

Devoir 6 à rendre le lundi 26 février 24

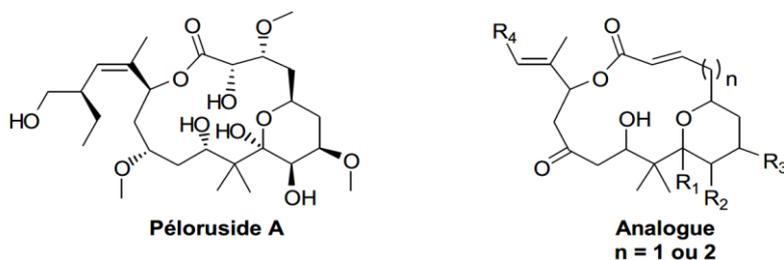
Sujet n°1 : Synthèse d'analogues du péloruside A
CCINP, PC

Pour l'écriture des mécanismes, chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules lui permettant de se concentrer uniquement sur les groupes caractéristiques concernés.

1 - Présentation de la rétrosynthèse d'analogues du péloruside A

Un des axes de recherche du Cancéropôle Grand Ouest porte sur la " valorisation des produits de la mer " afin de les tester contre des cellules cancéreuses. L'un des objectifs du Cancéropôle est la synthèse de molécules telles que le **péloruside A**, isolé d'éponges *Mycales*. Cette synthèse se doit d'être la plus modulable possible afin de pouvoir offrir un grand nombre de molécules à tester, nommées **analogues**, représentés **figure 5**.

Cette partie du problème porte sur l'étude de la synthèse, réalisée au cours de travaux de thèse, de l'un de ces **analogues** du **péloruside A**.



R_i, i = 1 à 4, étant différents groupes précisés ultérieurement

Figure 5 - Péloruside A et analogues

Une partie de la rétrosynthèse de l'un de ces **analogues** du **péloruside A** est présentée **figure 6**. Trois coupures principales de liaison, notées ①, ② et ③ sont envisagées. Ces différentes coupures de liaison conduisent à une " **épingle** ", molécule à nombre d'atomes limité, et à deux **fragments**, notés **1** et **2**. Seul le fragment **2** est représenté **figure 6**.

Le couplage des **fragments 1** et **2** est réalisé lors de la formation de la liaison ①. " L'**épingle** " est fixée lors de la formation de la liaison ②. La formation de la liaison ③, selon une réaction de métathèse, conduit à la formation du macrocycle de l'**analogue** du **péloruside A**.

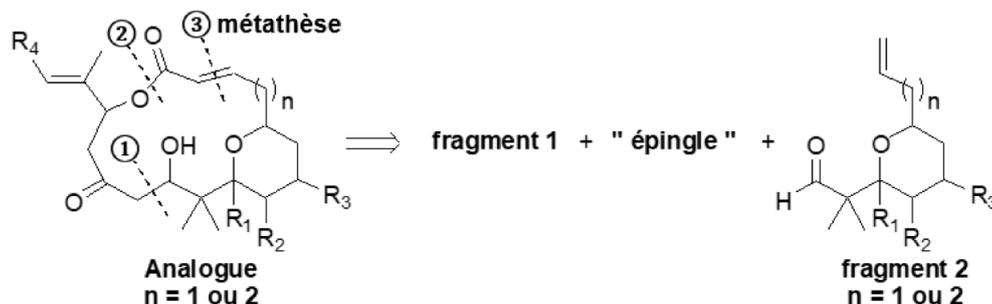
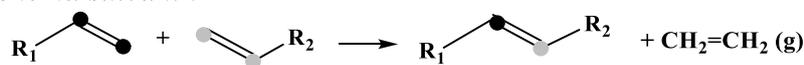


Figure 6 – Rétrosynthèse d'un analogue du pèloruside A

Q26. Nommer les transformations permettant les formations des liaisons ① et ②. Représenter la formule topologique du **fragment 1**.

Q27. Proposer une formule topologique possible de " l'épingle ".

On précise que la réaction de métathèse permettant la formation du macrocyclique de l'analogue du pèloruside A suit le schéma suivant :



Q28. Proposer, en fonction de la structure retenue pour " l'épingle ", des conditions opératoires optimales pour la formation de la liaison ②.

Q29. Dans quel ordre convient-il de réaliser les formations des liaisons ① et ② ? Justifier votre réponse.

2 - Synthèse des fragments 2 et 1

La synthèse du **fragment 2** (pour $n = 2$) débute par la préparation d'une solution de bromure d'allylmagnésium **3**, noté R-MgBr. La solution obtenue est traitée par l'orthoformiate **4**. Après hydrolyse par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium NH_4Cl , le composé **5**, représenté **figure 7**, est isolé avec un rendement de plus 80 %.

Le composé **5** est ensuite traité par l'acide méta-chloroperbenzoïque (noté m-CPBA), en présence d'un excès d'hydrogénocarbonate de sodium $NaHCO_3$, dans le dichlorométhane à $0^\circ C$, pour obtenir le composé **6**.

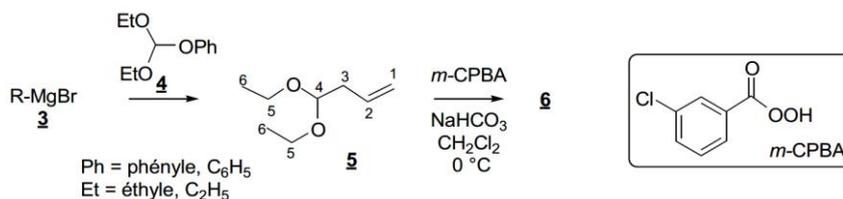


Figure 7 - Séquence réactionnelle de préparation du composé **6**

Q30. Représenter la formule topologique du bromure d'allylmagnésium **3**. Proposer des conditions opératoires (réactifs, solvant, précautions à prendre...) pour sa préparation.

Q31. Indiquer la nature de la réaction entre l'orthoformiate **4** et le bromure d'allylmagnésium **3**. Justifier que l'un des groupes de l'orthoformiate **4** soit meilleur nucléofuge que les autres.

Le spectre RMN ^1H du composé **5**, enregistré dans le chloroforme deutéré CDCl_3 , présente les signaux suivants de déplacement chimique δ (en ppm) :

$\delta = 1,20$ (triplet, 6H) ;

$\delta = 2,40$ (doublet de doublets, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 2H) ;

$\delta = 3,45 - 3,70$ (quadruplet, 4H) ;

$\delta = 4,52$ (triplet, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 1H) ;

$\delta = 5,09$ (multiplet, 2H) ;

$\delta = 5,80$ (multiplet, 1H).

Q32. Attribuer les différents signaux du spectre RMN ^1H du composé **5** en respectant la numérotation imposée pour les atomes de carbone porteurs de protons. Justifier les multiplicités observées.

Le protocole expérimental de la transformation **5** \rightarrow **6** est le suivant :

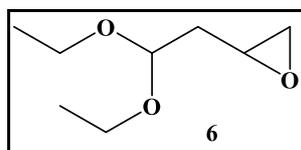
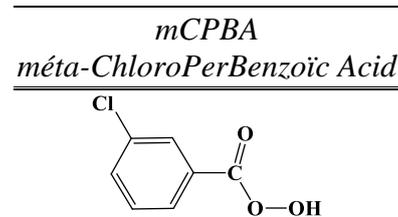
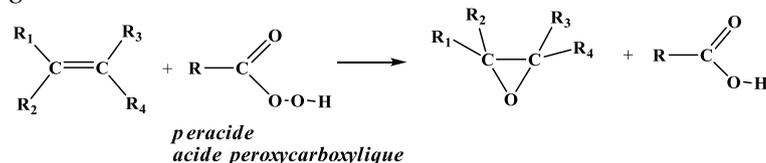
À une solution du composé **5** (1,4 g ; 9,7 mmol) refroidie à 0°C dans 20 mL de dichlorométhane CH_2Cl_2 , en présence d'un excès de d'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO_3 (2,1 g ; 25 mmol), est ajouté, par petites portions, du m-CPBA (3,1 g à 70 – 75 % massique ; 12 mmol).

Après 4 heures de réaction, le mélange réactionnel est lavé avec 20 mL d'une solution de thiosulfate de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ de concentration $0,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, puis testé avec du papier iodo-amidoné (papier imbibé d'une solution d'empois d'amidon et d'iodure de potassium KI). Si le papier iodo-amidoné prend une coloration bleue, des lavages supplémentaires avec la solution de thiosulfate de sodium sont réalisés jusqu'à ce que le test au papier iodo-amidoné soit négatif (le papier ne prend pas alors de coloration bleue).

La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau et de la solution saturée en chlorure de sodium NaCl , puis séchée sur sulfate de magnésium MgSO_4 anhydre. Le solvant éliminé, le composé **6**, de formule $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$ (1,4 g ; 8,7 mmol), est isolé sans autre purification.

Q33. Représenter la formule topologique du composé **6**. Expliquer le rôle de l'hydrogénocarbonate de sodium.

►Réponse : Le m-CPBA est un réactif classique permettant de synthétiser un époxyde selon le schéma général :



La formule du composé **6** est la suivante :

Q34. Quelle verrerie doit être utilisée pour réaliser les lavages successifs ? Indiquer le rôle du lavage avec la solution de thiosulfate de sodium. Préciser les éventuelles espèces chimiques révélées par le test au papier iodo-amidoné. Une liste des valeurs de potentiel standard d'oxydoréduction est fournie en fin de problème 2, **tableau 8**.

Le composé **6** est traité, de nouveau, avec une solution de bromure d'allylmagnésium **3** selon la séquence réactionnelle présentée **figure 8**. Un mélange des composés **7** et **8** est alors obtenu après hydrolyse par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium NH_4Cl . Le composé **8** peut être recyclé en **6** selon des conditions opératoires adéquates.

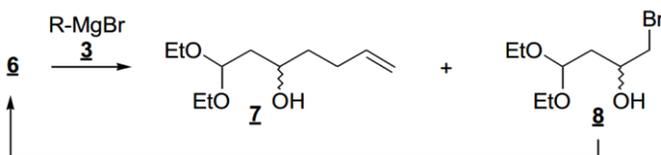


Figure 8 - Formation d'un mélange des composés **7** et **8**

Q35. Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation **6** → **7**. Indiquer le(s) type(s) de sélectivité que présente cette transformation.

Q36. Proposer des conditions opératoires pour recycler le composé **8** en **6**.

L'auteur de la thèse propose, comme explication à la formation concomitante des composés **7** et **8**, la présence de bromure de magnésium $MgBr_2$.

Q37. Nommer la réaction à l'origine de la formation de $MgBr_2$ lors de la préparation du bromure d'allylmagnésium **3**. Écrire l'équation de réaction modélisant sa formation. Proposer un dispositif expérimental permettant de limiter cette réaction.

Q38. Dénombrer les stéréoisomères de configuration du composé **7** formés au cours de la séquence réactionnelle présentée. Indiquer s'ils sont physiquement séparables. Justifier.

Afin de ne former qu'un seul stéréoisomère de configuration du composé **7**, la séquence réactionnelle suivante a été développée. Le composé **6** est partiellement hydrolysé, à température ambiante et pendant 20 h, en présence du catalyseur de Jacobsen " activé ", représenté **figure 9**.

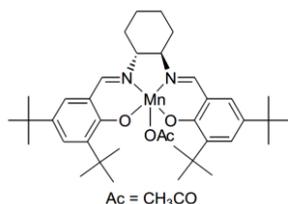


Figure 9 - Catalyseur de Jacobsen " activé "

Un des stéréoisomères du composé **6**, de stéréodescripteur $2R$ et noté **(2R)-6**, est alors isolé avec un rendement de 47 %. La formation de ce composé s'accompagne de celle d'un diol-1,2, de stéréodescripteur $2S$ (la numérotation des atomes de carbone proposée **figure 7** étant respectée), avec un rendement de 45 %. Le diol-1,2, représenté **figure 10**, est noté **(2S)-6bis**.

Le stéréoisomère **(2R)-6** est ensuite transformé, avec une solution de bromure d'allylmagnésium **3**, en un stéréoisomère du composé **7**, majoritairement obtenu. La séquence réactionnelle est résumée **figure 10** :

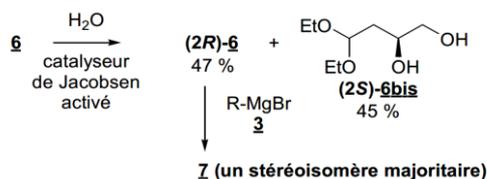


Figure 10 - Formation d'un stéréoisomère du composé **7**

Q39. Représenter les formules topologiques spatiales du composé **(2R)-6** et du stéréoisomère **7** obtenu majoritairement par cette séquence réactionnelle.

La mesure de l'excès en stéréoisomère du composé **7** est réalisée par analyse RMN 1H . Le composé **7** est au préalable transformé avec l'acide (*R*)-acétylmandélique, en présence de diméthylaminopyridine (DMAP) et de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) représentés **figure 11**, selon une réaction d'estérification.

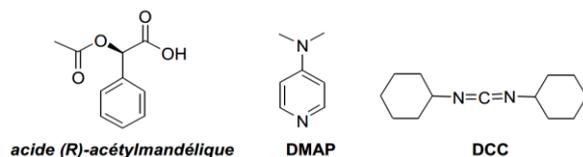


Figure 11 - Structure de l'acide mandélique, de la DMAP et du DCC

Q40. Expliquer pourquoi cette séquence réactionnelle permet de mesurer l'excès en stéréoisomère du composé **7**.

Les principales étapes-clés du mécanisme simplifié de cette estérification, dans ces conditions opératoires, sont les suivantes :

- activation nucléophile par la DMAP de l'acide (R)-acétylmandélique, noté RCO₂H ;
- transformation par le DCC d'un dérivé de l'acide (R)-acétylmandélique en O-acylisourée représentée **figure 12** ;
- transformation par la DMAP de la O-acylisourée en ion acylium représenté **figure 12** ;
- estérification de l'alcool par l'ion acylium.

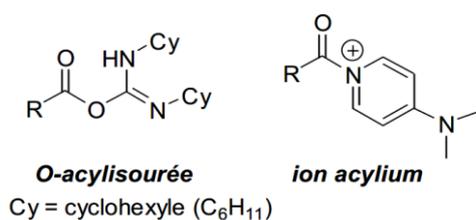


Figure 12 - Structure de O-acylisourée et d'ion acylium

Q41. Identifier le site à caractère basique de la DMAP. En déduire un mécanisme pour la formation de la O-acylisourée.

Q42. Nommer les étapes du mécanisme réactionnel mis en jeu pour la formation de l'ion acylium (on ne demande pas l'écriture de ces mécanismes). Comparer la réactivité de l'acide carboxylique à celle de l'ion acylium vis-à-vis de l'alcool.

Le composé **7**, en solution dans le diméthylformamide (Me₂NCHO ou DMF), est traité par du chlorure de tert-butyldiméthylsilane, noté TBSCl, en présence d'un excès d'imidazole. On isole le composé **8** représenté **figure 13**. À une solution du composé **8** dans le dichlorométhane est ajouté, sous agitation vigoureuse, une solution aqueuse d'acide trifluoroéthanoïque (CF₃CO₂H ou acide trifluoroacétique ou TFA) à 10 %. Au bout de 6 h de réaction, le composé **9** est isolé.

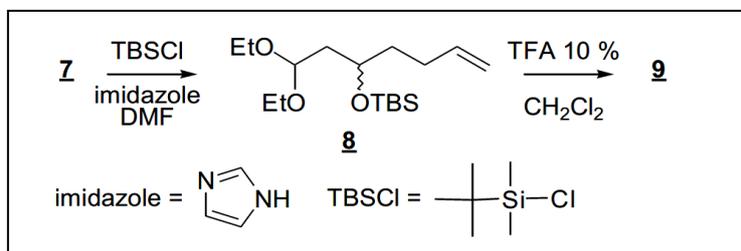


Figure 13 - Séquence réactionnelle de transformation du composé **7** en **9**

Le spectre RMN ¹H, enregistré dans le chloroforme deutéré CDCl₃, du composé **9** présente, entre autres, un signal triplet à 9,71 ppm, intégrant pour 1H. Son spectre IR présente une bande intense vers 1 725 cm⁻¹.

Q43. Écrire l'équation bilan modélisant la transformation **7** → **8**.

Q44. Représenter la formule topologique du composé **9** en interprétant les données spectrales. Proposer un mécanisme pour sa formation.

Le composé **12** est préparé selon la séquence réactionnelle présentée **figure 14** :

- mise en solution aqueuse de la 3-méthylbutanone en présence de base ;
- ajout du composé **10**, de structure à identifier, pour obtenir le composé **11** ;
- action sur le composé **11** du chlorure de tert-butylidiphénylsilane, noté TBDPSCI, en présence d'imidazole dans le DMF ;

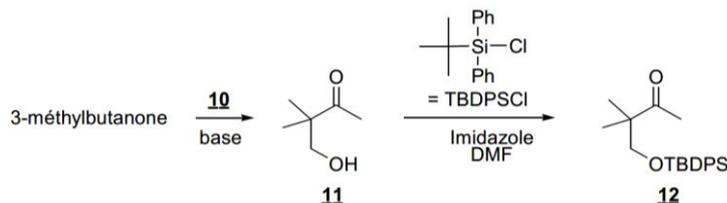


Figure 14 - Séquence réactionnelle conduisant à la formation du composé **12**

Q45. Nommer la réaction d'isomérisation de la 3-méthylbutanone ayant lieu en milieu basique. Identifier le composé **10** permettant de former **11**.

Le composé **9** est ensuite couplé au composé **12** pour former le composé **13**, représenté **figure 15**. Une déprotection sélective, réalisée sur le composé **13** par de l'acide camphosulfonique (CSA) en quantité catalytique dans le méthanol anhydre, permet d'obtenir le dihydropyrane **14**.

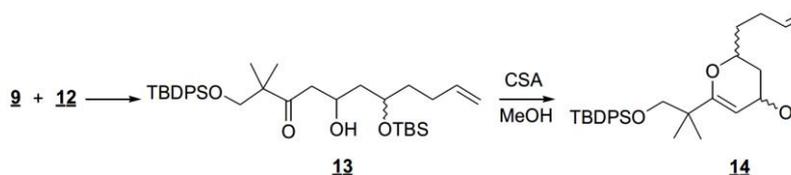


Figure 15 - Formation du dihydropyrane **14**

Le mécanisme proposé pour la transformation **13** → **14** passe par la formation d'un cation oxonium cyclique à partir du composé issu de la déprotection sélective de **13**. La structure simplifiée du composé issu de la déprotection sélective de **13** est représentée **figure 16**. Le cation oxonium cyclique est ensuite transformé en un cation oxocarbénium cyclique. Une addition de type Michaël du méthanol permet alors la formation du dihydropyrane **14**. Le cation oxocarbénium cyclique est modélisé par le propénal – H⁺.

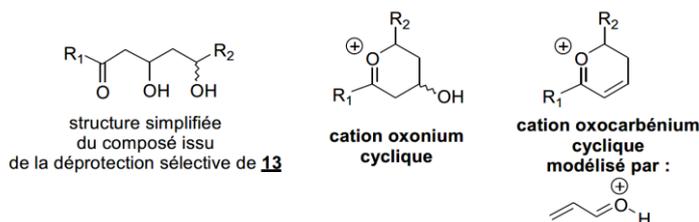


Figure 16 - Structure simplifiée du composé **13** et des cations cycliques oxonium et oxocarbénium modélisé par le propénal – H⁺

Q46. Proposer un mécanisme pour la formation du cation oxonium cyclique à partir du composé issu de la déprotection sélective de **13**. Indiquer l'élément "moteur" de la formation du cation oxocarbenium cyclique. Interpréter la formation du dihydropyrane **14**, à l'aide des orbitales frontalières à identifier, notées OF1 et OF2 et présentées en fin du problème 2, **tableau 9**.

Le **fragment 1** peut être préparé selon la séquence réactionnelle suivante :

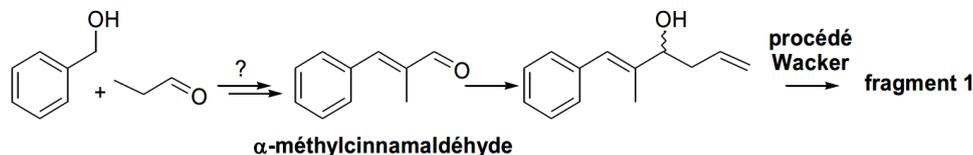
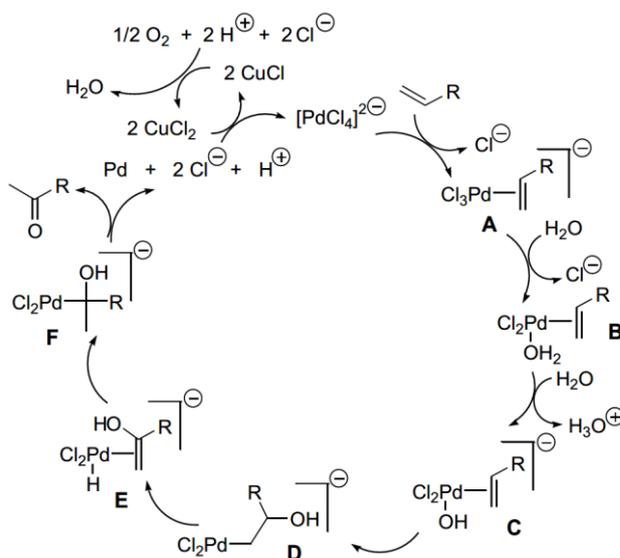


Figure 17 - Préparation du **fragment 1**

Q47. Proposer une séquence réactionnelle en précisant les conditions opératoires requises pour réaliser la transformation de l'alcool benzylique et du propanal en α -méthylcinnamaldéhyde, représentés **figure 17**.

La description du cycle catalytique du procédé Wacker, ne transformant que les doubles liaisons C=C monosubstituées, est donnée **figure 18** :



Q48. Indiquer le(s) espèce(s) catalytique(s) du procédé Wacker. Nommer les étapes suivantes du cycle catalytique : **A** \rightarrow **B**, **C** \rightarrow **D** et **D** \rightarrow **E**.

Q49. En utilisant les notations simplifiées proposées **figure 18**, écrire l'équation de la réaction associée au cycle catalytique du procédé Wacker.

Q50. Représenter la formule topologique de l'isomère de fonction du **fragment 1** également isolé. Indiquer l'étape du cycle catalytique expliquant la formation de cet isomère.

Données relatives au Problème 2

Constantes d'acidité à 298 K

Acide	<i>m</i> -CPBA	H ₂ CO ₃	HCO ₃ ⁻	CF ₃ CO ₂ H
pKa	7,6	6,4	10,3	0,3

Tableau 7 - Constantes d'acidité

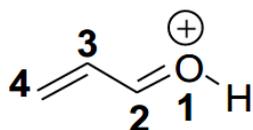
Potentiels standard E^0 d'oxydoréduction à 298 K

Couples redox	H_2O_2 (aq)* / H_2O	I_2 (aq) / I^- (aq)	$\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$ (aq) / $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (aq)
E^0 (V)	1,77	0,63	0,09

* le pouvoir oxydant du *m*-CPBA est comparable à celui de H_2O_2

Tableau 8 - Valeurs de potentiels standard d'oxydoréduction

Orbitales frontalières



Orbitales frontalières				C3	C4
OF1	- 4,2 eV	0,42	- 0,56	- 0,24	0,65
OF2	- 14,6 eV	- 0,33	- 0,05	0,71	0,62

Tableau 9 - Orbitales frontalières du propenal – H+

Données RMN ^1H

Valeurs de déplacements chimiques δ du proton en RMN ^1H

Proton H	-CH-C-	-CH-C=C-	H-C \equiv C-	-CH-C=O	-CH-OR	-CH=C-	-CH=O
δ (ppm)	0,9 – 1,3	1,6 – 2,5	1,8 – 3,1	2,0 – 3,0	3,3 – 3,7	4,5 – 6,0	9,5 – 10,0

Données INFRAROUGE

Nombres d'onde σ de vibration de quelques liaisons

liaison	OH	CH	C=C	C=O
σ (cm^{-1})	3 300 – 3 600	2 910 – 2 970	1 580 – 1 620	1 710 - 1750

Sujet n° 2, X PC

► Certaines questions ont déjà été traitées en devoir ou TD

L'**immuciline H** a été identifiée comme inhibiteur potentiel des enzymes de type PNP – figure 11. Sa structure & tant proche de celle du substrat dans l'état de transition, elle forme un complexe stable avec la protéine. Cela permet d'inhiber l'action de l'enzyme et d'assurer une régulation qui peut apporter des améliorations sur le plan physiologique

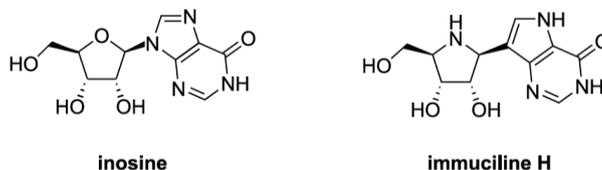


FIGURE 11 – Structure de l'inosine, substrat des enzymes de type PNP, et de l'**immuciline H**, qui les inhibe.

Cette partie s'intéresse à la synthèse de l'**immuciline H**. La première partie correspond à la synthèse d'un dérivé de l'imino-ribose **1** à partir de la gulono-1,4-lactone **8** (figure 12).

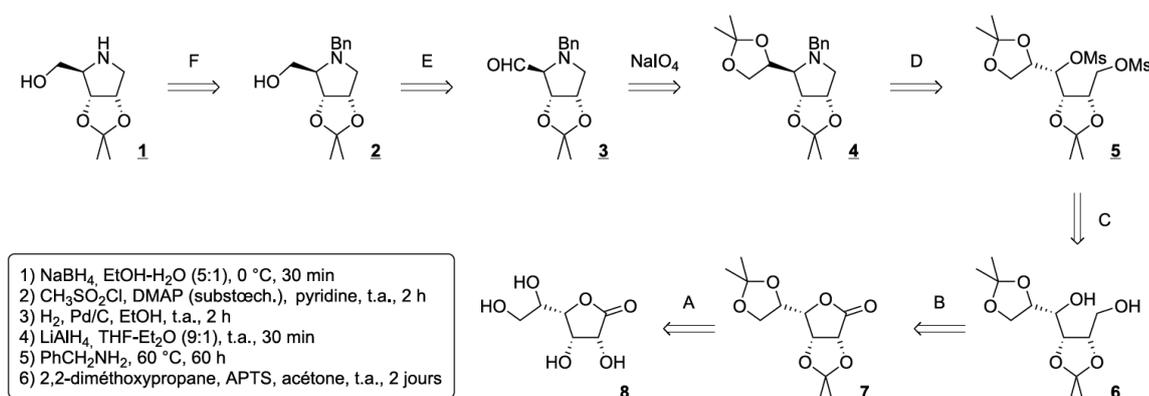


FIGURE 12 – Schéma rétrosynthétique **1** ⇒ **8**. Le symbole ⇒ indique que la molécule à gauche de la flèche a été synthétisée à partir de la molécule à droite de la flèche. Tous les acronymes sont explicites à la fin du sujet.

1. Faire correspondre les étapes (A–F) du schéma rétrosynthétique donné en figure 12 aux conditions opératoires 1) à 6) qui y sont détaillées. Aucune justification n'est attendue. On admettra que les conditions 4) sont utilisées avant les conditions 1) dans l'ordre chronologique de la synthèse.

2. Proposer d'autres conditions opératoires pour effectuer la transformation **8** → **7**. Donner le mécanisme correspondant à cette proposition.

3. Représenter le mécanisme schématique de la transformation **7** → **6**. Pour cela, le réactif utilisé pourra être assimilé à un ion hydrure.

4. Donner l'équation de réaction de la transformation **6** → **5**. Commenter le fait de ne pas opérer en milieu acide lors de cette réaction.

5. Représenter le mécanisme réactionnel le plus probable de la transformation **5** → **4** au vu des structures des réactifs et du produit. Indiquer en quoi les conditions expérimentales sont cohérentes avec le mécanisme réactionnel limite représenté.

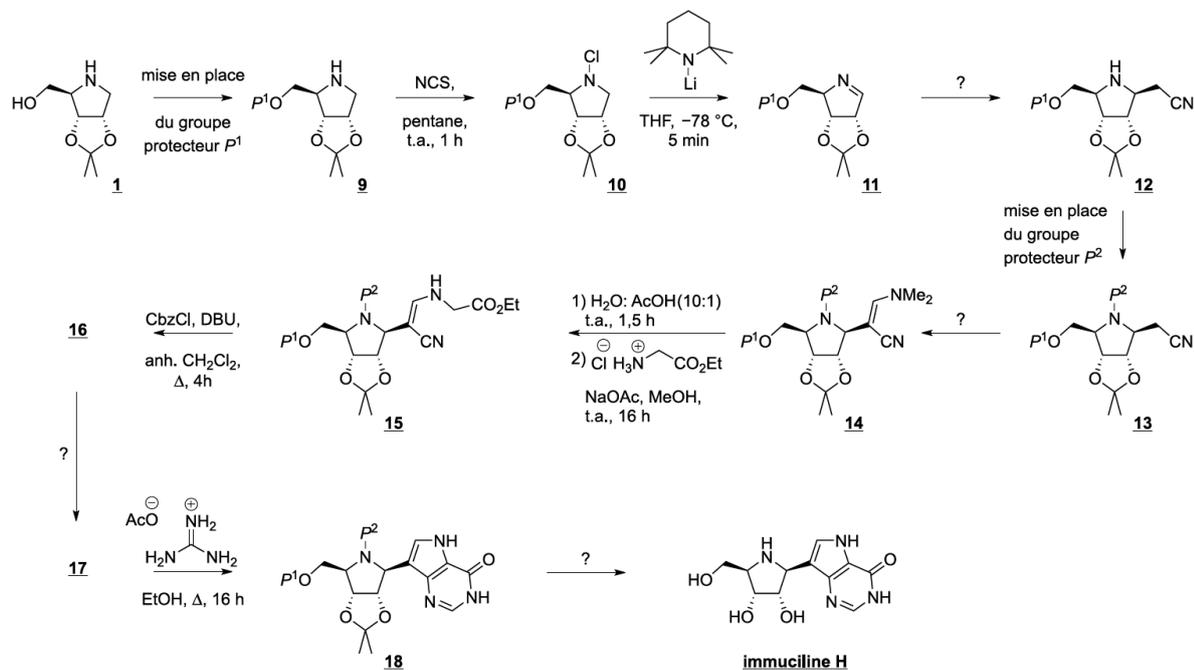


FIGURE 13 – Schema de synthèse **1** \rightarrow **immucilina H**. Les groupes P1 et P2 sont des groupements protecteurs qui sont discutés dans le texte. Tous les acronymes sont explicites à la fin du sujet.

La synthèse de l'**immucilina H** peut ensuite se faire à partir de la molécule **1** en 11 étapes (figure 13). Pour les étapes marquées d'un « $\ll ? \gg$ », les conditions opératoires font l'objet de questions au sein du sujet.

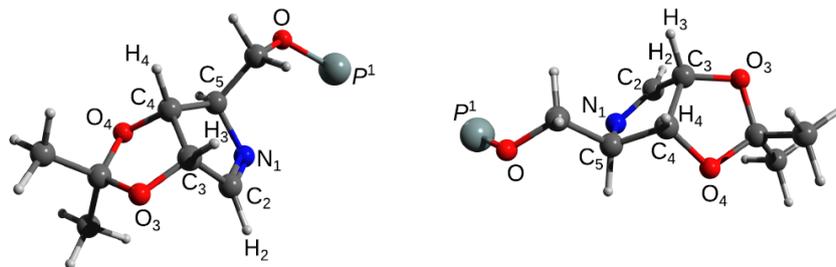
33. La transformation **9** \rightarrow **10** est une réaction d'oxydo-réduction. Équilibrer la demi-équation électronique correspondant au couple forme par les espèces **9** et **10**, puis en identifier l'oxydant et le réducteur.

34. Identifier, en justifiant la réponse à l'aide des conditions expérimentales, le mécanisme réactionnel limite le plus probable de la β -élimination **10** \rightarrow **11**, et le représenter.

35. Donner la structure de deux produits indésirables qui pourraient se former lors de l'étape **10** \rightarrow **11**.

36. Sachant que la fonction imine C=N possède une réactivité analogue à celle d'un dérivé carbonyle, prévoir un réactif unique utilisable pour synthétiser l'espèce **12** à partir de l'imine **11**.

Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation **11** \rightarrow **12**, hors considérations stéréochimiques.



37. Donner une représentation de Newman de l'imine **11** selon la liaison C3-C4 en plaçant l'atome C3 au premier plan. Il est possible de s'aider de la figure 14.

38. Justifier la stéréochimie du centre stéréogène généré lors de la formation de l'espèce **12**, et fournir son stéréodescripteur absolu en le justifiant.

Par la suite, on admettra que le groupement nitrile $-C\equiv N$ confère des propriétés analogues à celles d'un groupement carbonyle, les propriétés acido-basiques en particulier. De même, le motif $C=C-C\equiv N$ a une réactivité similaire à celle d'une α -énone.

39. À l'aide d'une analyse rétrosynthétique, proposer un ou des réactifs à utiliser conjointement avec l'espèce **13** pour obtenir l'espèce **14**.

En fait, pour cette étape, les chercheurs ont préféré l'utilisation de **19** dans le N,N-diméthylformamide. (DMF). La molécule **19** en solution est en équilibre avec une forme en paire d'ions, ces structures sont représentées en figure 15. C'est cette paire d'ions qui est l'espèce réactive vis-à-vis de l'espèce **13**.

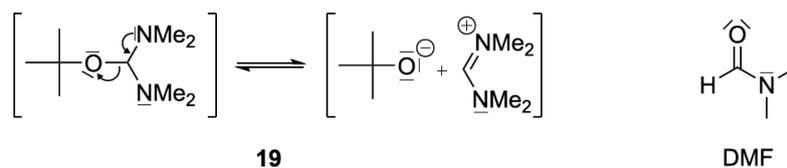
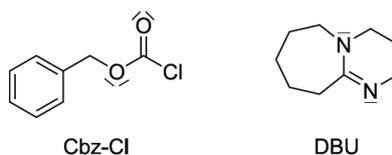


FIGURE 15 – Réactif **19** utilisé pour passer de **13** à **14** et représentation du N,N-diméthylformamide (DMF).

40. Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation **13** \rightarrow **14** avec le réactif de la figure 15. Justifier le choix du solvant DMF.

Le chloroformiate de benzyle Cbz-Cl a une réactivité analogue au chlorure d'acyle correspondant (figure 16). Le DBU est une base non nucléophile de pKa voisin de 10.



41. Représenter le mécanisme réactionnel correspondant à l'action de CbzCl sur le composé **15** et donner la structure du produit ainsi protégé.

En réalité, la transformation précédente ne s'arrête pas à la seule protection considérée à la question précédente, mais continue par une étape d'isomérisation pour fournir le composé **16** (figure 17).

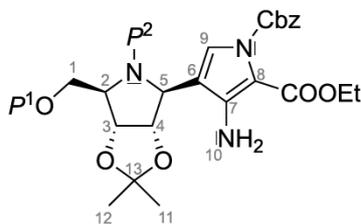


FIGURE 17 – Structure du composé **16**.

42. Montrer que les signatures spectroscopiques du composé **16** fournies dans les tableaux 4 et 5 sont compatibles avec la structure proposée figure 17. En RMN, se limiter aux 5 signaux – A, B, E, H et I – qui ne sont pas des multiplets. Lorsque nécessaire, utiliser la numérotation des atomes donnée figure 17 pour indiquer les liaisons concernées (IR) ou les protons liés à l'atome numéroté (RMN).

Signal	A	B	C	D	E	F	G	H	I
δ (ppm)	7,00	5,54	4,85	4,26	4,19	3,40	3,04	1,42	1,22
Intégration	1 H	2 H	2 H	2 H	2 H	1 H	1 H	6 H	3 H
Multiplicité	s	s large	m	m	q	m	m	s	t
Constante de couplage	-	-	-	-	7,1 Hz	-	-	-	7,1 Hz

TABLEAU 4 – Spectre RMN du proton simplifié du composé **16** : les signaux correspondant aux groupes P^1 , P^2 et Cbz ont été retirés. Abréviations : s singulet, t triplet, q quadruplet, m multiplet.

σ (cm^{-1})	3422	3374	3086–2867	1722	1478	1190	1022
Intensité	moyenne	moyenne	moyenne	forte	moyenne	faible	faible

TABLEAU 5 – Spectre infrarouge simplifié du composé **16** : les signaux correspondant aux groupes P^1 , P^2 et Cbz ont été retirés.

43. La transformation **16** \rightarrow **17** correspond à la déprotection du groupement Cbz. Elle se produit dans les mêmes conditions que la réaction d'hydrogénation d'un alcène en catalyse hétérogène, et fournit du toluène et du dioxyde de carbone comme sous-produits. Donner les conditions expérimentales nécessaires pour cette étape de déprotection.

44. Justifier l'intérêt des groupes protecteurs P^1 et P^2 utilisés lors de la synthèse de l'**immuciline H**.

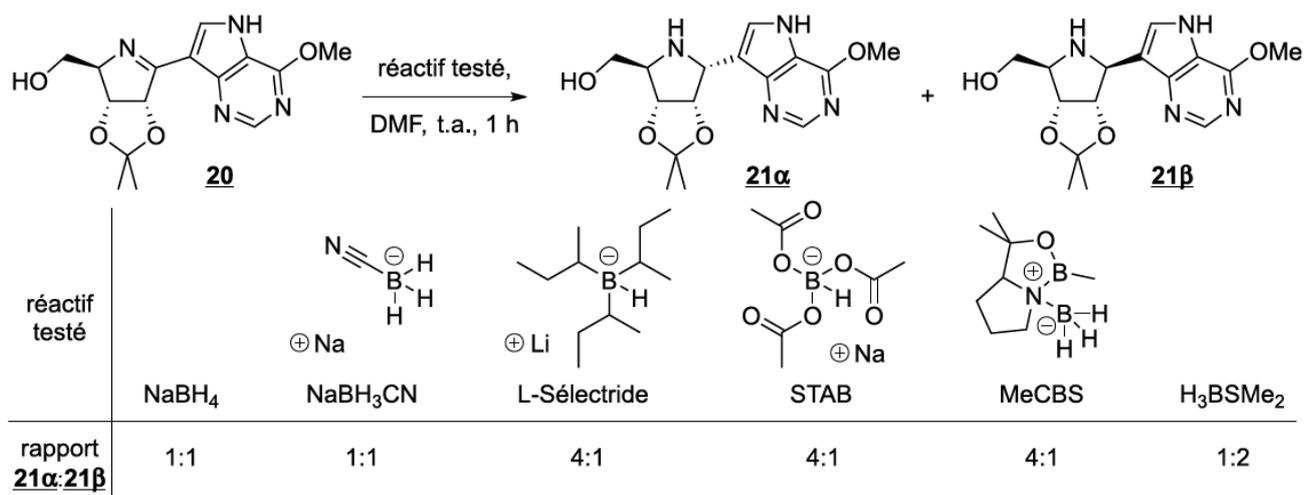
45. A l'aide du tableau 9 fourni dans les annexes, proposer deux groupes protecteurs P^1 et P^2 compatibles avec la synthèse effectuée.

46. Proposer des conditions opératoires successives qui permettent d'obtenir l'**immuciline H** à partir de **18**. Les réponses devront être justifiées.

Une voie alternative de synthèse de l'**immuciline H** est donnée figure 18. L'étape **20** \rightarrow **21** y est cruciale car sa diastéréosélectivité impacte fortement le rendement final. C'est le diastéréoisomère **21 β** qui est le composé souhaité. Pour cela, les chercheurs ont privilégié l'utilisation du composé H_3BSMe_2 pour réaliser cette étape.

47. Donner la structure de Lewis de l'espèce H_3BSMe_2 . Donner la géométrie locale des atomes de bore et de soufre.

En solvant organique, l'espèce H_3BSMe_2 est en équilibre avec le borane BH_3 .



48.[5/2 – cours a venir] Par analogie avec la réactivité connue du borane BH_3 sur les alcènes, représenter un intermédiaire

réactionnel qui permette de rendre compte de la réduction **20**→**21**, hors considération de stéréochimie.

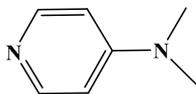
Dans le but d'augmenter la proportion d'isomère **21** β les chercheurs ont d'abord teste un ensemble d'espèces, qui sont toutes des hydrures de bore a la réactivité similaire au tétrahydruroborate de sodium NaBH_4 (figure 18).

49. Justifier l'évolution de la diastéréosélectivité de la transformation en fonction du réactif utilise. En particulier, identifier un type d'interaction spécifique entre le borane et la molécule considérée pour faire l'hydruration par la face la plus encombrée.

Abréviations

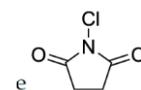
Δ	chauffage à reflux
iPr	groupement isopropyle
Ac-	acétyle, $\text{CH}_3\text{CO}-$
anh.	anhydre
APTS	acide paratoluènesulfonique
aq.	aqueux
Bn-	benzyle, Ph-CH_2-
Bz-	benzoyle, $\text{Ph-CHO}-$
Cbz-	carboxybenzyl-
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DMAP	4-diméthylaminopyridine

DMAP



DMF N,N-diméthylformamide

Ms- mésyl ou méthylsulfonyl, $\text{CH}_3\text{-SO}_2-$



NCS
N-chlorosuccinimide

Ph- Phényl, H_5C_6-

substœch. substœchiométrique

t.a. température ambiante

Liaison	Groupe d'atomes caractéristique	Fonction ou famille	Nombre d'onde σ (cm ⁻¹)	Intensité
O-H (libre)	C-OH	Alcool	3580-3670	Forte
O-H (lié par liaison H)	C-OH	Alcool	3200-3400	Forte
O-H	COOH	Acide carboxylique	3200-3400	Forte
N-H	C-NH-	Amine, Amide	3100-3500	Moyenne
C-N	C≡N	Nitrile	2220-2260	Moyenne
C-H	Cycle benzénique -C ₆ H ₅	Composés aromatiques	3030-3080	Moyenne
		Alcane	2810-3000	Forte
		Alcène	3000-3100	Moyenne
C=O	Carbonyle	Aldéhyde, Cétone	1650-1730	Forte
	Carbonyle	Acide	1680-1710	Forte
	CO-O-C	Ester	1700-1740	Forte
	CO-N	Amide	1650-1730	Forte
C=C		Alcène	1625-1680	Moyenne
C-O		Alcool, acide, ester	1050-1450	Forte
C-C		Alcane	1000-1250	Forte

TABLEAU 8 – Bandes caractéristiques en spectroscopie infrarouge.

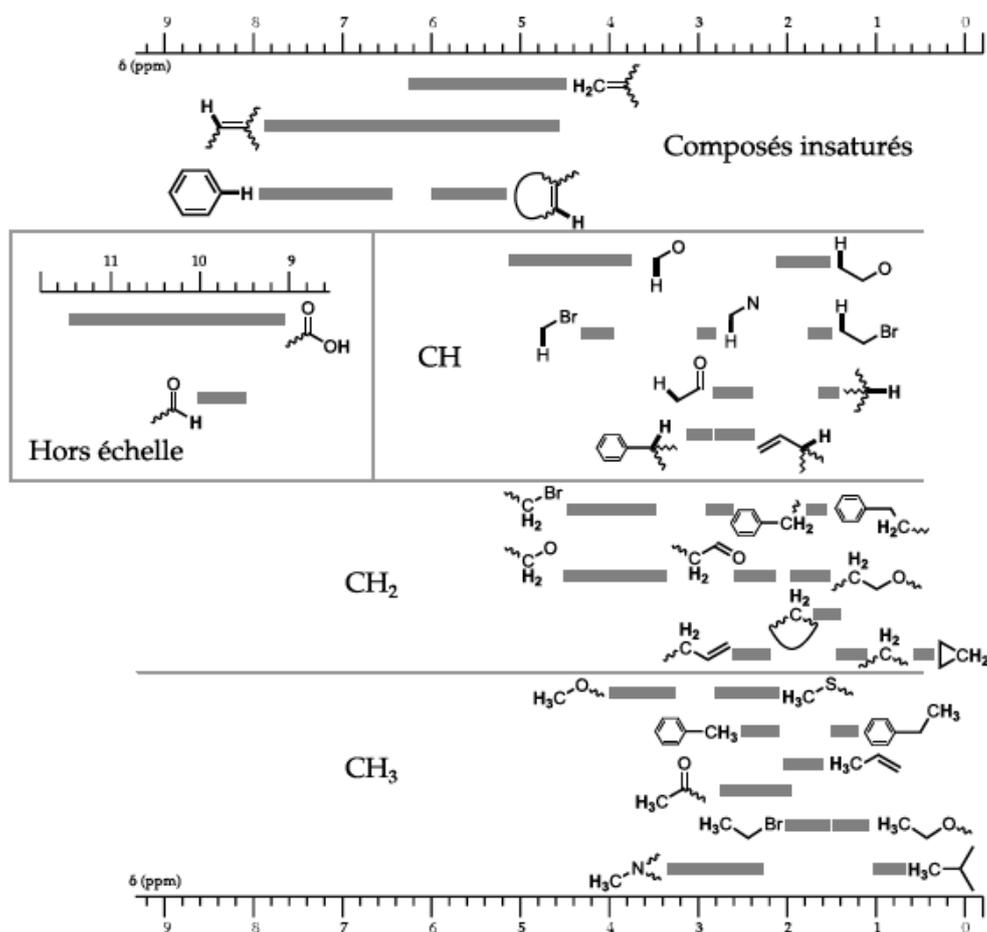


FIGURE 25 – Déplacement chimique de quelques groupes caractéristiques en spectroscopie RMN du proton.