 1.3 – Structure du péloruside A proposée par *Northcote*

Q 2 Décrire une méthode expérimentale permettant de déterminer un pouvoir rotatoire.

Q 3 Représenter la structure du péloruside A confirmée par les travaux de *De Brabander*.

Une étude RMN-modélisation a été décrite par *Barbero* en 2006. En solution aqueuse, le macrocycle du péloruside A existe sous la forme de deux conformères **A** et **B**, en équilibre en faveur du conformère **B** (Fig. 1.4). La situation inverse est observée dans le chloroforme avec la seule présence du conformère **A**.

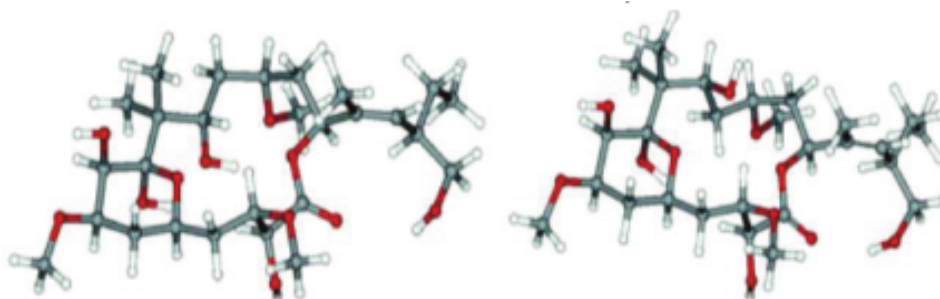


FIGURE 1.4 – Conformères du péloruside A [gauche : A, droite : B]

Q 4 Quelle interprétation peut-on proposer pour rendre compte des proportions différentes des deux conformères en solution aqueuse et dans le chloroforme ?

1.2 Mode d'action du péloruside A

En 2002, *Miller* a effectué une étude comparative entre le péloruside A, sa forme réduite, et le Taxol[®], antimitotique de référence. À l'équilibre, le péloruside A existe sous deux formes ouverte et fermée du cycle pyrane. La réduction de ce cycle donne un alcool en C₉ et conduit au péloruside A réduit (Fig. 1.5). Comme le Taxol[®], le péloruside A provoque la polymérisation de la tubuline soluble en microtubules. À partir d'une concentration de 100 nmol L⁻¹ et au bout de seulement quelques minutes, aucune forme soluble de tubuline n'est détectable en présence de ces deux composés. En revanche, quelle que soit sa concentration, le péloruside A réduit n'a aucun effet sur la tubuline.

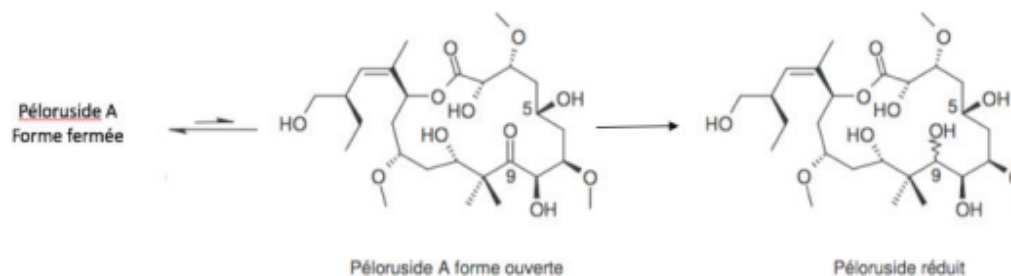


FIGURE 1.5 – Réduction du péloruside A

Q 5 Expliquer l'existence des formes fermée et ouverte du péloruside A.

Q 6 Proposer un réactif et des conditions expérimentales pour effectuer la réduction du péloruside A (Fig. 1.5). Proposer un mécanisme réactionnel détaillé. Ce réactif doit-il être chimiosélectif ?

La fixation du péloruside A sur les microtubules a été étudiée par spectrométrie de masse (Fig. 1.6). Différents échantillons contenant des microtubules stabilisés ont été mis en présence de péloruside A, de laulimalide et de Taxol[®]. Après centrifugation, le surnageant et le résidu contenant les microtubules ont été analysés. Les deux premiers spectres (Fig. 1.6 A & B) servent de témoins et les deux suivants résultent de l'analyse d'échantillons contenant du laulimalide et du péloruside d'une part ou du péloruside et du Taxol[®] d'autre part (Fig. 1.6 C & D).

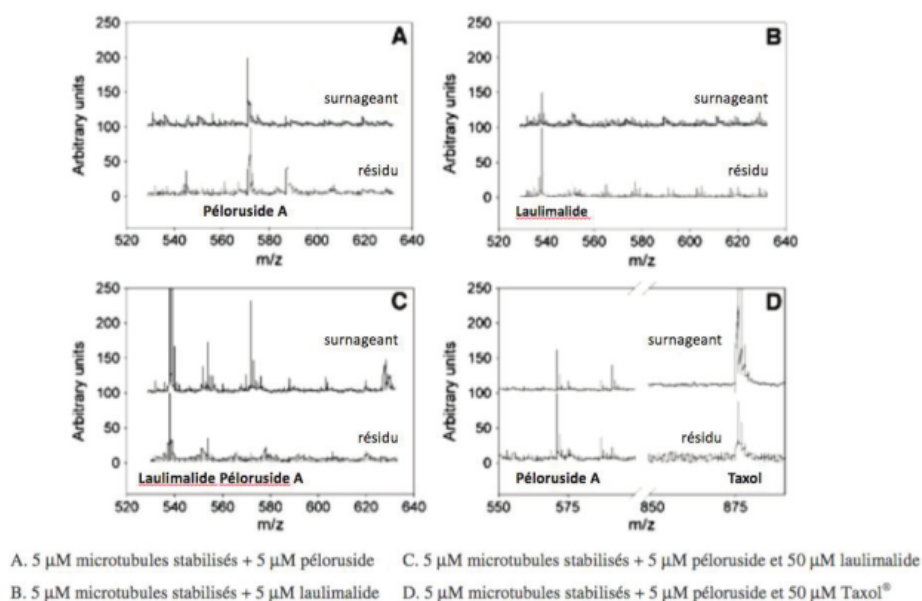


FIGURE 1.6 – Spectres de masse des quatre échantillons de microtubules et molécules cytotoxiques

Q 7 Rappeler brièvement le principe de la spectrométrie de masse, l'allure d'un spectre de masse et les informations que l'on peut extraire de ce type de spectre.

Q 8 Interpréter les spectres obtenus avec les témoins. Quel en est le rôle ?

Q 9 Que peut-on conclure de cette étude ? Quel en est l'intérêt d'un point de vue thérapeutique ?

1.3 Etude partielle de la synthèse racémique de molécules analogues au péloruside A

Dans cette partie, on étudie une séquence de la stratégie de synthèse d'analogues macrocycliques du péloruside A. Les macrocycles cibles peuvent être considérés soit comme des analogues de péloruside A (macrocycle de même taille avec des modifications structurales dans et en dehors du cycle pyranique) soit comme des analogues d'épothilones (macrocycle de même taille avec introduction d'un cycle pyrane). En effet, le péloruside A possède une certaine analogie de structure avec les épothilones (Fig. 1.7), macrolides d'origine bactérienne, qui présentent des activités supérieures aux taxoïdes. Dans les deux cas, ce sont des macrocycles à seize chaînons ; les chaînes latérales sont des alcènes trisubstitués et on retrouve des enchaînements similaires C₉ - C₁₁ du péloruside et C₃ - C₅ des épothilones.

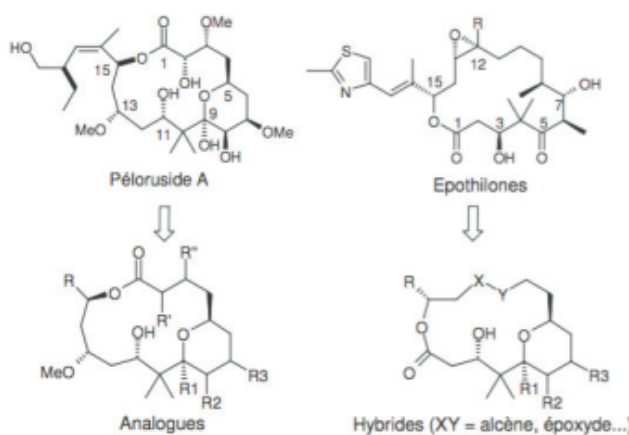


FIGURE 1.7 – Structure de quelques macrocycles cibles

La stratégie de synthèse est la suivante :

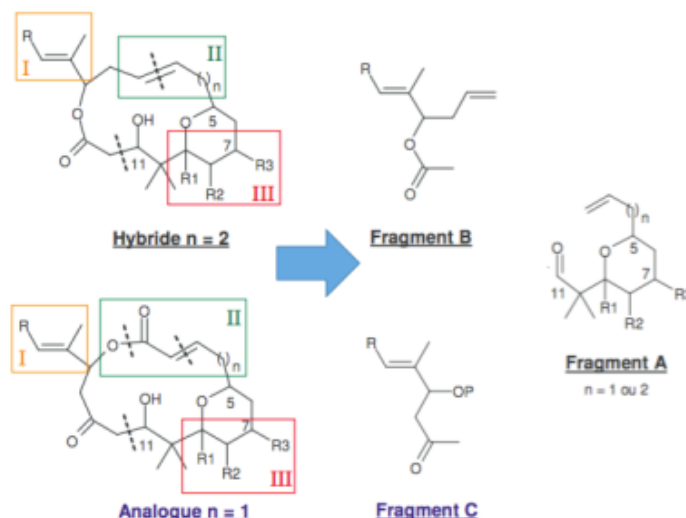


FIGURE 1.8 – Décomposition en différents fragments

La stratégie d'accès aux différents fragments **A**, **B** et **C** a été envisagée avec pour cahier des charges :

- une synthèse efficace et modulable pour l'élaboration d'hybrides et d'analogues
- la facilité de mise en œuvre et la faisabilité à l'échelle du gramme
- la possibilité de variation de la fonctionnalisation des parties I, II et III
- le contrôle ultérieur possible des différents centres stéréogènes

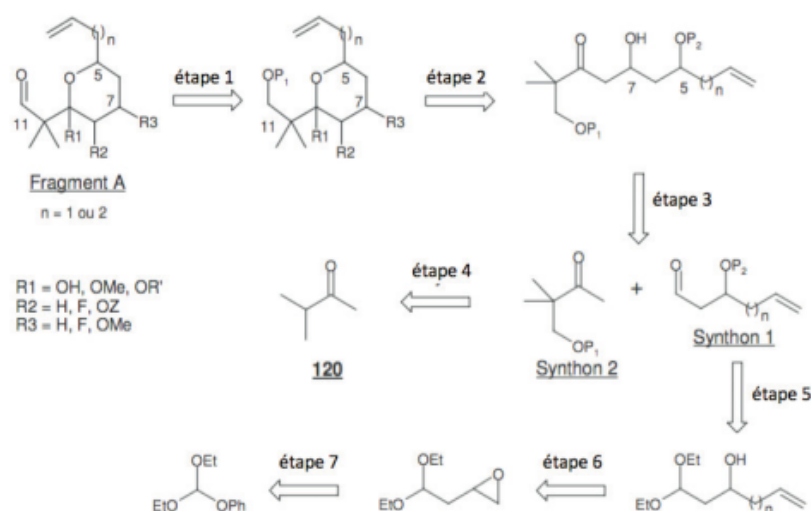


FIGURE 1.9 – Analyse rétrosynthétique du fragment A

Le succès d'une telle approche repose donc en tout premier lieu sur la préparation des fragments A, B et C. L'analyse rétrosynthétique du fragment A est présentée sur la Fig. 1.9.

Q 10 Indiquer le type de réaction mis en jeu dans chacune des étapes de rétrosynthèse.

Q 11 Quels sont les critères de choix des groupes protecteurs P_1 et P_2 ?

1.3.1 Synthèse du synthon 1

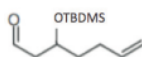


FIGURE 1.10 – Structure du péloruside A proposée par Northcote.

Les premières étapes de la préparation du synthon 1 sont rassemblées dans la Fig. 1.11. L'alcène intermédiaire est obtenu par la réaction entre un organomagnésien et un orthoformiate. Une purification par distillation sous pression réduite permet d'isoler l'alcène volatil avec un rendement de 87 %. Une réaction d'époxydation est ensuite effectuée. Plusieurs lavages basiques sont nécessaires pour éliminer toute trace d'acide. On isole alors l'époxyde sans autre purification avec un rendement de 97 %.

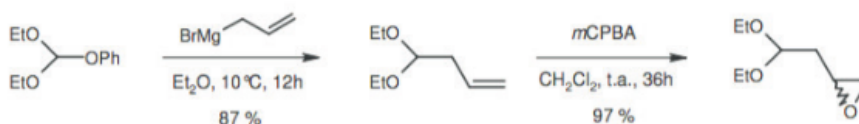


FIGURE 1.11 – Premières étapes de la synthèse du synthon 1

Q 12 Décrire des conditions expérimentales détaillées pour préparer le bromure d'allyle magnésium.

Q 13 Proposer une technique expérimentale, en détaillant sa mise en œuvre, pour suivre le déroulement de ces deux premières étapes.

Q 14 Après avoir présenter en quelques phrases le principe d'une distillation, présenter les avantages de la distillation sous pression réduite. Schématiser le dispositif expérimental permettant de réaliser une distillation sous pression réduite et préciser les précautions à prendre en termes de sécurité.

Q 15 Proposer un mécanisme réactionnel pour chacune des deux étapes décrites Fig. 1.10.

L'allylation de l'époxyde s'effectue en présence d'un organomagnésien et d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre. Elle fournit un mélange de deux composés (Fig. 1.12).

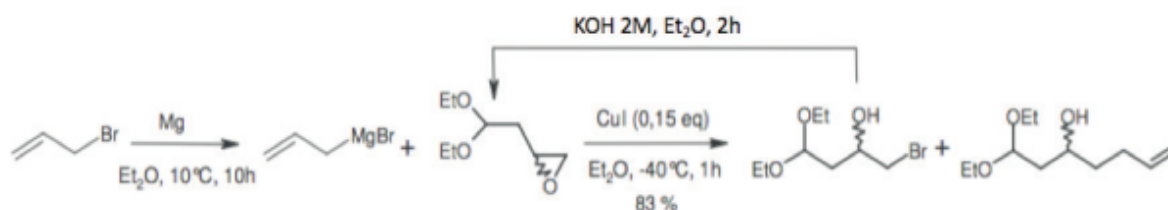


FIGURE 1.12 – Suite des étapes de la synthèse du synthon 1

Q 16 Pourquoi ajoute-t-on de l'iodure de cuivre I dans l'étape d'allylation de l'époxyde ?

Q 17 Comment expliquer la formation du composé bromé ?

Q 18 Le mélange des deux composés est isolé dans un rapport dix (composé bromé) pour un (composé éthylénique) avec un rendement de 83 %. Pour isoler le composé souhaité, on transforme l'alcool bromé en époxyde en présence de potasse. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette transformation.

Q 19 En quoi cette transformation vous semble-t-elle pertinente pour isoler le composé souhaité et quelle méthode de séparation peut-elle être utilisée ? Quel autre intérêt peut-on envisager pour cette transformation ?

Q 20 Commenter le contrôle stéréochimique de cette séquence réactionnelle.

Le choix de la protection de l'alcool s'est porté sur un groupement silylé « TBDMS » (Fig. 1.13).



FIGURE 1.13 – Protection de l'alcool par le groupement silylé « TBDMS »

Q 21 Quelles sont les caractéristiques d'une protection par un groupement silylé « TBDMS = *tert*-butyldiméthylsilyl » ? Proposer un mécanisme réactionnel détaillé pour la réaction de protection. Préciser le rôle de l'imidazole et du DMF.

Q 22 Proposer des conditions expérimentales pour réaliser la déprotection correspondante.

La fonction aldéhyde est régénérée à l'aide d'une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique (TFA) selon le protocole décrit par Magnus (Fig. 1.14).

Q 23 Proposer un éluant et un support de chromatographie couche mince pour effectuer le suivi de cette réaction jusqu'à la régénération totale de la fonction aldéhyde et une allure des chromatogrammes obtenus en cours de réaction et au bout de 6 h.

Q 24 Justifier que la protection de la fonction alcool résiste dans ces conditions expérimentales.

Q 25 Déterminer le rendement global pour obtenir le synthon 1.

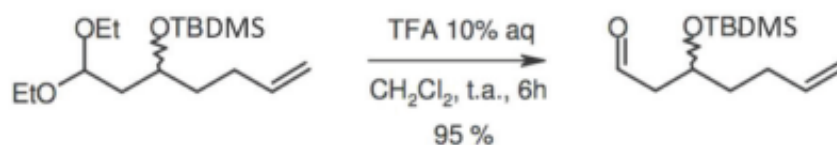
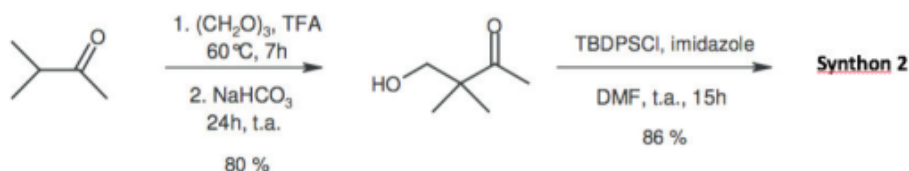


FIGURE 1.14 – Régénération de la fonction aldéhyde

1.3.2 Synthèse du synthon 2

La synthèse du synthon **2** a été réalisée en deux étapes à partir de la 3-méthylbutanone commerciale selon les travaux de *Boeykens* (Fig. 1.15).

FIGURE 1.15 – Étape de la synthèse du synthon **2**

Le protocole expérimental de la première étape de cette synthèse est le suivant : une solution de 3-méthylbutan-2-one (6,25 mL ; 58,1 mmol), de paraformaldéhyde (1,74 g ; 58,1 mmol) et d'acide trifluoroacétique (9 mL ; 116 mmol) est chauffée à 60 °C pendant 7 heures. Le mélange est ensuite hydrolysé pendant 24 heures avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 15 % massique (286 mmol dans 160 mL d'eau). Une huile jaune est obtenue après traitement avec un rendement de 89 % puis est analysée et utilisée sans autre purification.

Q 26 Rédiger la partie du protocole expérimental correspondant au traitement et à la récupération du produit brut sous la forme d'une huile jaune en détaillant toutes les étapes du protocole, les produits présents et la verrerie utilisée.

Les résultats des différentes analyses effectuées sur le produit de la réaction obtenu sont regroupés ci-dessous :

Masse Molaire : $M = 116,16 \text{ g mol}^{-1}$;

Rendement : $r = 89 \%$;

Aspect : liquide jaune

RMN ^1H (δ en ppm, CDCl_3) : 1,08 (s, 6H) ; 2,10 (s, 3H) ; 2,86 (s, 1H) ; 3,49 (s, 2H)

RMN ^{13}C (δ en ppm, CDCl_3) : 21,4 ; 25,5 ; 49,2 ; 69,2 ; 215,1

IR (KBr) (ν_{max} en cm^{-1}) : 3448 large ; 2971, 2875 ; 1702 ; 1474, 1356 ; 1052.

SM-HR (IE) : $[\text{M}-\text{OH}]^+$ $M_{\text{théorique}} = 99,08099 \text{ g mol}^{-1}$ $M_{\text{observée}} = 99,0811 \text{ g mol}^{-1}$

Q 27 Justifier la structure du composé obtenu à l'aide des résultats des différentes analyses.

1.3.3 Couplage des synthons 1 et 2

Q 28 Proposer un réactif, un solvant et des conditions expérimentales pour coupler les synthons **1** et **2**.

Q 29 Quelle(s) méthode(s) d'analyse proposeriez-vous pour conclure quant à l'obtention du produit de couplage ?

Q 30 Le produit de couplage est cyclisé en milieu acide pour obtenir un précurseur du fragment A. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette réaction de cyclisation.

Le fragment A est obtenu en deux étapes (Fig. 1.16) :

Q 31 Ecrire le mécanisme réactionnel de l'étape impliquant le réactif de Dess-Martin (Fig. 1.17). Quel est l'intérêt d'utiliser ce réactif ? Quel rôle joue la pyridine ?

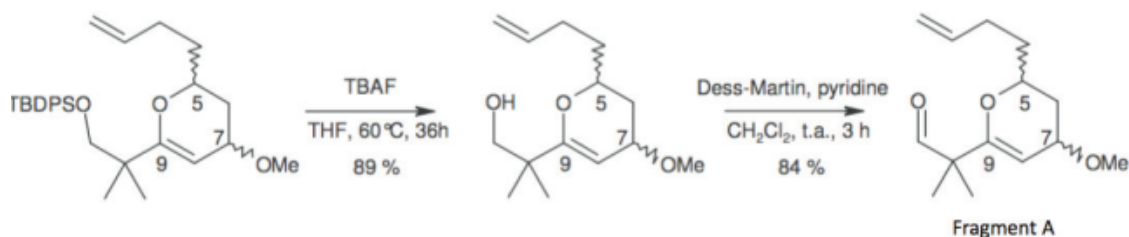
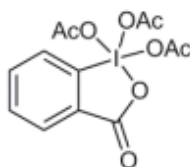
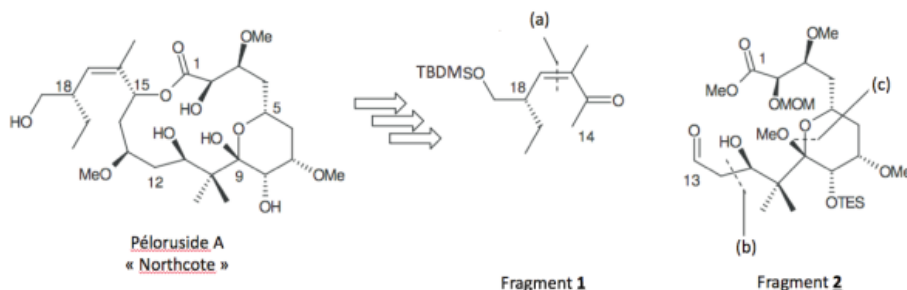
FIGURE 1.16 – Obtention du fragment **A** à partir du précurseur

FIGURE 1.17 – Réactif de Dess-Martin

1.4 Synthèse totale du péloroside **A** proposée par *De Brabander*

Une première synthèse totale du péloroside **A** a été proposée par *De Brabander*, sur la base des travaux de *Northcote* ; elle comprend trente étapes et son rendement global est de 2,4 %. La stratégie de synthèse de *De Brabander* repose sur la liaison C₁₃–C₁₄ des fragments **1** et **2** et la fermeture du cycle (Fig. 1.18).

FIGURE 1.18 – Stratégie de synthèse adoptée par *De Brabander*

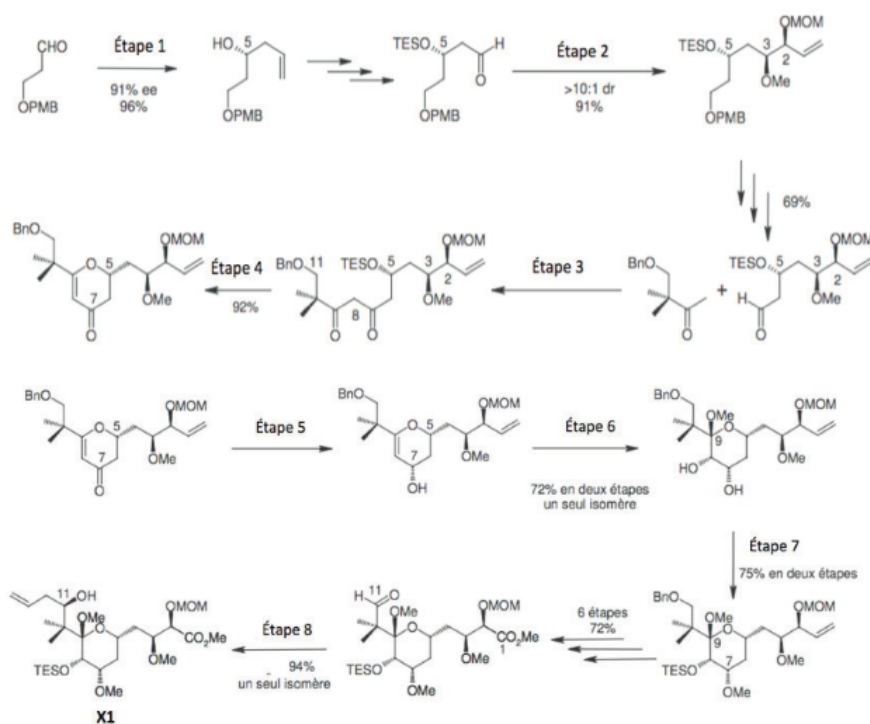
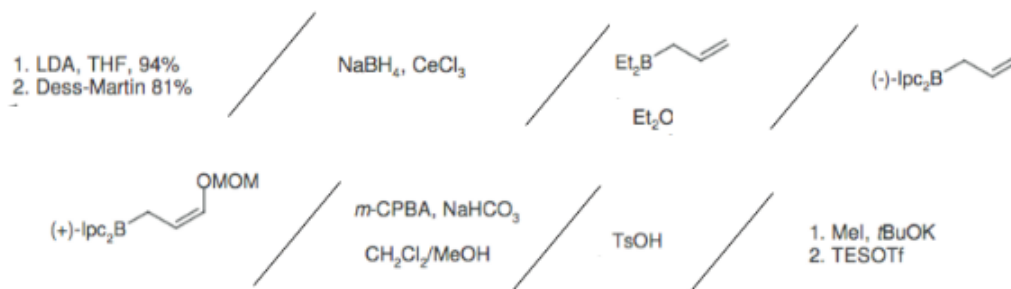
Q 32 Proposer une réaction pour lier les fragments **1** et **2**. Détailler le mécanisme réactionnel associé.

Le schéma de synthèse du fragment **1** est présenté ci-dessous (Fig. 1.19).

FIGURE 1.19 – Synthèse du fragment **2**

Q 33 Proposer des réactifs pour chacune des trois étapes.

La synthèse du fragment **2** fait intervenir un alcool homoallylique **X1** dont le schéma de synthèse est présenté ci-dessous (Fig. 1.20).

FIGURE 1.20 – Structure du péloruside A proposée par *Northcote*.FIGURE 1.21 – Structure du péloruside A proposée par *Northcote*.

Q 34 Associer à chacune des étapes 1 à 8 leurs réactifs à choisir dans la liste ci-dessous (Fig. 1.21). Justifier votre choix.

Q 35 Quelle(s) étape(s) permet(tent)-elle(s) le contrôle de la stéréochimie de l'alcool homoallylique **X1** ?

Q 36 Proposer un mécanisme réactionnel pour les étapes 4 et 6.

Chapitre 2

La chimie du bore (tiré de l'agrégation externe, sujet A 2008, I.)

Le bore a un comportement très varié en chimie organique : il est notamment dans des réactions de réduction, d'hydroboration et intervient dans des réactifs très employés en synthèse asymétrique comme les énoates de bore ou les crotylboronates. Il trouve également de nombreuses applications en chimie organométallique avec le couplage de Suzuki. Nous proposons ici d'étudier divers aspects de la chimie du bore puis d'aborder une application en synthèse.

2.1 Généralités

Le bore présente deux isotopes stables $A = 10$ et $A = 11$, d'abondances naturelles respectives 20 % et 80 %. Leurs spins nucléaires sont de 3 pour ^{10}B et $\frac{3}{2}$ pour ^{11}B .

Q 37 *Le ^{10}B et le ^{11}B sont-ils respectivement actifs en RMN ? Dans le cas où les deux isotopes seraient actifs, lequel serait le plus aisément observable ? Justifier.*

Dans la suite on ne considérera que l'isotope le plus aisément observable.

Q 38 *Donner la multiplicité du signal observé et l'intensité relative des pics pour le BH_4^- en RMN du bore ; en RMN du proton.*

On donne ci-dessous les déplacements chimiques en RMN du bore de quelques composés usuels. Le trifluoroborane éthylothérate est pris comme référence :

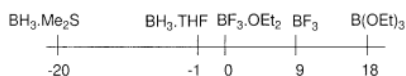


FIGURE 2.1 – Échelle des déplacements chimiques où le trifluoroborane éthylothérate est la référence.

Q 39 39.1 *Donner la polarisation de la liaison B–H dans le borane et celle de la liaison B–C dans un trialkylborane.*

39.2 *Comment se placent dans l'échelle de déplacement chimique proposée, les déplacements chimiques d'un trialkylborane et d'un tétrahydruborate ?*

Le borane n'est en général pas stable en l'absence d'une base de Lewis et il se dimérise pour conduire au diborane. Le spectre de masse de ce dernier, en impact électronique, présente trois pics d'intensités relative 1 : 8 : 16 de masses m/z : 26, 27 et 28.

Q 40 40.1 *En utilisant le formalisme VSEPR, donner la géométrie d'un trifluoroborane et du tétrahydruborate.*

40.2 Représenter le diborane en précisant sa géométrie.

40.3 Justifier l'obtention de trois pics observés en spectrométrie de masse ainsi que leurs intensités relatives.

2.2 La réaction d'hydroboration des oléfines

L'hydroboration des oléfines est une réaction qui a trouvé de nombreuses applications et a valu le prix Nobel à *H.C. Brown* en 1979. Elle présente des sélectivités très intéressantes tant du point de vue de la régiosélectivité que de la stéréosélectivité. Dans cette partie, ces propriétés seront étudiées en détail.

2.2.1 Généralités

La réaction suivante est réalisée sur du propène. Dans un tricol sous argon sont placés l'oléfine (30,0 mmol) et 30 mL d'une solution de tétrahydruoborate de sodium dans le 1-(2-méthoxyéthoxy)-2-méthoxyéthane (diglyme) (concentration = 0,5 mol L⁻¹). À température ambiante sont ajoutés 18,8 mmol de trifluoroborane éthyléthérate dilué dans 5 mL de diglyme. Après 1h30 d'agitation, la solution est refroidie à 0 °C et 5 mL d'eau sont additionnés lentement. Deux composés borés régioisomères **1a** et **1b** sont ainsi obtenus intermédiairement mais ne sont pas isolés. Le milieu est ensuite traité par 5,3 mL d'une solution aqueuse de soude (concentration = 3 mol L⁻¹) puis par 5,3 mL d'une solution d'eau oxygénée à 30 %. Le milieu est enfin versé dans de l'eau et la phase organique extraite avec du diéthyldéther et séchée pour conduire à un mélange de deux régioisomères **2a** et **2b** dans un rapport de 94 : 6.

Q 41 **41.1** Donner l'équation de réaction de l'action du tétrahydruoborate de sodium sur le trifluoroborane éthyléthérate, sachant que le produit secondaire formé est le tétrafluoroborate de sodium.

41.2 Donner la structure des deux régioisomères borés **1a** et **1b** et le mécanisme de leur formation. Dans quel rapport les deux régioisomères sont-ils obtenus ? Quel est le régioisomère majoritaire ? Justifier la régiosélectivité observée.

41.3 Donner la structure des deux régioisomères borés **1a** et **1b** et le mécanisme de leur formation. Dans quel rapport les deux régioisomères sont-ils obtenus ? Quel est le régioisomère majoritaire ? Justifier la régiosélectivité observée.

41.4 Justifier les quantités de matière employées pour réaliser la formation des composés **1a** et **1b**.

41.5 Donner la structure des composés **2a** et **2b** et le mécanisme de leur formation.

2.2.2 Régiosélectivité

Diverses expériences visant à étudier la régiosélectivité de la réaction d'hydroboration ont été réalisées. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous (cf tab. 2.1), qui donne les proportions de régioisomères borés obtenus. Le rapport a : b indique le rapport de la quantité de composés contenant l'atome de bore sur le carbone a sur la quantité du composé contenant l'atome de bore sur le carbone b.

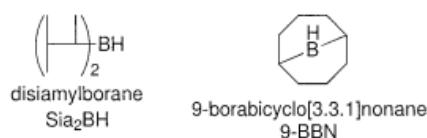


FIGURE 2.2 – Structure du Sia_2BH et du 9-BBN.

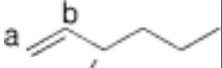
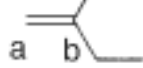
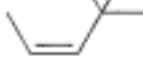
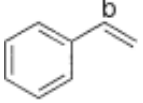
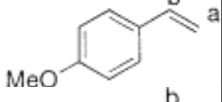
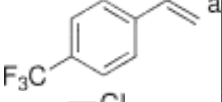
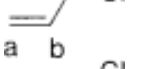
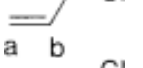
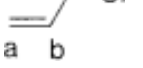
Entrée	Oléfine	Réactif d'hydroboration	Rapport a : b
1		B_2H_6	94 : 6
2		B_2H_6	99 : 1
3		B_2H_6	58 : 42
4		B_2H_6	81 : 19
5		B_2H_6	93 : 7
6		B_2H_6	66 : 34
7		B_2H_6	60 : 40
8		Sia_2BH	95 : 5
9		9-BBN	99 : 1

TABLE 2.1 – Régiosélectivité de l'hydroboration des oléfines

Q 42 42.1 Quelle information sur la régiosélectivité apporte la comparaison des entrées 1 à 3 ?

42.2 Représenter les deux états de transition possibles pour l'entrée 4 en précisant les charges partielles développées sur les différents atomes.

42.3 Justifier la différence de régiosélectivité observée entre le styrène et le p-méthoxystyrène (comparer les entrées 4 et 5).

42.4 Justifier la différence entre le styrène et le p-trifluorométhylstyrène (comparer les entrées 4 et 6).

42.5 Dessiner le 9-BBN dans sa conformation la plus stable.

42.6 Le 9-BBN est obtenu par hydroboration du cycloocta-1,5-diène. Quel autre régioisomère est obtenu lors de cette réaction ? On peut réaliser une réaction d'isomérisation et obtenir exclusivement du 9-BBN par chauffage du mélange dans le THF. Pourquoi le 9-BBN est-il alors obtenu ? Que cela indique-t-il sur la nature de la réaction d'hydroboration ?

42.7 Quelle information sur la régiosélectivité apporte la comparaison des entrées 7 à 9 ?

2.2.3 Stéréochimie de l'hydroboration

La stéréochimie de la réaction d'hydroboration a été étudiée sur quatre alcènes deutérés : (E)-1,2-didéutérohex-1-ène (**E-3**), le (Z)-1,2-didéutérohex-1-ène (**Z-3**), le (E)-1-didéutérohex-1-ène (**E-4**) et le (Z)-1-didéutérohex-1-ène (**Z-4**). Les réactions sont réalisées selon le protocole suivant :

- méthode A pour les oléfines **E-3** et **Z-3** du cyclohexène (4 mmol, du boranediméthylsulfure (2 mmol) et du dioxanne (0,5 mL) sont introduits dans un tube de RMN sous atmosphère inerte. Après 30 minutes, l'oléfine (2 mmol) est ajoutée et la réaction laissée sous agitation à température ambiante pendant une heure. De la méthylamine (0,5 mL d'une solution aqueuse à 40 %) est ensuite additionnée et la phase aqueuse éliminée grâce à une seringue.
- méthode B pour les oléfines **E-4** et di(2-déutéroxy-cyclohexyl)borane-B-d₁ (2 mmol), du dioxanne (0,5 mL) et l'oléfine (2 mmol) sont introduits dans un tube de RMN sous atmosphère inerte. Après une heure d'agitation à température ambiante, de la méthylamine (0,5 mL d'une solution aqueuse à 40 %) est additionnée et la phase aqueuse éliminée grâce à une seringue.

Dans chaque cas, un unique produit est obtenu et son spectre RMN¹H (découplé du deutérium) est réalisé. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	Méthode	Oléfine	Produit obtenu	Constante de couplage en RMN ¹ H de H ₁ du produit obtenu (doublet)
1	A	E-3	5	3.6 Hz
2	A	Z-3	6	12.4 Hz
3	B	E-4	6	12.4 Hz
4	B	Z-4	5	3.6 Hz

TABLE 2.2 – Aspect stéréochimique de l'hydroboration

Q 43 43.1 Quelle est la structure du produit formé par addition du complexe boranediméthylsulfure sur le cyclohexène ?

43.2 Quel est le rôle de la méthylamine ?

43.3 Donner la structure des deux stéréoisomères **5** et **6**, sans attribution précise. Quelle relation de stéréochimie présentent-ils ? Possèdent-ils une activité optique ?

43.4 Donner la conformation la plus stable des deux stéréoisomères **5** et **6** en représentation de Newman, toujours sans attribution précise. En supposant la présence exclusive de cette conformation, et à l'aide des constantes de couplage observées pour les protons H₁ attribuer précisément la structure des composés **5** et **6**. Justifier.

43.5 A partir des résultats précédents, déterminer si la réaction d'hydroboration est une addition syn ou anti. Est-ce une réaction stéréosélective, Stéréospécifique ? Justifier.

2.2.4 Stéréochimie de la protolyse d'un organoborane

La stéréochimie de la réaction de protolyse d'un organoborane a été étudié sur deux alcènes deutérés. Le (E)-1,2-didéutéro-1-phényl-3,3-diméthylbut-1-ène (**E-7**) et le (Z)-1,2-didéutéro-1-phényl-3,3-diméthylbut-1-ène (**Z-7**). La réaction est réalisée selon le protocole suivant : l'oléfine (4,2 mmol) et du diglyme (10 mL) sont placés dans un ballon sous atmosphère inerte. La solution est refroidie à 0 °C et du borane sous forme $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (2,1 mmol) est ajouté. La réaction est chauffée à 50 °C pendant une heure. De l'acide acétique (20 mmol) est additionné en une portion et la température maintenue à 110 °C pendant trois jours. De l'eau est additionnée et la phase organique extraite trois fois avec du pentane. La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séchage et évaporation, un seul composé organique est obtenu et analysé par RMN¹H découplée du deutérium, les résultats sont rassemblés ci-dessous (cf tab. 2.3).

Oléfine	Produit	Description RMN ¹ H du produit dans CCl_4
E-7	8	7,07 (s, 5H), 2,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 0,93 (s 9H)
Z-7	9	7,07 (s, 5H), 2,53 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 0,93 (s 9H)

TABLE 2.3 – Aspect stéréochimique de la réaction de protolyse

Q 44 44.1 Proposer un mécanisme pour la réaction de protolyse d'un organoborane par l'acide acétique.

44.2 Quel est le rôle de l'addition l'hydrogénocarbonate de sodium ?

44.3 Donner la structure des deux stéréoisomères **8** et **9**, sans attribution précise. Quelle relation de stéréochimie présentent-ils ? Possèdent-ils une activité optique ?

44.4 Dessiner la conformation la plus stable des deux stéréoisomères **8** et **9** en représentation de Newman, toujours sans attribution précise. En supposant la présence exclusive de cette conformation, et l'aide des constantes de couplage observées pour les protons, donner précisément la structure des composés **8** et **9**. Justifier. Interpréter complètement les spectres RMN des deux produits.

44.5 À partir des résultats précédents, déterminer si la réaction de protolyse d'un organoborane s'effectue avec rétention ou inversion de configuration. Est-ce une réaction stéréosélective ? Stéréospécifique ? Justifier.

2.2.5 Stéréochimie de l'oxydation d'un organoborane

L'aspect stéréochimique de la réaction d'oxydation d'un organoborane a été étudié sur le 1-méthylcyclohexène selon le protocole suivant : l'oléfine (0,30 mol) est mise en solution dans du tétrahydrofurane (150 mL) et du diborane (0,24 mol) est additionné. La réaction est portée à reflux pendant une heure et une solution de soude 3 mol L⁻¹ (32 mL) est ajoutée goutte à goutte. Une solution d'eau oxygénée à 30 % (32 mL) est ensuite ajoutée au milieu réactionnel goutte à goutte. Après une heure d'agitation, extraction et traitement de la phase organique, un seul composé **10** est obtenu. Il présente en RMN¹H, entre autres, un signal intégrant pour un proton à 3,12 ppm, qui est un doublet de triplet avec les constantes de couplages suivantes : 4,5 et 9,5 Hz.

Q 45 45.1 Donner la structure du composé **10** sans indication de stéréochimie.

45.2 Représenter en perspective un couple de diastéréoisomères de **10** dans leur conformation la plus stable.

45.3 À quel proton correspond le signal observé 3,12 ppm. À l'aide des constantes de couplage, déterminer si le composé **10** obtenu est de configuration relative cis ou trans. Justifier. La constante de 4,5 Hz correspond-elle au doublet ou au triplet ?

45.4 À partir des résultats précédents, déterminer si la réaction d'oxydation d'un organoborane s'effectue avec rétention ou inversion de configuration.

2.3 Les allylboronates et crotylboronates en synthèse

La réaction des allylboronates et des crotylboronates avec des aldéhydes est très utilisée en synthèse organique et tout particulièrement dans sa version asymétrique puisqu'elle peut permettre la création et le contrôle de deux centres stéréogènes. Nous allons étudier divers exemples de ces réactions.

L'influence de la configuration de la double liaison des crotylboronates a été étudiée sur les composés **Z-11** et **E-11** obtenus à partir d'un acide boronique et du pinacol (2,3-diméthylbutane-2,3-diol). La réaction des crotylboronates **Z-11** et **E-11** avec le 2-méthylpropanal à 78 °C conduit, après traitement par la triéthanolamine (1,0 équivalent), aux mélanges racémiques de (3R, 4R)-2,4-diméthylhex-5-èn-3-ol et (3S, 4S)-2,4-diméthylhex-5-èn-3-ol (**12a**) et de (3S, 4R)-2,4-diméthylhex-5-èn-3-ol et (3R, 4S)-2,4-diméthylhex-5-èn-3-ol **12b** dans des proportions précisées ci-dessous.

Réactif	Pureté isomérique	Rapport 12a : 12b
Z-11	86 %	96 : 4
E-11	> 90 %	6 : 94

TABLE 2.4 – Proportions des différents diastéréoisomères

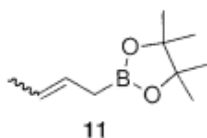


FIGURE 2.3 – Structure de **11**

Q 46 46.1 Quel est le rôle de la triéthanolamine ? Quelle est la structure du composé bien formé ?

46.2 Représenter les composés **12a** et **12b** en représentation de Cram.

46.3 Donner la proportion des composés **Z-11** et **E-11** correspondant à une pureté isomérique de 86 % pour le composé **Z-11**. La réaction de ces composés avec le 2-méthylpropanal est-elle diastéréosélective ? Énantiosélective ?

46.4 Donner la réaction de **Z-11** conduisant majoritairement à **12a**. Proposer un modèle d'état de transition conduisant au composé **12a** à partir de **Z-11**. Proposer un modèle d'état de transition conduisant au composé **12b** à partir de **E-11**. Vous penserez à identifier les interactions stabilisantes et/ou destabilisantes qui vous permettent de conclure.

La version asymétrique de cette réaction est envisageable de plusieurs manières. La chiralité peut être portée par l'aldéhyde, ou par les substituants du bore ou par les deux. Ainsi, la réaction du pinacol allylboronate **13** avec l'aldéhyde chiral **14** (1,5 équivalent), dans le dichlorométhane à -78 °C, conduit à l'obtention de deux composés **15a** et **15b** dans un rapport de 80 :20 avec un rendement de 75 %. La configuration absolue du nouveau centre stéréogène cité dans le composé **15a** majoritaire est *S*.

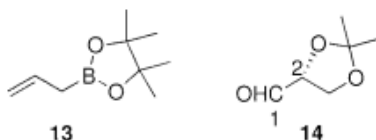


FIGURE 2.4 – Structure de **13** et **14**

Q 47 47.1 Donner la structure des composés **15a** et **15b**.

47.2 Représenter le composé en projection de Newman suivant la liaison C_1-C_2 .

47.3 Rappeller les hypothèses du modèle de Felkin-Ahn justifiant la stéréosélectivité de l'addition nucléophile sur un carbonyle possédant un centre stéréogène en α . Citer un autre modèle, s'appliquant aux carbonyles, pouvant justifier l'obtention de composés " anti-Felkin ".

47.4 À la lumière de la question précédente, justifier si l'obtention du composé **15a** majoritaire de l'attaque d'un nucléophile suivant le modèle de Felkin-Ahn ?

47.5 La réaction est-elle diastéréosélective ? Énantiosélective ?

L'allylboronate chiral (**S,S**)-**16** est préparé de la manière suivante : à une solution de triallylborane (1,78 mmol dans du THF anhydre (2,4 mL) sous atmosphère inerte est additionné du (**S,S**)-(-)-diisopropyltartrate (1,51 mmol) après deux heures d'agitation à température ambiante et chauffage au reflux pendant une heure, la solution est refroidie et évaporée pour conduire au composé (**S,S**)-**16** pur. Diverses réactions entre les allylboranes **13** ou **16** et 1,5 équivalent d'aldéhyde sont résumées dans le tableau ci-dessous (cf Tab. 2.3) : conditions opératoires, alcool obtenu après traitement, configuration absolue du centre asymétrique créé, rapport observé ou excès énantiomérique (*ee*).



FIGURE 2.5 – Structure de **13** et **14**

Entrée	Allylboronate	Aldéhyde	Conditions	Produits Majoritaire (configuration)	Rapport
1	13	14	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	15a (S)	15a : 15b (S) 80 : 20
2	13	14	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	15a (S)	15a : 15b (S) 79 : 21
3	(R,R)- 16	14	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	15a (S)	15a : 15b (S) 94 : 6
4	(S,S)- 16	14	toluène, -78 °C	15b (R)	15a : 15b (S) 8 : 92
5	(S,S)- 16	Formylcyclohexane	toluène, -78 °C	17 (R)	<i>ee</i> = 87 %

TABLE 2.5 – Conditions opératoires associées à la réaction entre **13** ou **14** et un aldéhyde

Q 48 48.1 Donner la structure de l'allylboronate (**S,S**)-**16**

48.2 Donner la structure du composé (**R**)-**17**.

48.3 Proposer un modèle de l'état de transition qui permette d'expliquer l'obtention majoritaire du composé (**R**)-**17**. La réaction est-elle diastéréosélective ? Énantiosélective ?

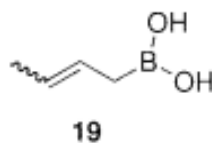
48.4 Qui, de l'aldéhyde ou boronate, contrôle la configuration absolue de nouveau centre stéréogène pour les entrées 1 et 2 ? Pour l'entrée 3 ? Pour l'entrée 4 ?

Le crotylboronate (**R,R**)-**Z-18** est obtenu énantiomériquement et diastéréomériquement pur avec un rendement de 70 % après distillation, par l'action de l'acide boronique **Z-19** avec un équivalent de (**R,R**)-(+)-isopropyltartrate. Le composé (**R,R**)-**E-18** est obtenu de la même manière à partir de l'acide boronique **E-19**. La réaction du composé (**R,R**)-**Z-18** ou du composé (**R,R**)-**E-18** avec un équivalent de formylcyclohexane à -78 °C dans le toluène conduit aux mélanges (1R, 2S)-1-cyclohexyl-2-méthylbut-3-èn-1-ol **20a** à -78 °C et (1R,2R)-1-cyclohexyl-2-méthylbut-3-èn-1-ol **20b** dans des proportions précisées ci-dessous. Les excès énantiomériques de ces composés sont également précisés.

Q 49 49.1 Donner la structure du crotylboronate (**R,R**)-**Z-18**.

49.2 Représenter les composés **20a** et **20b** en représentation de Cram.

Crotylboronate	Rendement	20a :20b	e.e. de 20a	e.e. de 20b
(R,R)-Z-18	90 %	2 :98	-	83 %
(R,R)-E-18	94 %	> 99 : 1	86 %	-

TABLE 2.6 – Proportion en composé **20a** & **20b** ainsi que leurs excès énantiomériques respectifsFIGURE 2.6 – Structure de **19**

49.3 La réaction crotylboronale (R,R)-Z-18 (ou (R,R)-E-18) avec le formylcyclohexane est-elle diastéréosélective ? Énantiosélective ?

49.4 Quel élément de stéréochimie permet l'obtention sélective du composé **20a** ou **20b** ? Cela correspond-il aux résultats obtenus en série racémique (tableau 4)

49.5 Quel élément de stéréochimie permet l'obtention d'un excès énantiomérique ?

2.4 Application à la synthèse de la (–)-salicylihalamide A

La synthèse énantiosélective de la (–)-salicylihalamide A a été récemment réalisée par plusieurs groupes de recherche. En effet, cette substance naturelle extraite d'une éponge marine possède une cytotoxicité importante contre les cellules tumorales et elle semble avoir un mode d'action inconnu. Sa structure bicyclique est composée d'un cycle aromatique et d'un macrocycle. Elle possède trois centres asymétriques.

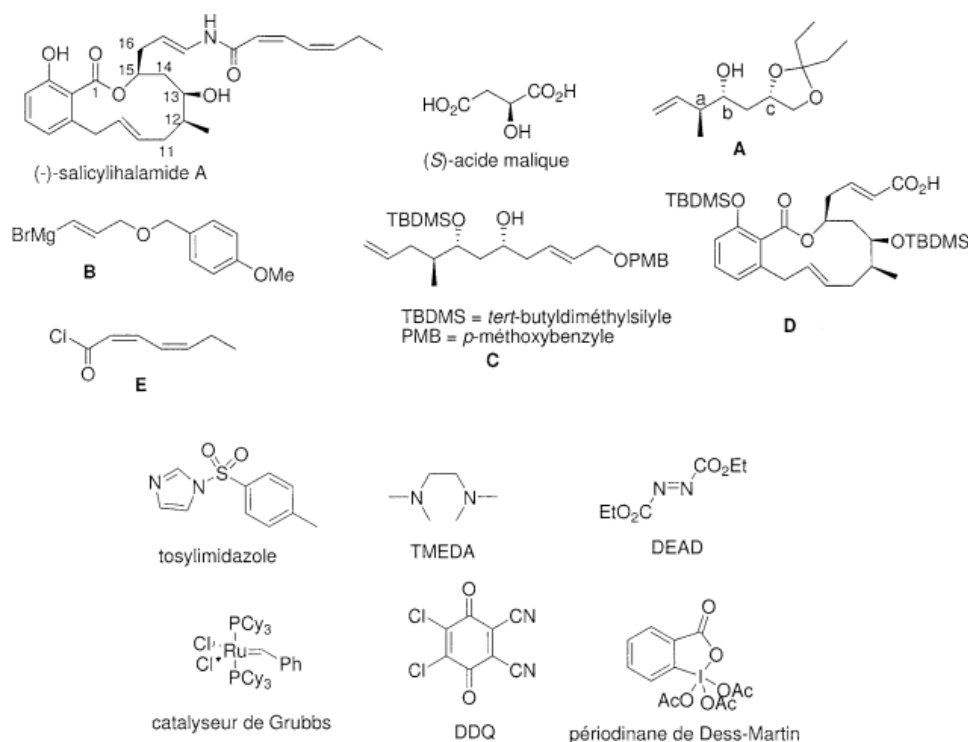


FIGURE 2.7 – Liste des composés pour traiter la synthèse de la (–)-salicylihalamide A

2.4.1 Synthèse de C

Le composé **A** est obtenu par réaction du crotylboronate **18** (2,0 équivalents) et de l'aldéhyde **21** (1,0 équivalent) énantiomériquement pur dans le toluène à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ un rendement de 86 % et un excès diastéréomérique de 90 %. Cet excès concerne le contrôle du centre stéréogène b par rapport au centre stéréogène c, la stéréochimie relative des centres a et b étant parfaitement contrôlée.

Q 50 50.1 Donner la configuration absolue des centres stéréogènes de la (-)- salicylhalamide **A**. Justifier les attributions en utilisant la numérotation donnée.

50.2 Donner la structure de l'aldéhyde **21** en précisant sa stéréochimie.

50.3 Proposer une voie de synthèse de l'aldéhyde **21** à partir de l'acide (S)-malique.

50.4 En utilisant les résultats des tableaux 2.4 et 2.6, donner la configuration Z ou E du crotylboronate **18**. Justifier.

50.5 En utilisant les résultats des tableaux 2.3 et 2.6 et en considérant que la configuration absolue de l'aldéhyde **21** ne détermine pas la configuration absolue du composé **A**, préciser la stéréochimie du diisopropyltartrate, porté par le crotylboronate **18**. Justifier.

Le composé **A** est ensuite traité par de la 2,6-lutidine (2,6-diméthylpyridine, 2,0 équivalents) et du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSOTf 1,2 équivalent) pour conduire au composé **22** avec rendement de 97 %. La réaction du composé **22** avec du 9-BBN (3,0 équivalents) dans le THF, suivie d'un traitement par une solution aqueuse de soude et une solution aqueuse d'eau oxygénée permet l'obtention du composé **23**, sous la forme d'un seul régioisomère, avec un rendement de 89 %. Le composé **23**, solubilisé dans du dichlorométhane, est additionné à une solution de chlorure d'oxalyle (1,2 équivalent) dans le diméthylsulfoxyde (2,0 équivalents) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 10 minutes d'agitation, de la triéthylamine (3,3 équivalents) est ajoutée et la réaction laissée revenir à température ambiante. Après traitement, le composé **24** est obtenu avec un rendement de 96 %. La réaction de ce dernier avec un mélange d'iodure de méthyltriphenylphosphonium (1,5 équivalent) et de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS, 1,6 équivalent) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF conduit après traitement au composé **25** avec un rendement de 81 %.

Q 51 51.1 Donner la structure du composé **22** et l'équation de réaction de la transformation de **A** en **22**.

51.2 Donner la structure du composé **23** et justifier la régiosélectivité observée.

51.3 Donner la structure du composé **24** et l'équation de réaction de la transformation de **23** en **24**.

51.4 Donner la structure du composé **25** et le mécanisme de sa formation.

Le composé **25** est ensuite traité par une solution aqueuse à 50 % d'acide trifluoroacétique pour conduire au composé **26** avec un rendement de 90 %. Ce dernier, mis en présence d'hydruure de sodium (4,2 équivalents) et de tosylimidazole (1,2 équivalent) permet l'obtention du composé **27**, de formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, avec un rendement de 81 %. Le spectre infra-rouge de ce composé ne présente pas de bande large vers $3000 - 3600\text{ cm}^{-1}$. Enfin, est additionné sur une solution du réactif de Grignard **B** (2,5 équivalents) et d'iodure de cuivre I (quantité catalytique) dans le THF à basse température. Après traitement, le composé **C** est ainsi obtenu sous la forme d'un seul régioisomère avec un rendement de 94 %.

Q 52 52.1 Donner la structure du composé et le mécanisme de sa formation.

52.2 Donner la structure du composé **27** et le mécanisme de sa formation. Justifier la quantité d'hydruure de sodium employée.

52.3 Donner le mécanisme de la transformation de **27** en **C**. Justifier la régiosélectivité observée.

2.4.2 Synthèse de D

De l'acide 2-méthoxybenzoïque (1,0 équivalent) réagit avec du *s*-butyllithium (2,0 équivalents) dans un mélange de THF et TMEDA (N,N,N',N'-tétraméthyléthane-1,2-diamine, 2,0 équivalents) et du 3-bromoprop-1-ène (1,0 équivalent) pour conduire après traitement au composé **28** avec un rendement de 48 % sous la forme d'un seul régioisomère. Ce dernier réagit avec le composé **C** en présence d'un mélange de triphénylphosphine (2,5 équivalents) et de diéthylazodicarboxylate (DEAD, 2,6 équivalents) dans le benzène pour donner le composé **19** avec un rendement de 84 %. Celui-ci est ensuite mis en présence du catalyseur de Grubbs (0,1 équivalent) dans le dichlorométhane pour conduire au produit bicyclique **30** sous la forme de deux stéréoisomères *E* : *Z* (10 : 1). Le stéréoisomère majoritaire est séparé par chromatographie et obtenu avec un rendement de 85 %. Le composé **31** est obtenu par action du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ, 3,0 équivalents) sur le composé **30** en milieu aqueux avec un rendement de 97 %. Son spectre infra-rouge présente un signal d'absorption intense à 1723 cm⁻¹ et une bande large 3100-3600 cm⁻¹. La réaction de **31** avec le périodine de Dess-Martin (2,2 équivalents) conduit au composé **32** avec un rendement de 98 %. Le spectre infra-rouge de ce dernier présente deux signaux d'absorption intense à 1727 cm⁻¹ et 1694 cm⁻¹.

Q 53 53.1 Donner la structure du composé **28**. Quel est le rôle du TMEDA ? Pourquoi deux équivalents de *s*-butyllithium sont-ils nécessaires ?

53.2 Donner la structure du composé **29** en précisant sa stéréochimie et donner le mécanisme de sa formation. Y-a-t-il rétention ou inversion de configuration ?

53.3 Donner la structure du composé **30** majoritaire et le mécanisme de sa formation. Justifier la régiosélectivité observée.

53.4 Donner la structure du composé **31** et l'équation de réaction de la transformation de **30** en **31**. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **31** ?

53.5 Donner la structure du composé **32** et l'équation de réaction de la transformation de **31** en **32**. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **32** ? Justifier la valeur de 1694 cm⁻¹ observée.

La réaction du composé **32** avec du tribromoborane (3,0 équivalents) suivie d'une hydrolyse permet, avec un rendement de 92 %, la formation du composé **33** dont le spectre IR présente les signaux suivants 3000-3500 cm⁻¹ (large bande), 1727 cm⁻¹ et 1693 cm⁻¹ (signaux d'absorption intense). Ce dernier, mis en présence d'une solution de chlorite de sodium (NaClO, excès), de 2-méthylbut-2-ène (excès), dans un mélange 1/1 de *tert*-butanol et de tampon phosphate *pH*7, conduit au composé **34** avec un rendement de 97 %. Le traitement de **34** par du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSOTf, 3,0 équivalents) et de la triéthylamine (6,0 équivalents) conduit à l'intermédiaire **35** de formule brute C₃₈H₆₆O₆Si₃, qui réagit avec du carbonate de potassium dans un mélange de THF, méthanol et eau, pour donner le composé **D** avec un rendement de 83 % sur ces deux étapes.

Q 54 54.1 Donner la structure du composé **33** et le mécanisme de sa formation. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **33** ?

54.2 Donner la structure du composé **34** et l'équation de réaction de la transformation de **33** en **34**. Quel est le rôle du 2-méthylbut-2-ène et quel composé est formé ?

54.3 Donner la structure de l'intermédiaire **35**.

2.4.3 Obtention de la (–)-salicylihalamide A

À une solution du composé **D** dans l'acétone sont additionnés successivement de la diisopropyléthylamine (2,2 équivalents) et du chloroformate d'isobutyle (2,0 équivalents). Après une heure d'agitation à température ambiante, une solution d'azoture de sodium (10,0 équivalents) dans l'eau est ajoutée.

Après 30 minutes, le composé organique est extrait puis le solvant évaporé pour conduire à l'intermédiaire **36**. Ce dernier est porté au reflux dans le toluène pendant 15 minutes (un dégagement gazeux est observé), puis additionné de 2-(triméthylsilyl)-ethanol (10,0 équivalents) pour conduire au composé **37** de formule brute $C_{37}H_{65}NO_6Si_3$ avec un rendement de 86 %. Son spectre infra-rouge présente deux signaux d'absorption intense à 1725 cm^{-1} et 1681 cm^{-1} et une bande large à $3200 - 3400\text{ cm}^{-1}$. Le composé **37** est traité par du bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS, 1,5 équivalent), puis par le chlorure d'acide **E** (2,0 équivalents) dans le THF pour conduire au composé **38** avec un rendement de 81 %. L'étape finale de cette synthèse est réalisée en présence de fluorure de tétrabutylammonium (6,0 équivalents) et permet l'obtention, après hydrolyse, de la (-)-salicylihalamide A avec un rendement de 56 %.

Q 55 *55.1 Donner la structure de l'intermédiaire 36. Quel est le rôle du chloroformate d'isobutyle ?*

55.2 Donner la structure au composé 37 et le mécanisme de sa formation. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé 37

55.3 Donner la structure du composé 38.

55.4 Donner l'équation de réaction de la transformation de 38 en (-)- salicylihalamide A.