

Chimie Organique

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

2019-01-30

Question de cours :

De l'acide carboxylique aux esters et aux amides

Exercice 1.A : Synthèse de la citréoviridine (d'après CPP PC 2 2013)

Plus de 200 espèces de moisissures produisent des agents d'intoxication alimentaire. Il s'agit de mycotoxines dont les manifestations sont nombreuses, certaines étant mutagènes et cancérogènes, d'autres endommageant des organes particuliers (foie, reins, système nerveux...). Elles sont souvent produites sur des céréales moisies comme les aflatoxines sur toutes les céréales oléagineuses, les ochratoxines sur le maïs, le seigle et l'orge, ou encore la citréoviridine sur le riz et l'orge. La structure de chacun de ces composés est proposée ci-dessous :

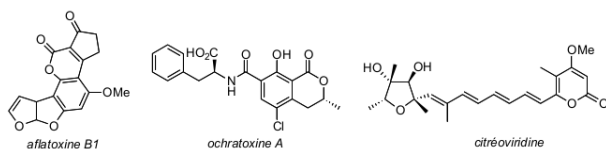


FIGURE 1 – Structure de différentes mycotoxines

Le rôle des moisissures dans les toxi-infections n'a attiré l'attention des chercheurs que depuis une trentaine d'années, à la suite de l'intoxication massive de milliers de volailles en Angleterre. Dans ce problème, nous nous proposons d'étudier la synthèse asymétrique de la citréoviridine décrite par le groupe de Williams (*The Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52, 5067-5079) à partir de la 3-(benzyloxy)butanone chirale **1** via les intermédiaires **9** et **16** (cf fig. 2) :

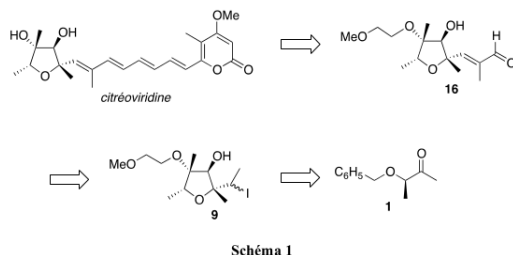


Schéma 1

FIGURE 2 – Schéma de synthèse 1

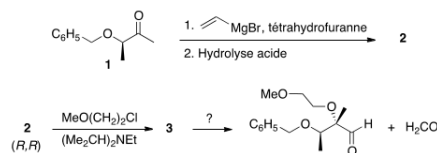


FIGURE 3 – Schéma de synthèse 2

1 Synthèse de l'intermédiaire 9

La synthèse de l'intermédiaire **9** utilise la 3-(benzyloxy)butanone chirale **1** comme composé de départ. Les premières étapes de la synthèse sont données ci-après (cf fig. 3) :

- 1 Représenter les deux isomères du composé **2** qui peuvent se former à partir de la 3-(benzyloxy)butanone chirale **1**. Quelle relation d'isomérisation lie ces isomères ?
- 2 En pratique, les auteurs n'obtiennent que l'isomère du composé **2** de configuration (R,R). Le dessiner en convention spatiale de Cram en justifiant la représentation.
- 3 Représenter le composé **3**. Écrire l'équation de la réaction de formation du composé **3** à partir de l'isomère du produit **2** de configuration (R,R) en précisant bien le rôle de la diisopropyléthylamine ((Me₂CH)₂NEt). Nommer le mécanisme de cette réaction.
- 4 Proposer une séquence réactionnelle pour la formation de l'aldéhyde **4**, à partir du composé **3**, du méthanal (H₂CO) étant obtenu comme autre produit de la réaction.

L'aldéhyde **4** est ensuite mis en réaction avec l'organomagnésien **6** (réactif de Grignard) préparé à partir du bromé vinylique **5** (cf fig. 3) :

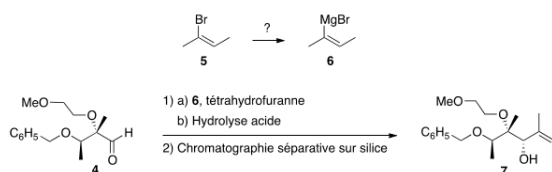


FIGURE 4 – Schéma de synthèse 3

- 5 Donner un réactif et les précautions opératoires pour préparer l'organomagnésien **6** à partir du bromé vinylique **5**. Écrire les équations des réactions secondaires à éviter.
- 6 Écrire le mécanisme de la réaction du composé **4** avec l'organomagnésien **6**. A quoi sert la chromatographie séparative sur silice dans ce protocole ?
- 7 Nommer les groupes caractéristiques (fonctions) présents dans le composé **7**.

La synthèse se poursuit par une cyclisation effectuée par réaction d'iodo-éthérisation sur le composé **7**. Cette réaction passe l'intermédiaire cyclique **8** comme décrit ci-après (cf fig. 4) :

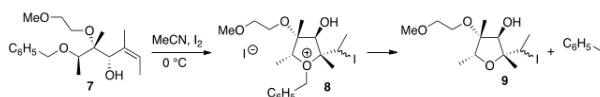


FIGURE 5 – Schéma de synthèse 4

- 8 Proposer un mécanisme réactionnel pour rendre compte de cette transformation (on ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction).

2 Synthèse de l'intermédiaire 16

La synthèse de l'intermédiaire **16** est ensuite effectuée à partir du composé **9** en six étapes décrites ci-dessous (cf fig. 6) :

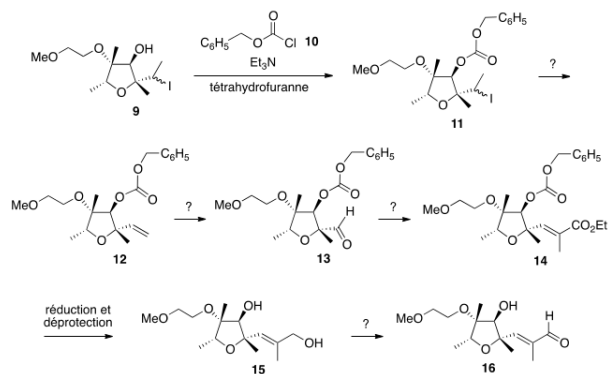


FIGURE 6 – Schéma de synthèse 5

- 9 Le composé **9** réagit avec le chlorure de benzyloxyméthanoyle **10** en présence de triéthylamine (Et_3N) et conduit à la formation du produit **11**. Écrire le mécanisme réactionnel de la formation du produit **11**.
- 10 À quel mécanisme correspond la transformation du dérivé iodé **11** en composé **12**? Proposer un réactif pour effectuer cette transformation.
- 11 En l'absence d'ozone, indiquer une méthode de formation de l'aldéhyde **13**, à partir du composé **12**.
- 12 Proposer un réactif pour la formation du composé **14** à partir de l'aldéhyde **13**. Donner une méthode de préparation de ce réactif.
- 13 Proposer un réactif pour obtenir l'intermédiaire **16** à partir du composé **15**. Donner la composition de ce réactif. Représenter le produit secondaire de formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$ également obtenu lors de cette réaction.
- 14 Quelle est la propriété de la double liaison de l'intermédiaire **16**?
- 15 Les auteurs isolent l'intermédiaire **16** dont la pureté est analysée par chromatographie sur couche mince (CCM), spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN 1 H) et spectroscopie infrarouge (IR).
 - a L'analyse chromatographique de la pureté de l'intermédiaire **16** est effectuée en déposant sur une même plaque de gel de silice une petite quantité du composé **15** et de l'intermédiaire **16** en solution dans le dichlorométhane. Après élution avec un mélange tétrahydrofurane/dichlorométhane (proportion volumique = 1/4) puis révélation avec une solution de permanganate de potassium, la plaque chromatographique obtenue est la suivante (cf fig. 7)

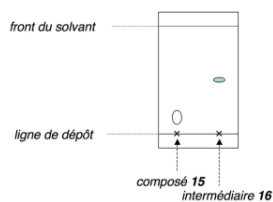


FIGURE 7 – Chromatographie sur couche mince

- À l'aide de la figure 7, calculer les rapports frontaux notés R_f pour le composé **15** et l'intermédiaire **16**. Justifier la position relative des taches correspondant au composé **15** et à l'intermédiaire **16** en rappelant succinctement le principe de la CCM.
- b L'analyse de la pureté de l'intermédiaire **16** par spectroscopie RMN 1H est effectuée en comparant les spectres du composé **15** et de l'intermédiaire **16** obtenus à 360 MHz dans le chloroforme deutéré (CDCl_3). Ces spectres présentent, entre autre, des signaux caractéristiques dont les déplacements chimiques δ (exprimés en ppm = partie par million), les multiplicités et le nombre d'hydrogènes correspondant sont donnés ci-dessous :

Composé **15** : 5.74 ppm (singulet, 1 H).

Intermédiaire **16** : 9.15 ppm (singulet, 1 H) et 6.69 ppm (singulet, 1 H).

Proposer une attribution de chacun des signaux à un proton caractéristique du composé **15** et de l'intermédiaire **16** en RMN 1 H.

- c L'analyse de la pureté de l'intermédiaire **16** par spectroscopie IR est effectuée en comparant les spectres d'absorption du composé **15** et de l'intermédiaire **16**. Ces spectres présentent, entre autre, des bandes d'absorption caractéristiques dont les nombres d'onde (exprimés en cm^{-1}) et les allures sont donnés ci-dessous :

Composé **15** : 3450 cm^{-1} (intense et large).

Intermédiaire **16** : 3435 cm^{-1} (intense et large) et 1680 cm^{-1} (intense).

Proposer une attribution de chacune des bandes d'absorption à un (ou des) groupe(s) caractéristique(s) présent(s) dans le composé **15** et dans l'intermédiaire **16**.

3 Accès à la citréoviridine

La synthèse de la citréoviridine se poursuit. L'intermédiaire **16** est tout d'abord transformé en composé **20** comme suit (cf fig. 8) :

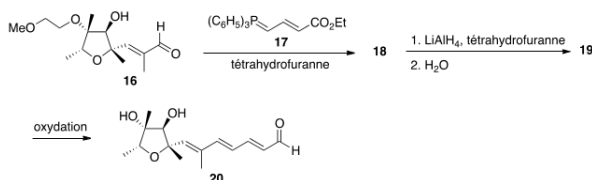


FIGURE 8 – Schéma de synthèse 6

- 1 La réaction du composé **16** avec l'ylure de phosphore **17** conduit à un unique composé **18** dont toutes les doubles liaisons ont une configuration (**E**). Dessiner le composé **18** en convention spatiale de Cram en justifiant la représentation.
- 2 Représenter le produit **19** en convention spatiale de Cram. À quel type de réaction correspond sa formation à partir du composé **18** ?
- 3 La suite de la synthèse nécessite la préparation de l'espèce organométallique [**22**] par action du diisopropylamidure de lithium (LDA) sur la pyrannone **21** (cf fig. 3) :

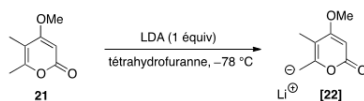


FIGURE 9 – Schéma de synthèse 7

- a Donner un réactif permettant de préparer le LDA à partir de la diisopropylamine $((\text{Me}_2\text{CH})_2\text{NH})$. Quelles sont les propriétés du LDA ?
- b Écrire l'équation de la réaction de formation de l'organométallique [**22**] à partir de la pyrannone **21**.
- c Écrire toutes les formes mésomères limites respectant la règle de l'octet pour la partie anionique de l'organométallique [**22**]. Justifier pourquoi la déprotonation de l'autre groupement méthyle porté par le cycle de la pyrannone **21** n'est pas observée.

L'accès à la citréoviridine est ensuite effectué en trois étapes à partir du composé **20** comme décrit ci-dessous (cf fig. 3) :

Le groupe tosylate (cf 3) est un excellent groupe partant très utilisé en synthèse organique :

- a Justifier pourquoi le groupe tosylate est un excellent groupe partant.

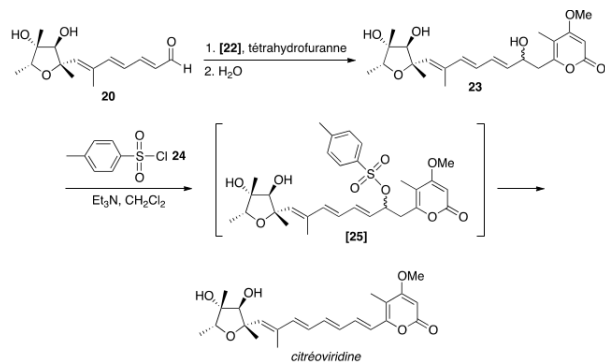


FIGURE 10 – Schéma de synthèse 8

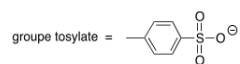


FIGURE 11 – Structure du groupement tosylate

- b Normalement, le composé obtenu par réaction entre un alcool et le chlorure de tosyle **24** est stable. Justifier pourquoi, lors de cette synthèse, l'intermédiaire **[25]** obtenu par réaction du composé **23** avec le chlorure de tosyle **24** n'est pas stable et conduit directement à la formation de la citréoviridine.

Chimie Organique

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

2019-01-30

Question de cours :

Réaction de Diels-Alder.

Exercice 1.B : Synthèse du fragment C1-C13 du Leucascandrolide A (inspiré de Mines-Ponts PC (2018))

Le Leucascandrolide A, noté par la suite **1**, est un composé naturel isolé de l'éponge calcaire *Leucascandra caveolata* collectée en 1989 dans la mer de Corail en bordure de côte Est de la Nouvelle Calédonie. Ce macrolide est un puissant inhibiteur de la prolifération de cellules cancéreuses humaines de plusieurs souches (**1** est cytotoxique à partir de 50 ng mL^{-1}). C'est aussi un antifongique très efficace contre la levure *Candida albicans*, un pathogène qui infecte notamment les patients immunodéprimés. Pour ces raisons, et comme **1** n'est actuellement plus biodisponible, de nombreuses équipes scientifiques se sont intéressées à sa synthèse totale ou partielle dans les quinze dernières années. L'élucidation de sa structure, en particulier celle de la stéréochimie de ses centres stéréogènes, a résulté de l'emploi de nombreuses techniques spectroscopiques de pointe. La structure de **1** et son nom IUPAC sans indication de stéréochimie sont rapportés sur la figure 12.

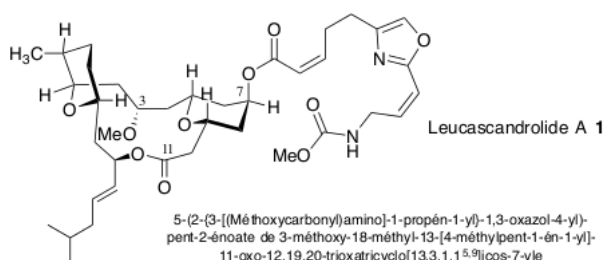


FIGURE 12 – Représentation dans l'espace de la molécule de leucascandrolide A

L'équipe du Pr. Crimmins a publié au cours de l'année 2000 une synthèse partielle du Leucascandrolide A qui décrit la préparation du fragment C1-C13. Les auteurs proposent également une analyse rétrosynthétique complète, représentée sur la figure 13, dans laquelle le fragment C1-C13 correspond au composé **3**. Les numéros des atomes qui figurent sur chaque fragment sont ceux classiquement utilisés, et sont différents de ceux précédemment employés pour la nomenclature. Cette analyse met en évidence le rôle clé joué par l'intermédiaire **4** dont la réactivité est liée à l'existence de conformations privilégiées. Une première partie du problème aborde l'analyse conformationnelle de deux composés modèles de la molécule **4**, puis dans la seconde sa synthèse est étudiée en détail.

Généralités structurales

- 1 Dénombrer les centres et les axes stéréogènes de la molécule **1**.
- 2 Déterminer le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone $n^{\circ}7$ en apportant une justification.
- 3 Identifier pour les étapes rétrosynthétiques **A**, **B** et **D** de la figure 13 les points de déconnexion permettant de passer de **1** à **2**, de **2** à **3** et de **4** à **5** + **6**.

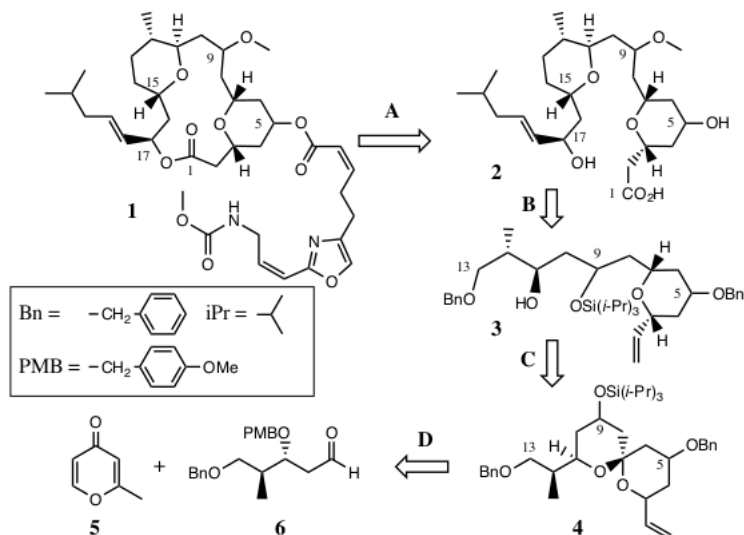


FIGURE 13 – Plan rétrosynthétique proposé par l'équipe du Pr. Crimmins pour la molécule **1**

Analyse conformationnelle de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane Les conformations préférentiellement adoptées par la molécule **4** peuvent être estimées sur la base de l'analyse conformationnelle de composés de la famille du 1,7-dioxa-spiro[5.5]undécane. Le plus simple est le spirodérivé **I** représenté sur la figure 14 (spiro signifie qu'un seul atome appartient aux deux cycles).

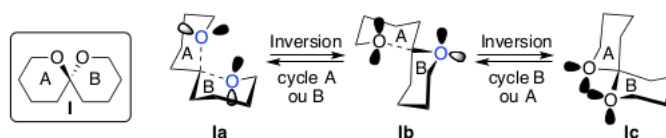


FIGURE 14 – Conformations possibles pour le 1,7-dioxa-spiro[5.5]undécane **I**

Il a été montré que la stabilité relative des conformations adoptées par la molécule **I**, notées **Ia**, **Ib**, et **Ic**, est dictée par l'influence antagoniste de deux groupes d'effets : (i) des effets stériques liés à l'encombrement des atomes et des liaisons, (ii) des effets stéréoelectroniques, appelés aussi effets anomères, dus aux interactions entre un doublet libre de l'atome d'oxygène du cycle et une liaison C–O positionnée en axial du cycle. Le doublet libre concerné et la liaison C–O sont alors antipériplanaires. Ces dernières interactions sont mises en évidence sur la figure 13 pour les conformations **Ia** et **Ib** de la molécule **I**, dans lesquelles les liaisons et les doublets concernés sont respectivement représentés en pointillés et en grisé. On admet dans la suite que les cycles tétrahydropyranes A et B sont majoritairement en conformation chaise.

Le décompte de la contribution respective de chacun des effets à l'énergie totale pour les 3 conformations de **I** permet d'obtenir leur classement par énergie croissante. Ainsi, dans la conformation **Ia**, les deux atomes d'oxygène sont en position axiale par rapport à l'autre cycle, ce qui correspond pour chaque oxygène à deux interactions propyléther gauche (IPG), évaluées à 1.7 kJ mol^{-1} chacune. Dans la conformation **Ic**, deux groupes méthylène $-\text{CH}_2-$ sont

orientés en position axiale, l'un par rapport au cycle **A** et l'autre par rapport au cycle **B**, ce qui correspond pour chacun à deux interactions butane gauche (IBG), évaluées chacune à 3.8 kJ mol⁻¹. Pour le conformère **Ia** qui possède 2 effets anomères - contrairement au conformère **Ic** qui n'en a pas - la contribution anomère par rapport à l'énergie totale est estimée à -5.9 kJ mol⁻¹ par interaction. L'utilisation de ces valeurs permet de calculer la contribution globale de tous les effets par rapport à l'énergie totale pour ces deux conformations de la molécule **I**.

Conformères	Effet anomère (kJ mol ⁻¹)	Effet stérique (kJ mol ⁻¹)	Total (kJ mol ⁻¹)
Ia	-11.8	6.80	-5.00
Ic	—	15.2	15.2

TABLE 1 – Contributions des effets stériques et électroniques pour les conformations **Ia** et **Ic**

- Indiquer la nature stabilisante ou déstabilisante des effets stériques et stéréoélectroniques décrits ci-dessus. Représenter clairement sur un schéma les deux types d'interactions rencontrées pour la conformation **Ib**.
- Evaluer pour la conformation **Ib** la somme de tous les effets, et déduire le classement par énergie croissante des trois conformations **Ia**, **Ib**, **Ic**, puis la conformation majoritairement adoptée par **I**.

Les calculs peuvent se compliquer si le dérivé spiro comporte un ou plusieurs substituants sur ses cycles, cas justement du composé **4**. À titre de second modèle du spiranne **4**, le (2R,8S)-2,8-diméthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane, noté **II**, est représenté sur la figure 14 ainsi que ses 4 conformations possibles. Aux effets précédemment décrits pour **I** s'ajoutent de nouveaux effets stériques : les contributions des interactions 1,3-diaxiales dont les valeurs sont indiquées sur le schéma **3**, exprimées en kJ mol⁻¹. Les interactions butane gauche (IBG) résultant de la position axiale des substituants y sont aussi indiquées.

- En faisant une analyse comparable à celle réalisée pour le composé **I**, déduire la (les) conformation(s) majoritaire(s) pour la molécule **II**.

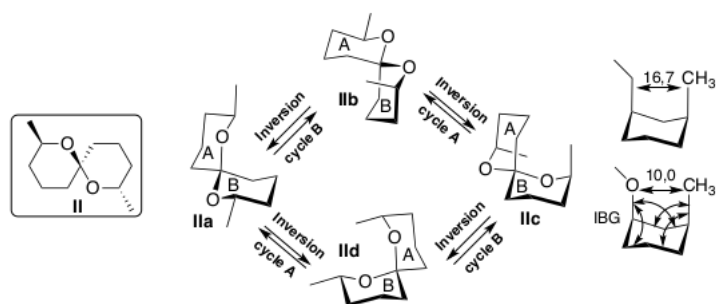
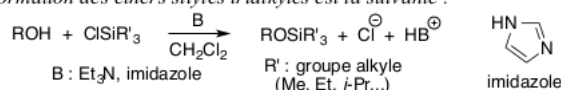


FIGURE 15 – Conformations adoptées par le 2,8-diméthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **II**

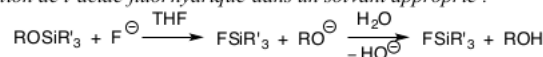
Synthèse de l'intermédiaire spirannique 4 Une des séquences clés de la synthèse du leucascandrolide A est la préparation du composé **4** à partir de la méthylpyrone **5** et du pentanal fonctionnalisé **6** comme proposé sur le schéma rétrosynthétique (la stéréochimie de certains atomes de carbone a été omise dans la représentation des composés **1** à **4**). Les transformations engagées pour effectuer cette séquence contiennent des étapes de protection/déprotection de la fonction alcool avec des groupements spécifiquement choisis par les auteurs, notamment silylés. Une brève description des conditions utilisées pour préparer, puis retirer ces groupements protecteurs est détaillée dans le document 1.

- Indiquer le type de la réaction de protection qui a servi à introduire les groupes benzyle Bn et p-méthoxybenzyle PMB présents dans le pentanal **6**. Détailler le mécanisme de formation du composé protégé noté R₁OPMB à partir de l'alcool correspondant R₁OH en précisant les réactifs utilisés. Sachant que par addition d'un nucléophile l'atome de

Document 1 : les groupements silylés comme groupes protecteurs des alcools
 Outre la protection par formation d'éthers d'alkyle, d'acétals, ou encore d'esters, les chimistes disposent de toute une palette de groupes protecteurs silylés afin d'effectuer la protection mais aussi la déprotection de fonctions alcool de manière ciblée. L'équation générale de formation des éthers silylés trialkylés est la suivante :



L'élément moteur de cette réaction est la grande énergie de la liaison Si–O formée. La déprotection de l'éther ROSiR'_3 est généralement effectuée par action des ions fluorures sur le silicium avec un réactif comme le fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) dans le THF, ou bien par action de l'acide fluorhydrique dans un solvant approprié :



Elle peut aussi être réalisée en conditions aqueuses acides. L'augmentation de l'encombrement du groupement R' permet de protéger sélectivement la fonction alcool la moins encombrée, et renforce également la stabilité de l'éther silylé obtenu. La protection résiste aux bases, aux oxydants et aux réducteurs, ainsi qu'aux organomagnésiens.

silicium peut accommoder 5 liaisons, proposer un mécanisme traduisant la formation de ROSiR'_3 à partir de l'alcool ROH comme indiqué dans le document 1.

La 2-méthyl-4H-pyran-4-one **5** peut être métallée par action d'une base forte non nucléophile comme le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium $\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$ **2** dans le THF à -78°C .

8 Identifier les protons de **5** possédant un caractère acide en justifiant cette propriété, puis donner le mécanisme conduisant à la formation de l'énolate de lithium qui résulte de l'action de l'amidure sur la pyrone **5**.

9 Donner la structure du (des) autre(s) composé(s) qui pourrai(en)t se former si une base comme le butyllithium BuLi était utilisée à la place de $\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$ **2**.

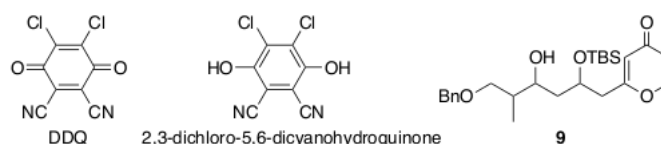
La pyrone métallée réagit avec l'aldéhyde **6** pour fournir après hydrolyse, un mélange équimoléculaire de deux alcools stéréoisomères, noté **7**.

10 Expliciter le mécanisme de cette réaction, puis donner la structure topologique des composants du mélange **7**, en précisant si les alcools obtenus sont énantiomères ou diastéréoisomères.

Le mélange **7** est séparé, l'alcool conservé pour la suite étant celui dont le descripteur stéréochimique du centre stéréogène juste créé est R. Cet alcool est mis en réaction avec du chlorure de tert-butyldiméthylsilyle ($t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, noté TBSCl) en présence d'imidazole dans un solvant aprotique polaire à température ambiante pendant 18 h. Après un traitement approprié, le composé **8** est obtenu avec un rendement de 90 %.

11 En s'aidant du document 1, proposer une structure pour le produit **8** et pour le sel formé simultanément au cours de la réaction décrite ci-dessus. Justifier sa durée de 18 h.

La mise en réaction du composé **8** avec la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, notée DDQ, en milieu diphasique $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ tamponné à $\text{pH} = 7$, permet de retirer le groupement protecteur PMB dans des conditions douces, conduisant ainsi à la molécule **9** (ci-dessous, sans stéréochimie).



12 Établir l'équation de cette réaction d'oxydo-réduction sachant qu'il se forme également de la 2,3-dichloro-5,6-dicyanohydroquinone, et qu'au cours de cette transformation une fonction éther-oxyde benzylique du groupe PMB de **8** est transformée en une fonction hémiacétal. Donner ensuite la structure de **9**, en précisant la stéréochimie, qui résulte de l'hydrolyse de cet hémiacétal.

13 Préciser parmi les réactifs lequel joue le rôle d'oxydant, et lequel joue le rôle de réducteur. Commenter l'utilisation de la DDQ plutôt que le passage par une réaction d'hydrogénation pour se débarrasser de la protection.

Agité dans le benzène en présence d'acide trifluoroéthanoïque (CF_3COOH , de pK_a égal à 0.3) pendant 4 jours, le composé **9** BnO conduit avec un taux de conversion de 50 % très majoritairement à la spiroénone **10** représentée en perspective ci-contre.

- 14 Donner le nom de la fonction chimique nouvellement créée au niveau de l'atome de carbone spirannique du produit **10**. Rappeler dans le cas général quelles conditions opératoires et quels composés sont utilisés pour obtenir cette fonction à partir d'une molécule contenant un groupement carbonyle type cétone ou aldéhyde.
- 15 Indiquer les sites de protonation possibles du cycle pyrone de la molécule **9** en expliquant lequel est le plus probable. Dédurre un mécanisme plausible pour la formation de la spiroénone **10**.
- 16 Indiquer en justifiant si la réaction de cyclisation décrite ci-dessus se fait sous contrôle cinétique ou thermodynamique. Indiquer la structure du produit **10'**, stéréoisomère de **10**, qui peut aussi se former dans ces conditions, et proposer une explication au fait qu'il soit minoritaire en utilisant les données de l'analyse conformationnelle de la deuxième partie.
- 17 Proposer un protocole simple permettant d'augmenter la quantité de spiroénone **10** disponible pour la suite de la synthèse.

Du bromure de vinylmagnésium ($\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$) est mis en réaction avec le spiranne **10** en présence d'iodure cuivreux **CuI** dans le THF. Le produit résultant, après hydrolyse du milieu réactionnel puis extraction, correspond à la structure **11** ci-après, dans laquelle seuls certains atomes d'hydrogène (atomes clairs) sont représentés. Les atomes d'oxygène sont en foncé et ceux de carbone et de silicium en gris.

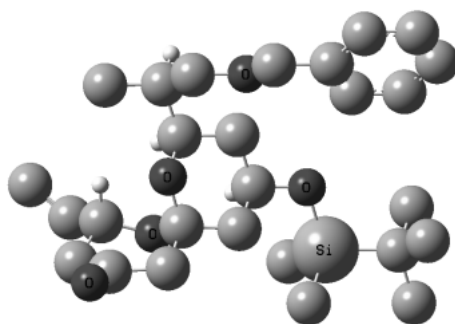
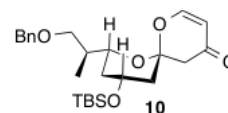


FIGURE 16 – Représentation du produit **11**

- 18 En utilisant la vue fournie ci-dessus, donner en représentation de Cram la structure du produit **11** qui est formé majoritairement à partir de la spiroénone **10**.
- 19 En s'appuyant sur les résultats présentés sur la figure 17 suivante pour une molécule utilisée comme modèle de la spiroénone **10**, indiquer si la précédente attaque nucléophile a lieu sous contrôle orbitalaire, ou sous contrôle de charges. Préciser la structure du (des) produit(s) qui aurai(en)t pu être obtenu(s) en l'absence de sel de cuivre.

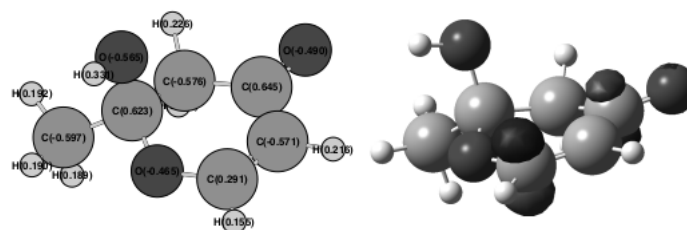


FIGURE 17 – Charges partielles (à gauche) et représentation de la plus basse orbitale vacante (à droite) pour la 2- hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one modélisant le composé **10**. Ces résultats proviennent de calculs analogues à ceux réalisés avec le logiciel Orbimol.

La mise en place des deux fonctions hydroxyles protégées présentes dans la molécule cible **4** en positions 5 et 9 (cf. schéma 1) avec les groupes protecteurs adéquats est réalisée grâce aux étapes résumées sur la figure 18.

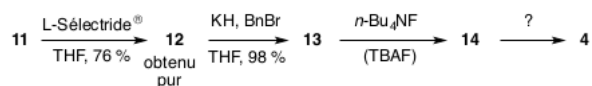


FIGURE 18 – Fin de la synthèse du spiranne **4**

Dans la séquence de la figure 18, le composé **11** est d'abord soumis à l'attaque du tri-sec-butylborohydrure de lithium de formule semi-développée $\text{Li}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]_3\text{BH}$ (L-Sélectride), pour conduire de manière complètement sélective après hydrolyse au produit **12**.

20 Par analogie avec l'attaque du tétrahydroaluminate de lithium (LiAlH_4) sur un groupe carbonyle, proposer un schéma simplifié qui illustre le mode d'attaque du L-Sélectride sur la cétone **11** et permet d'expliquer l'obtention d'un composé unique. Donner la structure de **12** et indiquer s'il correspond à l'alcool le plus stable. Il peut être utile d'utiliser une conformation représentée sur la figure 15.

21 Donner les structures en représentation de Cram des composés **13** et **14**, en expliquant succinctement les réactions qui ont permis de les obtenir.

22 Proposer des conditions de réaction - solvant et réactifs - pour former le spiranne **4** à partir du composé **14**. Donner la structure topologique complète du spiranne **4**.

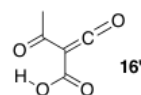
Le fragment C1-C13 recherché est obtenu dans une ultime étape décrite par les auteurs de la publication de la manière suivante : « Une fois le composé **14** protégé pour conduire au spiranne **4**, il ne reste plus qu'à finaliser l'obtention du centre stéréogène du carbone 7. Pour cela, l'ouverture réductrice contrôlée par la chélation du dérivé spirannique a été étudiée. La réaction du spiranne **4** avec un équivalent de triéthylsilane $\text{SiH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, source d'hydrure, en présence de chlorure d'aluminium AlCl_3 à -78°C dans le dichlorométhane a permis d'obtenir le tétrahydropyrane cis-2,6-disubstitué **3** sous forme d'un seul isomère détectable, avec un rendement de 73 %. La chélation du centre métallique avec les atomes d'oxygène du benzyle en C13 et du carbone C11 permet l'activation sélective de la liaison entre l'atome d'oxygène en C11 et l'atome de carbone anomère. La réduction ultérieure du cation oxacarbenium formé procède par approche axiale de l'hydrure pour aboutir au tétrahydropyrane **3**. »

23 À la lumière de la description faite par les auteurs, expliquer le rôle de tous les réactifs utilisés pour effectuer la mise en place du centre stéréogène du tétrahydropyrane **3**, en particulier la chélation et l'approche axiale. Préciser la nature de la réaction dont il s'agit, puis indiquer la structure du produit minoritaire qui aurait aussi pu se former au cours de cette étape.

24 Proposer une série de transformations permettant d'introduire la fonction acide carboxylique en position 1 du tétrahydropyrane **3** (cf. figure 13), en donnant les conditions expérimentales utilisées pour chaque étape.

Synthèse et caractérisation de la pyrone de départ La pyrone de départ **5** n'est pas un composé naturel, et les auteurs ont choisi de la préparer de manière fort astucieuse à partir de l'acide de Meldrum, obtenu facilement par chauffage d'un mélange de propanone, d'acide malonique ($\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$) et d'anhydride éthanoïque en milieu acide. Le schéma réactionnel utilisé pour préparer le composé **5** est décrit figure 19.

Le composé **16** obtenu aisément par acylation de l'acide de Meldrum est transformé en composé **17** par une réaction qui se produit en deux étapes à 85°C . Il se forme intermédiairement le composé **16'** représenté ci-contre H O qui est converti in situ en la molécule **17** ($n\text{-Bu}$ correspond à $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$).



25 Donner le nom de la réaction qui s'apparente à la cyclisation qui a lieu lors du chauffage de l'intermédiaire **16'** avec le butoxyéthène pour former la molécule **17**.

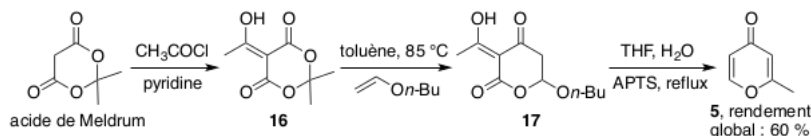


FIGURE 19 – Fin de la synthèse du spiranne **4**

Ecrire les étapes permettant de retrouver la structure de **17** en partant de ce même intermédiaire **16**.

- 26 Proposer un mécanisme acido-catalysé plausible en plusieurs étapes expliquant la transformation du composé **17** en la pyrone recherchée **5**. On indique qu'il se forme également du n -BuOH et un produit gazeux que l'on précisera.

Le spectre RMN proton de la pyrone **5** enregistré à 250 MHz dans le chloroforme deutéré montre les déplacements chimiques (δ en ppm) et les couplages (en Hz) suivants :

2.27 (3 H, $J = 1.75$) ; 6.15 (1 H, $J = 1.75$) ; 6.27 (1 H, $J = 6$) ; 7.68 (1 H, $J = 6$), tous les pics apparaissant sous forme de doublets.

Dans son spectre infra-rouge, ont été notamment relevées les bandes d'absorption de nombres d'onde (en cm^{-1}) : 3007 (intensité moyenne), 1667 (intensité forte), et 1615 (intensité moyenne).

- 27 En interprétant toutes les données spectroscopiques enregistrées pour la pyrone **5**, montrer que la structure proposée est adéquate. Une table de nombres d'onde des vibrations de valence et de déformation est disponible en annexe.

Chimie Organique

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

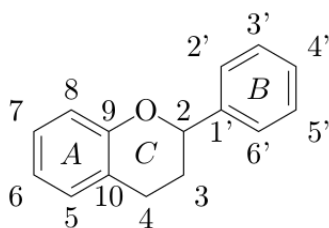
2019-01-30

Question de cours :

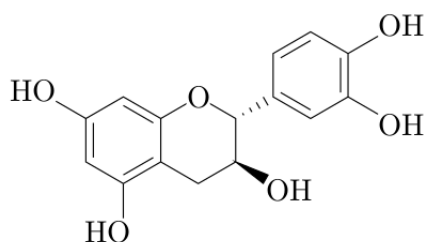
Réactivité des énolates

Exercice 1.C : Autour des flavonoïdes (inspiré de Centrale-Supélec 2014)

Les flavonoïdes (de flavus, jaune en latin) sont une classe de composés polyphénoliques largement répandue dans le règne végétal. Ils sont en particulier responsables des couleurs variées des fleurs et des fruits. Leur structure de base, issue d'une origine biosynthétique commune, consiste en deux cycles aromatiques en C6 (nommés A et B) reliés par un chaînon à trois atomes de carbone souvent engagé dans un lien éther avec un des cycles aromatiques (formation d'un hétérocycle nommé C). Le groupe des flavonoïdes est extrêmement diversifié : plusieurs milliers de composés ont été recensés. La catéchine est un exemple de flavonoïdes, connue sous le nom de catéchol. Initialement découverte dans les fruits de l'accacia à cachou (*Accacia catechu*), on en trouve en grande quantité dans les thés, thés verts notamment, les fèves de cacao, les pommes, les raisins et le vin rouge. La catéchine et ses nombreux isomères, comme la plupart des flavonoïdes, sont de puissants anti-oxydants qui aident à prévenir les maladies inflammatoires et coronariennes.



Structure de base des flavonoïdes



Structure de la catéchine

FIGURE 20 – Structures

4 Propriétés anti-oxydantes des flavonoïdes

Une composante de l'activité des flavonoïdes est leur aptitude à réagir, en tant que réducteur, avec les radicaux libres, oxydants puissants formés dans l'organisme par la dégradation de molécules telles que les protéines, l'ADN ou les phospholipides constituant les membranes lipidiques. L'activité anti-oxydante réductrice des flavonoïdes (notés ΦOH) peut être étudiée

en utilisant le test au 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) au cours duquel ce radical, relativement stable, est réduit en DPPH_2 suivant la réaction d'équation :



On étudie, par suivi spectrophotométrique, la cinétique de cette réaction entre la catéchine et le DPPH. À cet effet, on réalise, dans un premier temps, les spectres des formes oxydée et réduite du DPPH et de la catéchine (cf. figure 21).

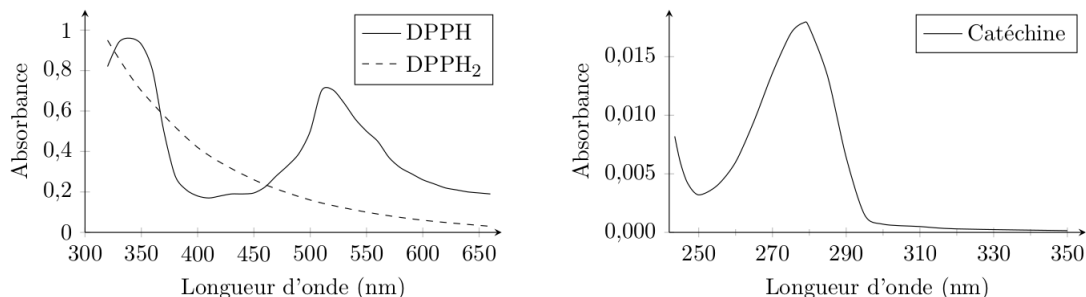


FIGURE 21 – Spectres d'absorption

L'étude de l'absorbance à 520 nm d'une solution de concentrations initiales $[\text{DPPH}]_0 = 1.0 \cdot 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ et $[\text{catéchine}]_0 = 1.1 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ fournit les graphes de la figure 22.

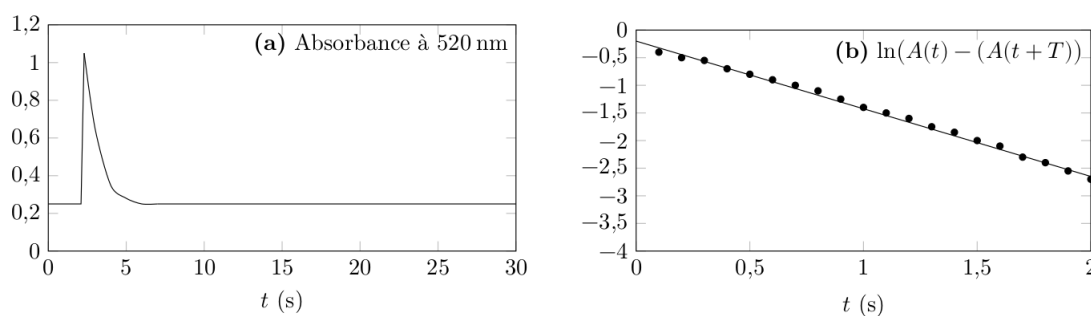


FIGURE 22 – (a) Évolution temporelle de l'absorbance à 520 nm (b) transformée de Guggenheim : T est l'intervalle de temps constant entre deux mesures d'absorbance

- 1 Analyser les conditions expérimentales choisies. Conclure.
- 2 Dans l'hypothèse où la réaction admet un ordre 1 par rapport à chacun des réactifs, écrire l'expression de la loi de vitesse de la réaction dans le cadre des conditions expérimentales choisies.
- 3 Proposer une valeur pour la constante de vitesse de la réaction dans les conditions expérimentales choisies et dans le cadre de l'hypothèse proposée. Conclure.

Cette question n'est pas guidée et demande de l'initiative de la part du candidat. Même si elles n'ont pas abouti, les pistes de recherche doivent être consignées, si elles sont pertinentes, elles seront valorisées. Le barème tient compte du temps nécessaire pour explorer ces pistes et élaborer un raisonnement.

5 Synthèse de flavonoïdes glycosylés dans le cadre de la chimie verte

L'étude qui suit porte sur les travaux conduits par Freddy Pessel dans la cadre de sa thèse de doctorat « Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme anti-oxydants potentiels ». L'ajout d'un motif sucre (le glucose par exemple) accroît la solubilité du flavonoïde.

Le schéma de rétrosynthèse de la figure 23 présente la stratégie retenue par F. Pessel.

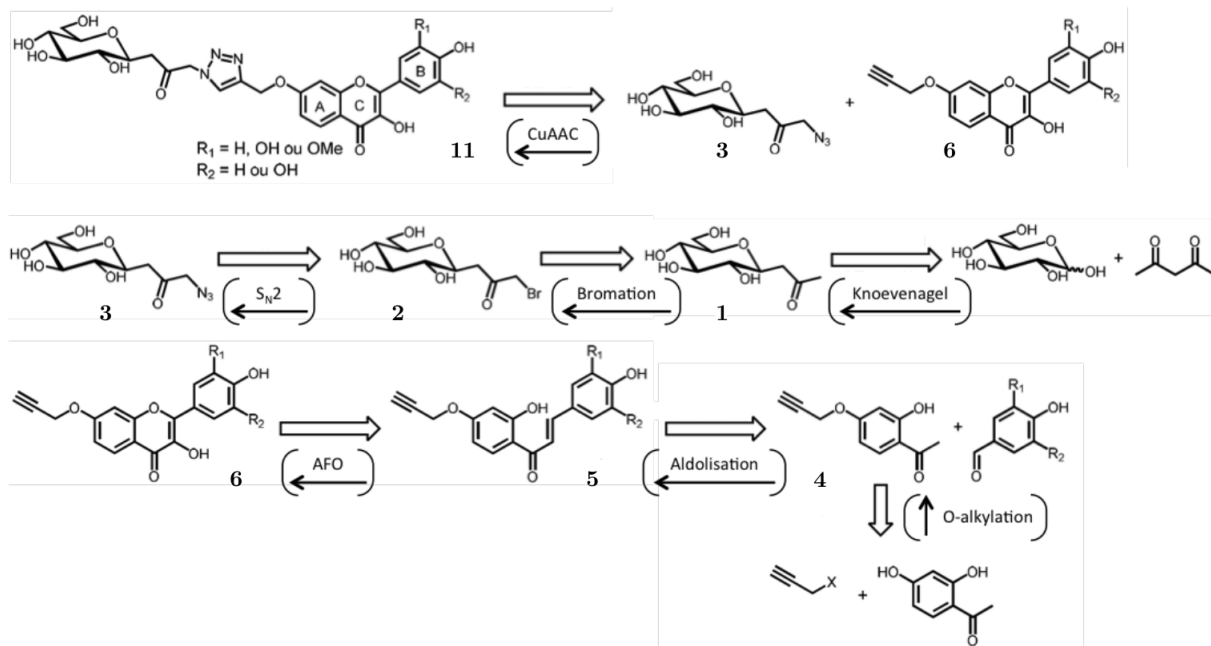


FIGURE 23 – Schéma de rétrosynthèse (R_1 et R_2 pouvant être H, OH ou OMe)

5.1 Étude comparative de deux voies de synthèse du motif sucre 1

La littérature fait état d'un certain nombre de synthèses du motif sucre 1. Cette partie se propose d'étudier une synthèse classique, celle d'Howard et Withers en 1998, et de la comparer à une synthèse « one-pot » en accord avec les principes de la chimie verte, proposée par l'équipe de Lubineau en 2000 finalement retenue par F. Pessel dans ses travaux et notée Knoevenagel sur son schéma rétrosynthétique.

Première voie de synthèse La figure 24 donne le schéma de la synthèse d'Howard et Withers.

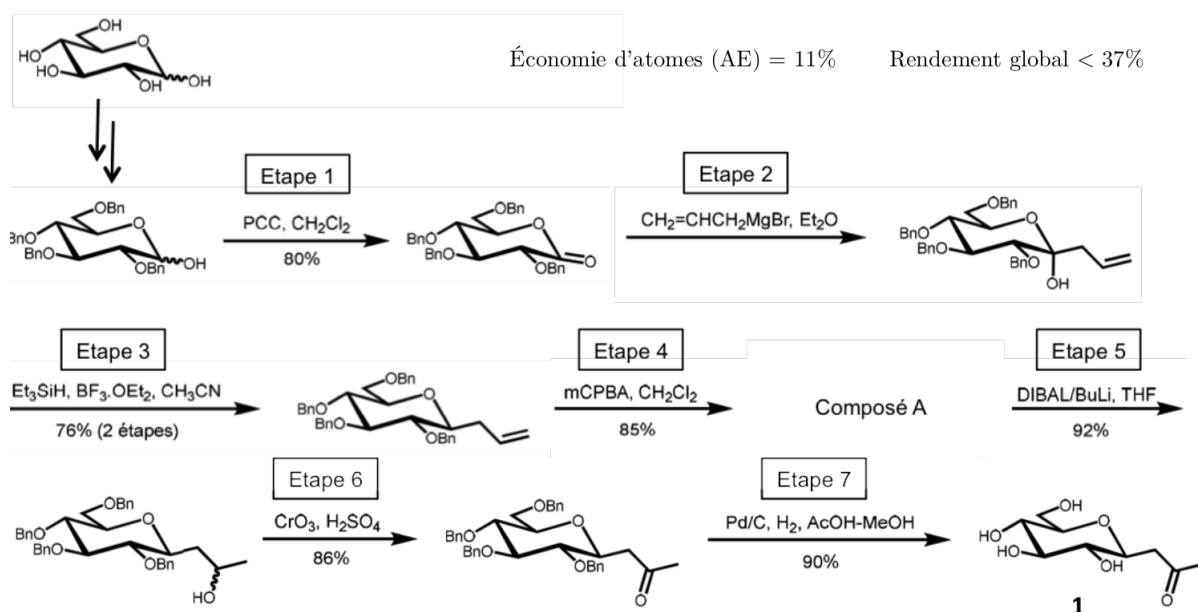


FIGURE 24 – Synthèse du motif sucre 1 proposée par Howard et Withers

- a Quelles est la nature des étapes 1 et 6? Proposer une équation pour la réaction mise en jeu dans l'étape 6 en utilisant une écriture simplifiée pour les composés organiques.

- b Donner l'équation de la réaction de formation du composé organo-métallique utilisé dans l'étape 2. Justifier le choix du solvant diéther. Quels sont les inconvénients et contraintes de l'utilisation de ce type de réactif? Quel autre réactif, non mentionné sur le schéma de la synthèse, faut-il utiliser pour finaliser l'étape 2? Justifier.
- c Quel est la formule du composé A produit dans l'étape 4? Justifier l'intérêt de l'utilisation de ce type de composé comme intermédiaire de synthèse.
- d Le DIBAL libère un ion hydrure. Proposer un mécanisme pour la réaction mise en jeu entre le composé A et le DIBAL dans l'étape 5.
- e Quel(s) inconvénient(s) présente la synthèse proposée par Howard et Withers du point de vue de la « chimie verte »?

Synthèse alternative En 2000, une synthèse verte « one-pot » dans l'eau du motif sucre **1** a été proposée par l'équipe de Lubineau avec comme réactifs le glucose, la pentane-2,4-dione et l'hydrogénocarbonate de sodium (figure 25).

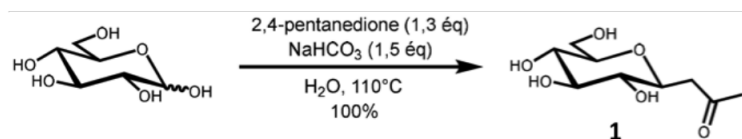


FIGURE 25 – Synthèse verte « one pot » du motif sucre : glucose \longrightarrow **1**

Le produit est initialement obtenu sous la forme d'un mélange de dérivés α - et β -pyranoses (cycles à 6 atomes) et furanoses (cycle à 5 atomes) qui, lors d'un chauffage prolongé, conduit exclusivement au β -pyranose (composé **1**).

- f Justifier la stabilité du composé **1** produit par rapport aux autres dérivés.
- g Calculer l'économie d'atomes (AE) pour cette synthèse et la comparer à celle de la synthèse d'Howard et Withers.

5.2 Optimisation de la réaction de bromation **1** \longrightarrow **2**

Pour optimiser la réaction de bromation, différentes conditions opératoires ont été envisagées. Les résultats de deux d'entre elles sont rassemblés dans le tableau 1. Dans le cas (a), l'agent de bromation est le dibrome Br_2 , dans le cas (b) c'est le tribromure de pyridinium déposé sur support polymère (copolymère de 4-vinylpyridine/styrène).

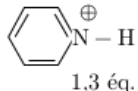
Cas	Agent de bromation	T	Durée	Traitement	Rendement	Rapport 2 / 2'	E
(a)	Br_2 2,0 éq.	25 °C	2,5 h	NaHSO_3 Na_2CO_3 Chromatographie	61%	Traces de 2'	1792,3
(b)	 1,3 éq.	25 °C	2 h	Na_2CO_3 Chromatographie	54%	Traces de 2'	1225,6

FIGURE 26 – Conditions opératoires et résultats pour l'étape de bromation **1** \longrightarrow **2**

Outre le composé **2** attendu, on obtient un composé secondaire **2'** qui possède un spectre de RMN 1 H identique à celui de **2**, à l'exception du remplacement d'un singulet à 4.35 ppm, intégrant pour deux protons, par un singulet à 6.47 ppm, intégrant pour un proton.

- a Après examen du schéma de rétrosynthèse de F. Pessel, expliquer le rôle de cette étape de bromation.
- b Interpréter les données de RMN 1 H. Comment accéder au rapport entre les quantités de matière de **2** et **2'** à partir du spectre de RMN 1 H du brut réactionnel?

- c Dans le cas (a), en fin de réaction et avant purification, un traitement à l'aide d'une solution aqueuse réductrice d'hydrogénosulfite de sodium (NaHSO_3) est réalisé, ce qui permet une augmentation du rendement. Proposer une explication.
- d Du point de vue de la sécurité et de la chimie verte, quel est l'intérêt du tribromure de pyridinium supporté par rapport au dibrome ?

5.3 Synthèse de l'azoture d'acyle **2** \longrightarrow **3**

L'azoture d'acyle (composé **3**) est obtenu par action de l'azoture de sodium sur le dérivé bromé **2**.

- a Donner un schéma de Lewis de l'ion azoture.
- b Le schéma de rétrosynthèse fait apparaître un mécanisme de type S_N2 pour cette étape. Les conditions favorisant ce mécanisme limite sont-elles réunies dans cette synthèse ?

5.4 Première étape de la synthèse du motif flavonoïde : O-alkylation

La synthèse de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone (composé **4**) (figure 27) est réalisée par O-alkylation dans le polyéthylène glycol diméthyléther (figure 28) selon le protocole expérimental décrit ci-dessous.

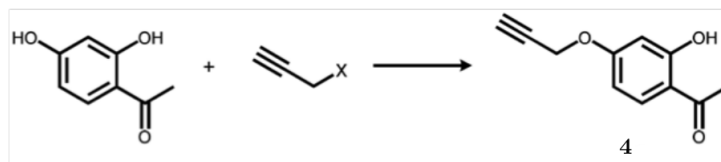


FIGURE 27 – Synthèse de la 2'-hydroxy-4'-propargyloxyacétophénone **4** à partir de paratoluènesulfonate de propargyle $\text{HC}\equiv\text{C} - \text{OTs}$ avec $\text{OTs} = \text{OSO}_2^- \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$

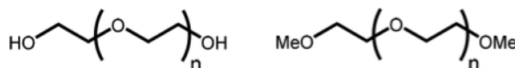


FIGURE 28 – Formules du polyéthylène glycol (PEG) et du polyéthylène glycol diméthyléther (PEG(OMe)₂)

Protocole expérimental : 10.6 g de 2',4'-dihydroxyacétophénone sont dissous dans le polyéthylène glycol diméthyléther 500 (35 mL) et le mélange est chauffé à 60 °C. 11.5 g de carbonate de potassium (K_2CO_3) en poudre sont lentement ajoutés et le mélange est agité durant 15 minutes. Le paratoluènesulfonate de propargyle (12.0 mL, $\rho = 1.215 \text{ g mL}^{-1}$ à 20 °C) est ajouté et le mélange est agité à 60 °C durant deux jours. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est dilué avec de l'eau (100 mL) et de l'acide chlorhydrique à 37 % (7 mL) est ajouté. Le mélange est ensuite extrait au diéthyléther (120 mL puis 3 x 30 mL). La phase organique recueillie est lavée avec une solution aqueuse de chlorure de sodium à 12 % (50 mL) puis concentrée sous vide. Le produit brut est traité par deux recristallisations successives. On récupère enfin le produit solide purifié et séché (10.96 g).

- a Le polyéthylène glycol diméthyléther chélate l'ion potassium. Quel avantage cela présente-t-il dans la synthèse du composé **4** ? Compte tenu des conditions expérimentales, justifier de l'utilisation d'un éther de PEG plutôt que d'un PEG.
- b Quel intérêt présente le groupe paratoluène sulfonate dans cette réaction ?
- c Calculer le rendement de l'étape de O-alkylation.

5.5 Deuxième étape de la synthèse du motif flavonoïde : réaction d'aldolisation 4 \longrightarrow 5

- a En milieu basique, la déprotonation du groupe hydroxyle provoque l'inactivation de la réactivité électrophile du groupement carbonyle. Justifier ce résultat. Par quelle étape préliminaire peut-on éviter cette réaction parasite ? Une telle étape est-elle souhaitable dans le cadre de l'optimisation de l'économie d'atomes ? Pour éviter la réaction parasite précitée, la réaction est ici conduite en présence d'un mélange catalytique de pyrrolidine et d'acide acétique (milieu neutre), ce qui conduit à la formation d'un mélange de la chalcone **5** en équilibre avec la flavonone **5'** racémique (figure 29).

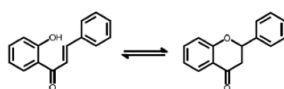


FIGURE 29 – Équilibre chalcone = flavonone : **5** = **5'**

- b Proposer un mécanisme pour la formation de la flavonone à partir de la chalcone et expliquer le caractère racémique du mélange.

La dernière étape de la synthèse du motif flavonoïde (obtention du cycle C) est ensuite réalisée par une réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (AFO) (figure 30), qui ne sera pas étudiée ici. On obtient alors la série de composés **6**.

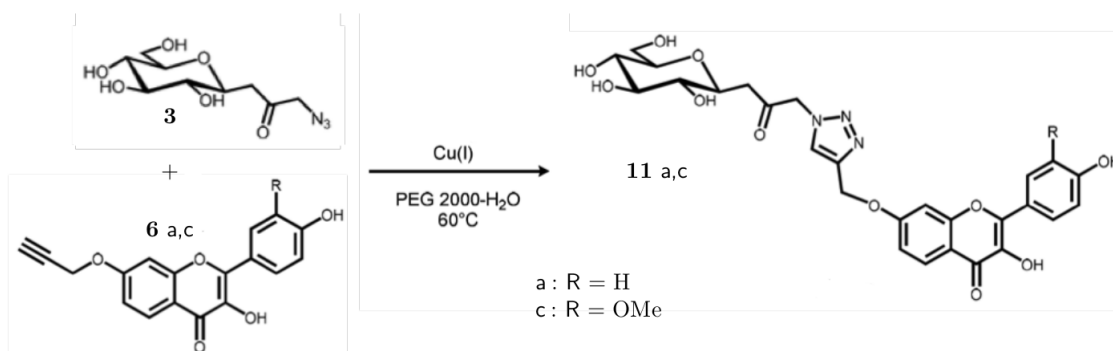


FIGURE 30 – Réaction d'Algar-Flynn-Oyamada **5**&**5'** \longrightarrow **6**

5.6 Synthèse des glycosylflavonoïdes par chimie click

La réunion des synthons **3** et **6** fait appel à une réaction de cycloaddition dipolaire [2 + 4] entre un alcyne et un azoture d'acyle, qui s'apparente à la réaction de Diels-Alder (figure 31). Ce type de couplage porte le nom de « chimie click ».

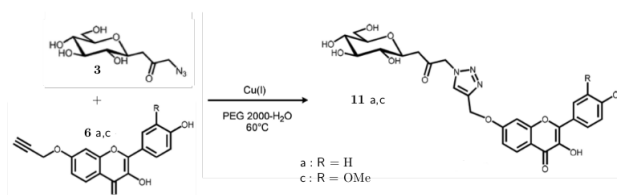


FIGURE 31 – Cycloaddition dipolaire **6** + **3** \longrightarrow **11**

On cherche, dans un premier temps, à étudier certaines caractéristiques de la réaction de couplage par « chimie click » sur l'exemple de réactifs modèles : le phénylacétylène (Ph – C \equiv CH) et l'azoture de phényle (Ph – N₃). Les résultats expérimentaux pour cette réaction sont

présentés figure 32 ; les pourcentages correspondent aux rendements des produits par rapport au réactif en défaut, l'azoture de phényle dans cette synthèse.

La figure 33 présente les orbitales frontalières des deux réactifs. Les surfaces des cercles entourant les atomes sur le diagramme sont à peu près proportionnelles au coefficient de l'orbitale moléculaire sur l'atome. Dans le cas de l'azoture de phényle, seul le squelette σ est représenté.

- Donner les formules des deux produits A et B, formés par cycloaddition $[2 + 4]$ entre l'azoture de phényle et le phénylacétylène. Proposer un mécanisme pour cette réaction.
- Interpréter la régiosélectivité observée pour cette réaction.

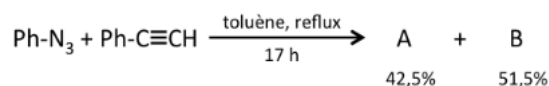


FIGURE 32 – Bilan et résultats expérimentaux pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du phénylacétylène avec l'azoture de phényle

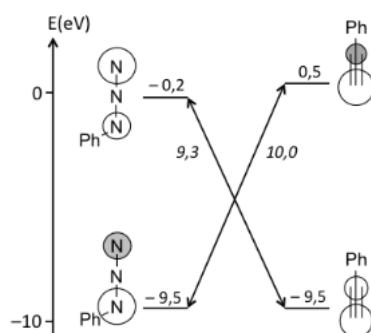


FIGURE 33 – Interactions entre orbitales frontalières pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du phénylacétylène ($\text{Ph} - \text{CCH}$) avec l'azoture de phényle ($\text{Ph} - \text{N}_3$)

Pour améliorer la sélectivité de la réaction $\mathbf{3} + \mathbf{6} \longrightarrow \mathbf{11}$, de nombreux auteurs ont montré l'importance de l'utilisation d'un catalyseur. En particulier Sharpless et coll. ont établi l'activité catalytique de complexes du cuivre (I) vis à vis des cycloadditions entre alcynes et azotures d'acyle. Ce catalyseur a été utilisé par F. Pessel dans sa synthèse et la réaction symbolisée par l'acronyme CuAAC dans son schéma rétrosynthétique.

Bilan : schéma de synthèse global La figure 34 donne le schéma global de la synthèse réalisée par F. Pessel dans sa thèse et les tables 2 et 3 quelques données numériques.

Composé	RME	E global
11a	22 %	1199.0
11c	18 %	1513.6

TABLE 2 – Évaluation de la synthèse des composés **11a** et **11c** par les métriques de la chimie verte

Industrie	Tonnage	Facteur E
Raffinerie de pétrole	$10^6 - 10^8$	< 0.1
Chimie lourde	$10^4 - 10^6$	$1 - 5$
Chimie fine	$10^2 - 10^4$	$5 - 50$
Industrie pharmaceutique	$10 - 10^3$	$25 - 100$

TABLE 3 – Facteur E des industries chimiques

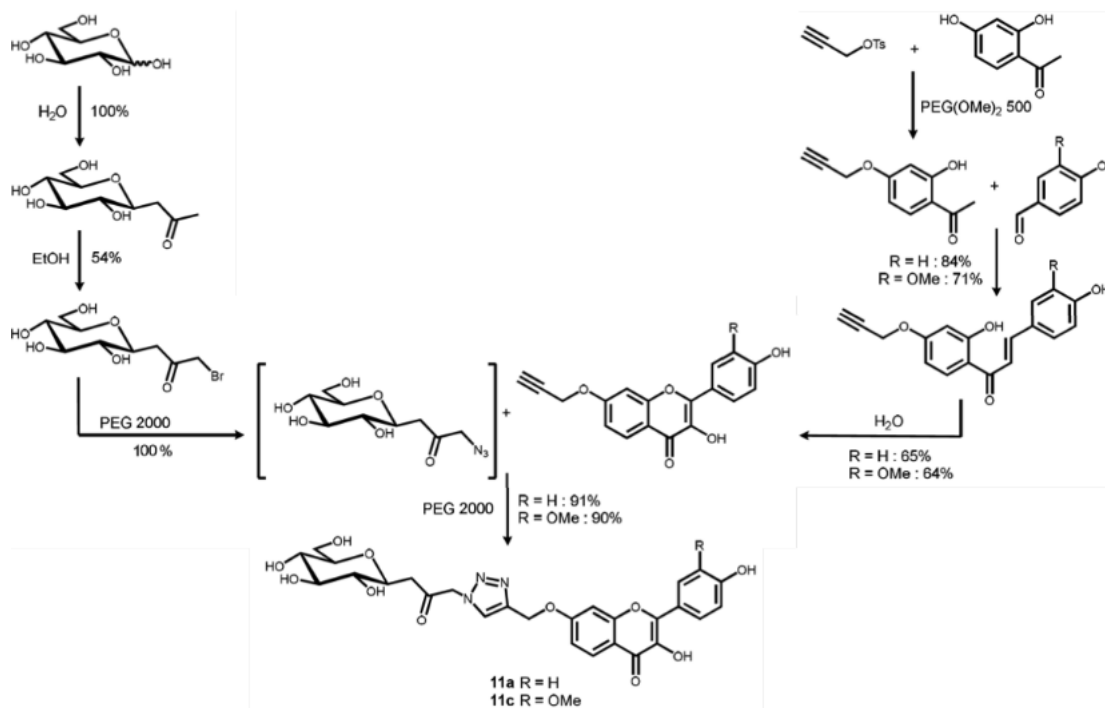


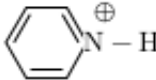
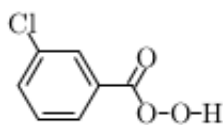
FIGURE 34 – Schéma global de synthèse des composés **11a** et **11c**

Calculer le rendement global de la synthèse sur l'exemple du composé **11a** et commenter les chiffres obtenus pour les indicateurs de la chimie verte. Quelle(s) amélioration(s) proposeriez-vous pour abaisser le facteur E de la synthèse proposée ?

Métriques de la chimie verte

Économie d'atomes	$AE = \frac{M_{\text{produit}}}{\sum M_{\text{réactifs}}}$ avec M = masse molaire
Efficacité de masse de la réaction	$RME = \frac{m_{\text{produit}}}{\sum m_{\text{réactifs}}}$ avec m = masse
Facteur environnemental	$E = \frac{\text{masse totale des déchets}}{\text{masse du produit}}$

Signification de quelques abréviations

CuAAC	réaction de cycloaddition entre azoture d'acyle et alcyne catalysée par le cuivre (I)
AFO	réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (non étudiée)
PCC	chlorochromate de pyridium  , ClCrO_3^-
Et_2O	diéthyler
Et_3SiH	triéthylsilane
BF_3OEt_2	étherate de trifluorure de bore
mCPBA	acide métachloroperbenzoïque 
DIBAL	hydrure de diisobutylammonium (C_3H_7) ₂ AlH
THF	tétrahydrofurane
AcOH	acide acétique
MeOH	méthanol
-Bn	groupe benzyle

Exemples de structures de pyranoses (cycle à 6) et de furanoses (cycle à 5)

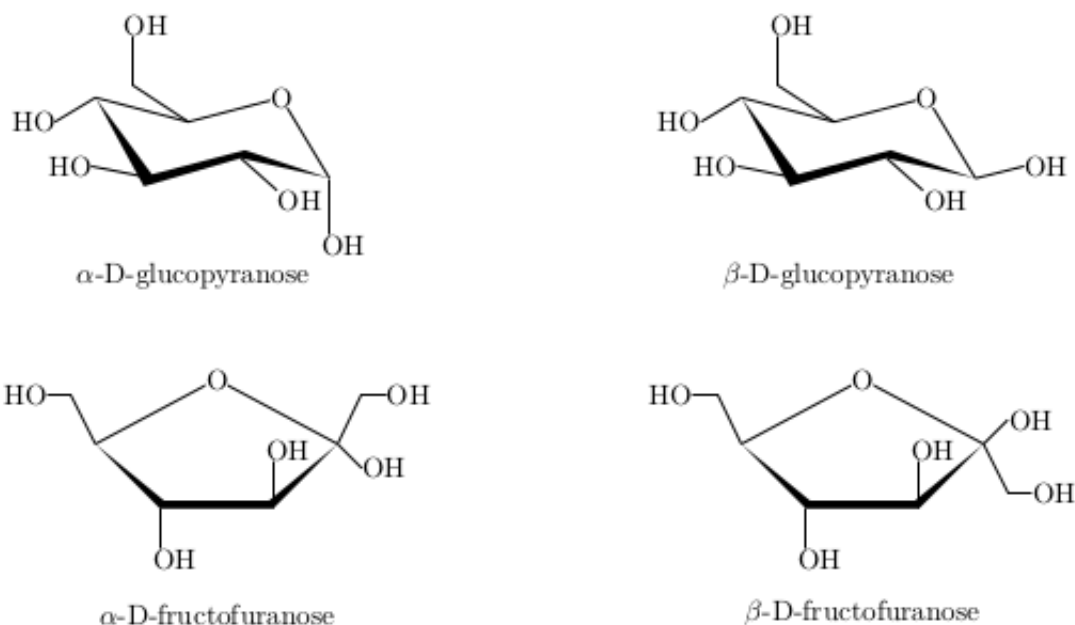


FIGURE 35 – Données