

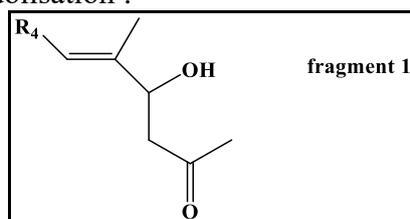
Sujet n° 1 - CCINP, PC, 2022

Problème 2 : Synthèse d'analogues du peloruside A

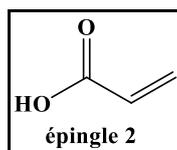
1. Présentation de la rétrosynthèse

Q26. La liaison ② est créée lors d'une estérification et la liaison ① lors d'une aldolisation croisée avec le groupe aldéhyde du fragment 2

Le fragment 1 doit comporter le groupe hydroxyle permettant la réaction d'estérification et la cétone énolisable permettant la réaction d'aldolisation :



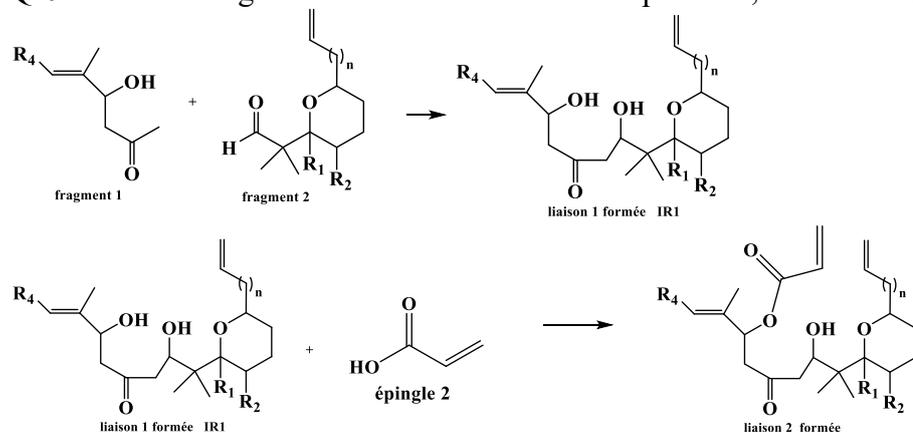
Q27. L'épingle doit présenter le groupe carboxyle à partir duquel la réaction d'estérification se fera et la double liaison C=C nécessaire à la métathèse :



Q28. Pour optimiser la réaction d'estérification une activation du groupe carboxyle est nécessaire . On peut proposer

- une activation in situ par protonation, c'est-à-dire les conditions de l'estérification de Fischer. On privilégie les conditions acide organique (APTS) et utilisation d'un montage de Dean Stark.
- une activation ex situ en transformation préalablement l'épingle en chlorure d'acide ou en anhydride d'acide. Il faut alors introduire une base telle que Et₃N ou la pyridine lors de l'estérification.

Q29. Si on envisage la réaction d'aldolisation en premier, on suit le schéma réactionnel suivant :

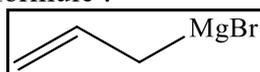


L'intermédiaire IR1 doit intervenir comme nucléophile en utilisant sélectivement le bon groupe « OH ». Le caractère nucléophile de l'intermédiaire IR1 est discutable et on aura des problèmes de sélectivité : cette voie n'est pas optimale.

Il est préférable de réaliser l'estérification avant l'aldolisation.

2. Synthèse des fragments 2 et 1

Q30. L'organomagnésien souhaité a pour formule :



Conditions opératoires :

Solvant polaire aprotique, base de Lewis

Milieu rigoureusement anhydre, préalablement purgé avec du diazote ou de l'argon pour éviter la présence de O₂ ou CO₂

Introduction progressive d'une solution de RBr sur les copeaux de magnésium à l'aide d'une ampoule de coulée

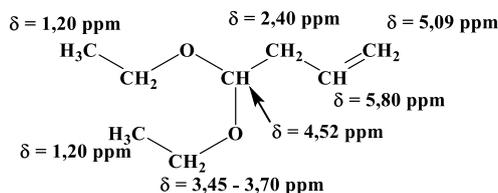
Q31. Un organomagnésien ne peut intervenir qu'en tant que nucléophile carboné ou en tant que base. Le composé 4 ne présentant pas de H à caractère acide, il ne peut s'agir que d'une réaction où l'organomagnésien intervient en tant que nucléophile.

D'autre part on constate la perte d'un groupe OPh ou la substitution de ce groupe par l'organomagnésien : Macroscopiquement la transformation peut être décrite comme une substitution nucléophile.

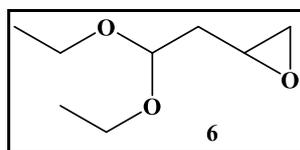
Le groupe OPh est un meilleur groupe nucléofuge que OEt parce qu'il est stabilisé par mésomérie.

Q32. L'attribution des signaux RMN¹H relève des 3 informations intégration, valeur du déplacement chimique (phénomène de blindage) et multiplicité du signal (phénomène de couplage).

Pour une meilleure lisibilité, utiliser un tableau ou faire apparaître l'attribution directement sur la formule développée où seront notés les H



Q33. Le m-CPBA est le réactif classique permettant de réaliser une époxydation, d'où la formule de composé 6 :



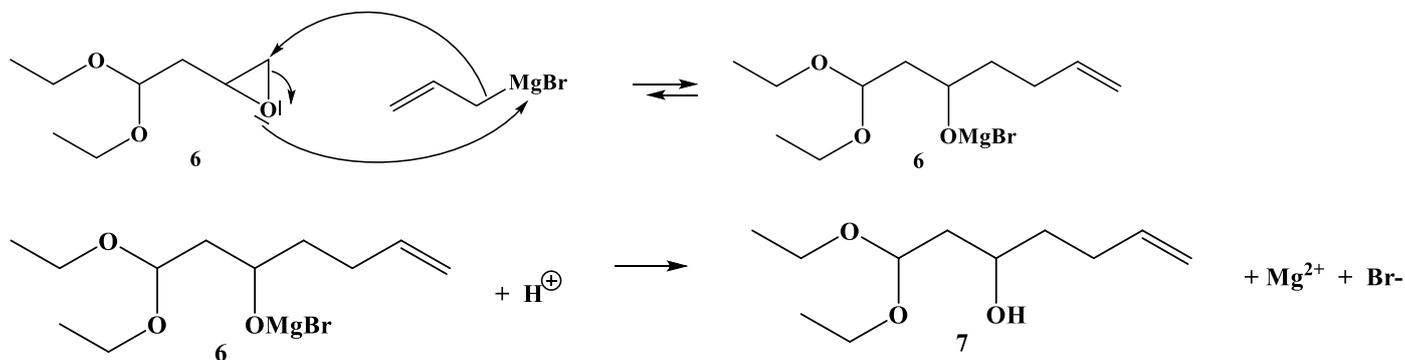
Le sous produit de la réaction d'époxydation est un acide carboxylique.

En présence d'hydrogencarbonate de sodium, on a une réaction acide base qui a pour effet de déplacer l'équilibre dans le sens de formation de l'époxyde et d'entraîner le sous produit en phase aqueuse sous forme d'un ion carboxylate.

Q34. Les lavages sont réalisés dans une ampoule à décanter.

La coloration bleue est attribuable à la présence de I₂...qui ne peut provenir que de l'oxydation de l'ion iodure, ce qui suppose la présence d'oxydant dans le milieu. Cet oxydant n'est autre que le mCPBA. On vérifie ainsi que l'on a éliminé le mCPBA résiduel.

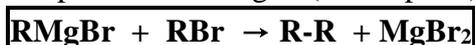
Q35. Le composé 7 résulte de l'addition nucléophile de l'organomagnésien sur l'époxyde selon :



La réaction est **régiosélective** : l'organomagnésien se fixe sur le carbone le moins substitué de l'époxyde (contrôle stérique)

Q36. Pour régénérer l'époxyde on réalise une substitution nucléophile intramoléculaire .
Pour la favoriser , on se **place en milieu basique** : on génère ainsi un ion alcoolate , meilleur nucléophile que l'alcool 8 .

Q37. Par réaction de substitution nucléophile entre RMgBr (nucléophile) et RBr (substrat) , on obtient

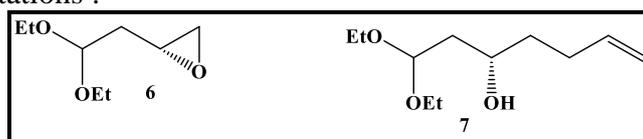


Cette réaction est désignée par **couplage de Wurtz**.

En pratique , on l'évite en introduisant tres progressivement RBr à l'aide d'une ampoule de coulée de façon à ce que RBr se trouve en défaut par rapport à RMgBr.

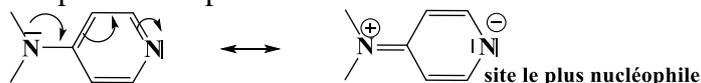
Q38.Le composé 7 ne présente qu'un centre stéréogène : l'atome de carbone portant le groupe hydroxyle .
On compte alors deux stéréoisomères qui sont énantiomères .
Or deux énantiomères ont les mêmes propriétés physico-chimiques : ils ne peuvent pas être séparés par les méthodes classiques .

Q39. Le classement des substituants de carbone stéréogène du composé 6 s'écrit : $\text{O} > -\text{CH}_2\text{O} > -\text{CH}_2-\text{C} > \text{H}$; on en déduit les représentations :



Q40.L'acide (R) -acétylmandelique est énantiomériquement pur ; par réaction sur les deux énantiomères de 7 , on forme deux diastéréoisomères qui peuvent être différenciés en RMN¹H .
En utilisant l'intégration des signaux relatifs à un même proton pour les deux diastéréoisomères , on peut déterminer leurs proportions .

Q41. Pour déterminer le site le plus nucléophile on écrit les formes mésomères :

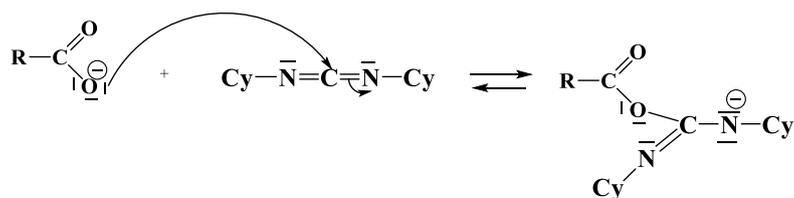


Mécanisme de formation de la O-acylourée : il faut suivre les indications :

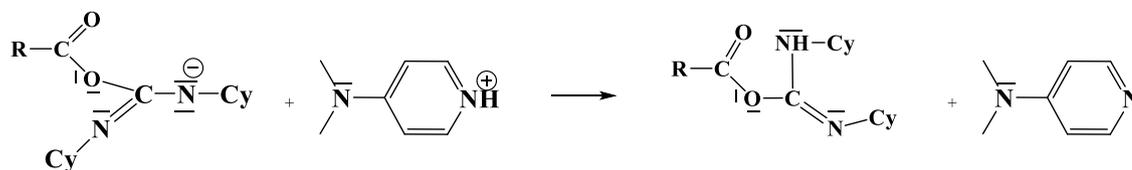
1. Activation nucléophile de l'acide par réaction acide base avec la DMAP :



2. Addition nucléophile de l'ion carboxylate sur le DCC



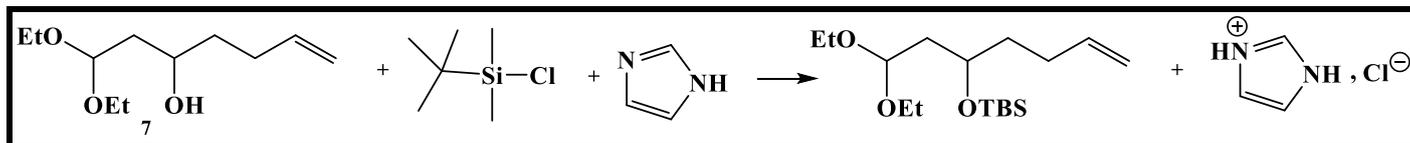
3. réaction acide -base



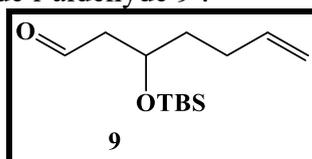
Q42. La formation de l'acylium est à comparer à la réaction entre une espèce nucléophile (DMAP) et un dérivé d'acide (O-acylisourée). On observe par conséquent le mécanisme classique
Addition Nucléophile - Elimination

L'ion acylium présente un meilleur groupe nucléofuge que l'acide : il est plus réactif.

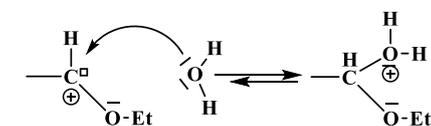
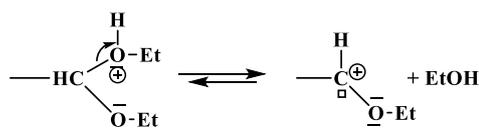
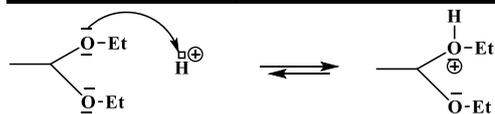
Q43. Une équation bilan doit respecter la conservation des éléments et pour cela , il faut faire participer l'imidazole .

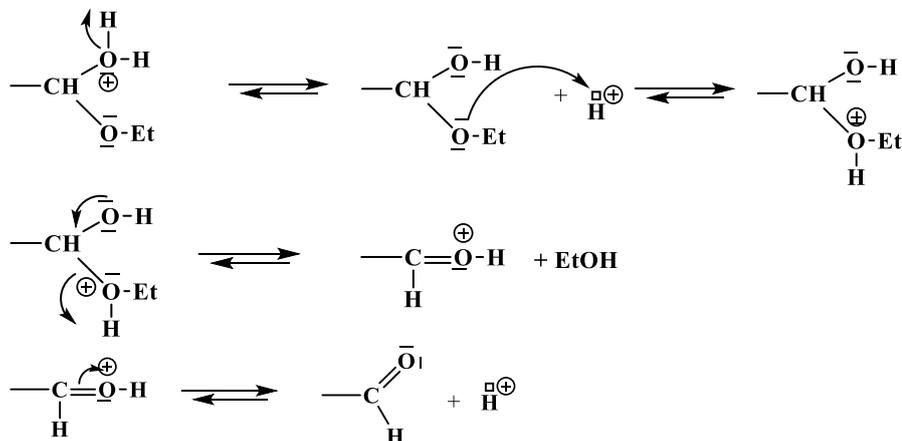


Q44. Le signal) 9,71 ppm est caractéristique du proton d'un aldéhyde : la solution aqueuse acide permet la déprotection de l'acétal , d'où la formule de l'aldéhyde 9 :



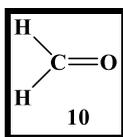
Mécanisme de déprotection de l'acétal : en se limitant aux parties utiles :





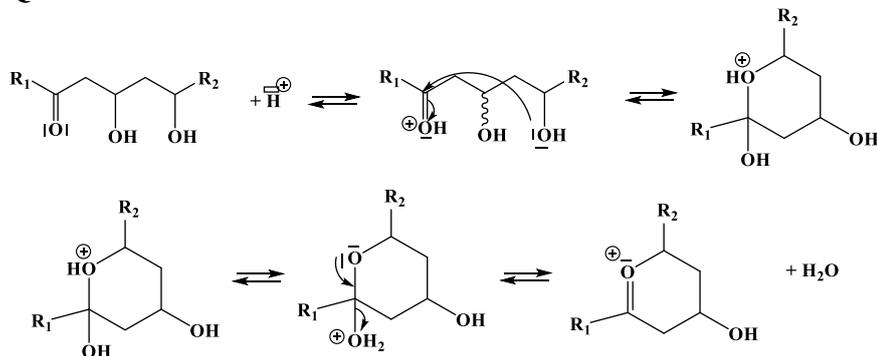
Q45. Il s'agit de l'équilibre céto-énolique .

Le composé **10** est le méthanal



Remarque : en milieu basique , la cétone est transformée en son énolate qui agit comme nucléophile sur le méthanal.

Q46. Mécanisme de formation de l'oxonium



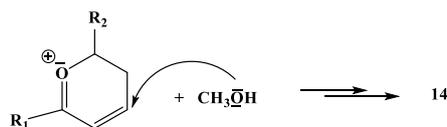
L'obtention d'un système conjugué facilite la formation de l'oxocarbénium.

Dans le cadre du modèle frontalier la réactivité entre l'oxocarbénium et le méthanol peut s'interpréter par l'interaction HO (méthanol) – BV (oxocarbénium) .

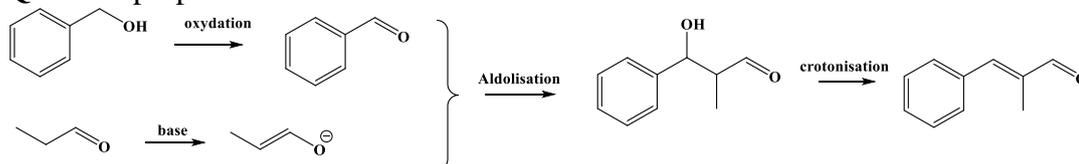
Afin d'assurer le recouvrement maximal le méthanol se fixe préférentiellement sur le site ayant le plus gros coefficient dans la BV du cation.

La BV a une énergie plus élevée que la HO , le plus gros coefficient est sur C₄ .

Soit



Q47. Une proposition est la suivante :



Pour l'oxydation, il faut impérativement prendre un oxydant en milieu non aqueux : réactif de Sarret ou de Collins .

Pour la formation de l'énolate on choisit une base forte telle que le LDA .

La crotonisation nécessite à priori de chauffer .

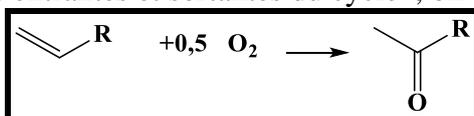
Q48. Les catalyseurs sont PdCl_4^{2-} et CuCl_2 .

A → B : Echange de ligand.

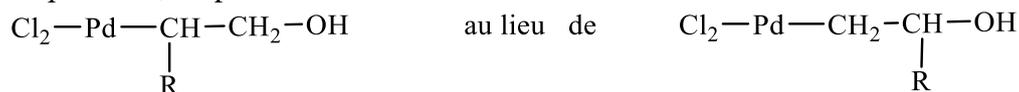
C → D : Insertion 1,2.

D → E : Désinsertion (inverse d'une insertion 1,2)

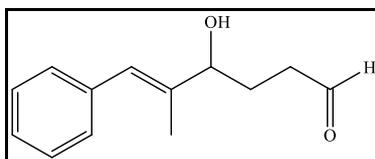
Q49. En faisant le bilan des espèces entrantes et sortantes du cycle, on obtient :



Q50. Lors de l'étape C-D, on pourrait former



Ce qui conduira à



Synthèse d'un inhibiteur des enzymes de type PNP

28. La réponse à cette question nécessite d'analyser les transformations réalisées au cours de chaque étape .

Etape	Caractéristiques Transformation	Conditions opératoires
A 8 → 7	Acétalisation 8 intervient comme diol : il faut introduire la propanone	6 On réalise une transacétalisation
B 7 → 6	Réduction d'un ester (lactone) en alcools primaire Réactif classique : LiAlH_4	4
C 6 → 5	Formation d'ester sulfonique Schéma classique : $\text{ROH} + \text{MsCl} (\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}) + \text{base}$	2
D 5 → 4	Substitution nucléophile sur les mésylates à l'aide d'un nucléophile azoté	5
E 3 → 2	Réduction d'un aldéhyde en alcool primaire . LiAlH_4 et NaBH_4 sont des réducteurs potentiels Mais NaBH_4 ne pourrait pas réduire l'ester : on associe LiAlH_4 à l'ester et NaBH_4 à cette étape	1
F 2 → 1	Il s'agit d'une étape de déprotection de l'amine analogue à celle d'un alcool protégé sous forme d'éther benzylique : le réactif à privilégier est H_2	3

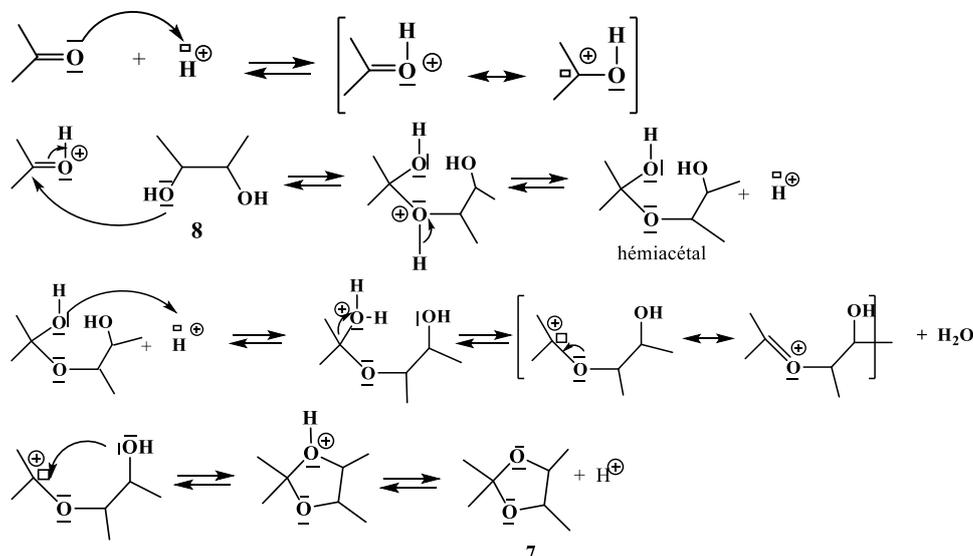
29. La transformation de 8 en 7 est une acétalisation pour laquelle on peut proposer les conditions classiques :

Réactif : acétone ou propanone CH_3COCH_3

Catalyseur : acide tel que l'APTS

Montage permettant d'optimiser le rendement en acétal : montage de Dean Stark .

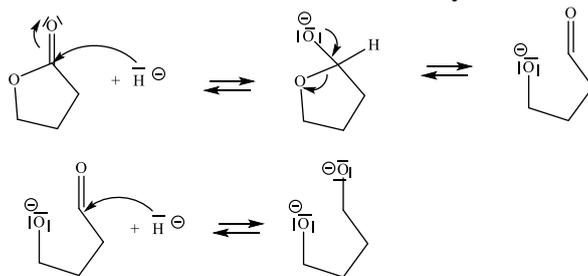
Mécanismeen se limitant aux parties utiles (le composé 8 intervient en tant que diol)



30. La transformation de 7 en 6 consiste à réduire la lactone ou ester cyclique , l'agent réducteur est LiAlH_4

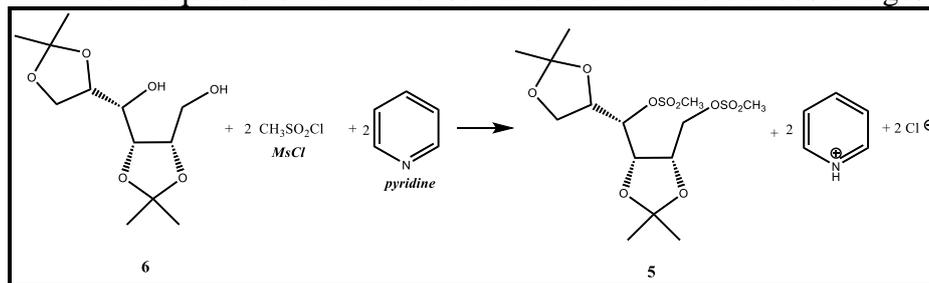
Mécanisme classique pour Nu + ester : addition suivie d'élimination .

En se limitant aux parties utiles et en assimilant LiAlH_4 à un ion hydrure :



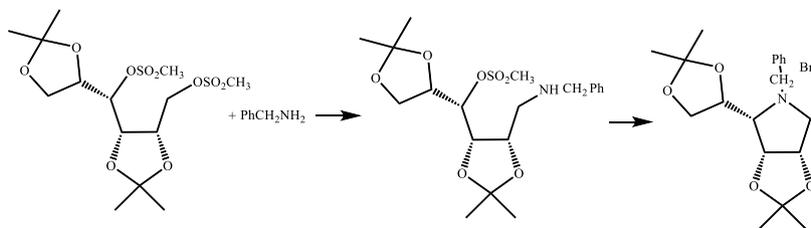
Une dernière étape d'hydrolyse acide permet de générer les deux fonctions alcool.

31. Il s'agit ici de donner une équation bilan : la conservation de la matière et des charges doit être respectée



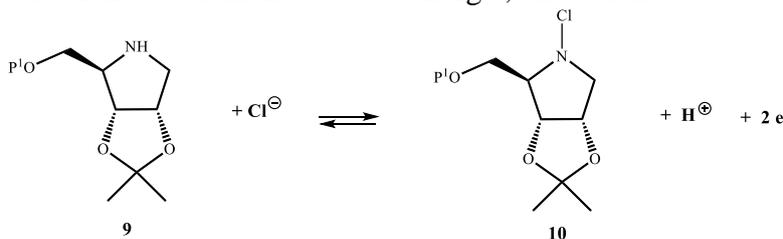
La DMAP est un catalyseur , elle ne doit pas apparaitre dans l'équation bilan .

32. Les esters sulfoniques constituent une forme activée des alcools et plus précisément une activation électrophile , ce qui favorise les réactions de substitution nucléophile . La benzylamine PhCH_2NH_2 est une espèce nucléophile . Ainsi la transformation de 5 en 4 est une réaction de substitution nucléophile ; plus précisément , on doit envisager 2 substitutions nucléophiles successives , la deuxième étant intramoléculaire .



Le carbone porteur du groupe mésylate OMs étant primaire , le mécanisme le plus probable est un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$.

33. En respectant la conservation des éléments et de la charge , on obtient :



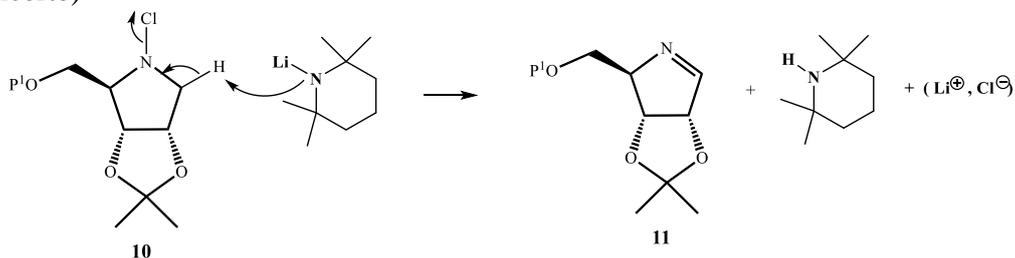
Il apparait que le composé 9 est le **réducteur** et le composé 10 l'**oxydant** .

34. Deux mécanismes sont envisageables pour une β -élimination : mécanisme E_1 et mécanisme E_2 .

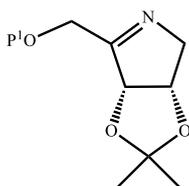
Le mécanisme E₁ fait intervenir un intermédiaire réactionnel de type carbocation qui suppose une rupture hétérolytique .

Dans le cas du composé **10** , les électronégativités des éléments azote et chlore étant pratiquement égales , la liaison N -Cl n'est pas polarisée , ce qui défavorise la rupture hétérolytique .

Par ailleurs , l'amidure de lithium étant une base forte , ce qui est en faveur d'un mécanisme E₂ (mécanisme concerté)



35. On peut envisager un autre produit d'élimination :

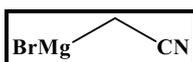


La réaction étant réalisée à basse température et la durée de réaction étant faible , le produit majoritaire obtenu est le produit cinétique : il s'agit du produit **10**. Le deuxième produit d'élimination représenté ci-dessus est le produit thermodynamique .

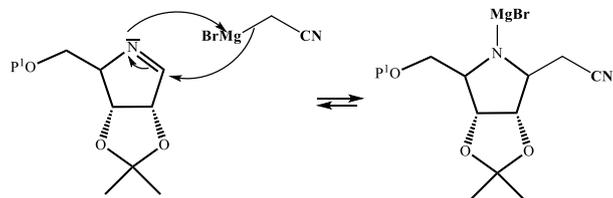
Deuxième produit possible : ??

On ne peut pas envisager d'autre produit d'élimination et l'encombrement de l'amidure de lithium utilisé diminue considérablement sa nucléophilie , un produit de substitution nucléophile n'est pas raisonnablement envisageable .

36. L'analogie de réactivité des liaisons C=O et C=N permet de décrire la réaction de formation du composé **12** comme l'addition d'un nucléophile carboné , aussi on peut proposer comme réactif l'organomagnésien de formule :

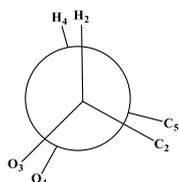


Mécanisme :



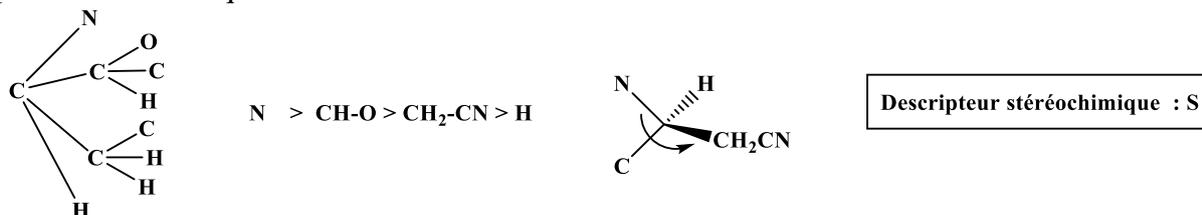
Une étape d'hydrolyse est nécessaire pour isoler le produit **12** . Cette étape d'hydrolyse doit être contrôlée pour éviter l'hydrolyse de l'acétal .

37 . A partir de la représentation donnée dans l'énoncé , on obtient :



38. Pour des raisons d'encombrement stérique, l'organomagnésien approche préférentiellement par la face opposée à celle contenant l'acétal.

Descripteur stéréochimique :

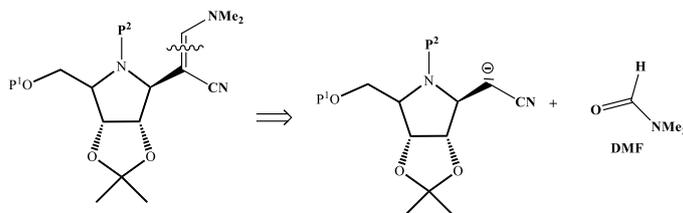


39. L'effet -M de CN permet d'interpréter l'acidité des H en alpha du groupe cyano.

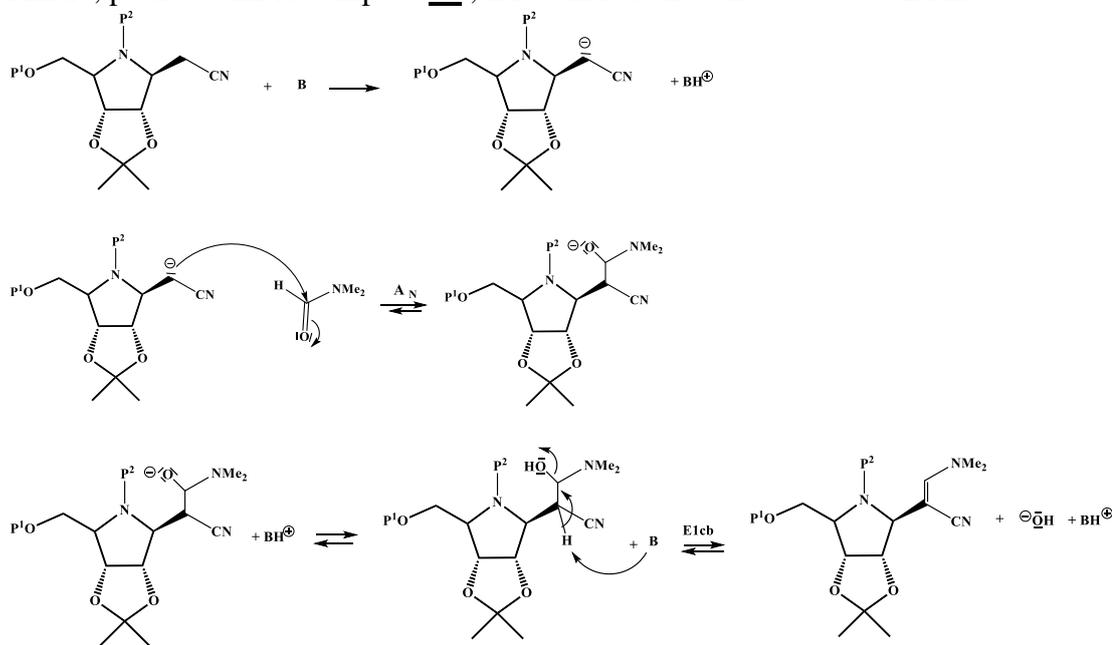
Le traitement du composé **13** par une base conduit à un carbanion, nucléophile carboné potentiel. La liaison C-C créée lors de la formation du composé **14** suppose alors de faire réagir ce nucléophile carboné sur un composé de type carbonylé.

La référence à l' α -énone suggère une réaction de type condensation, crotonisation : AN suivie d'une élimination.

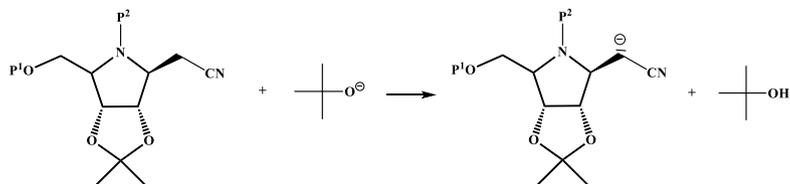
Remarque : l'énoncé est un peu maladroit, il aurait été plus judicieux de parler de la formation d'une α -énone plutôt que de parler de la réactivité.



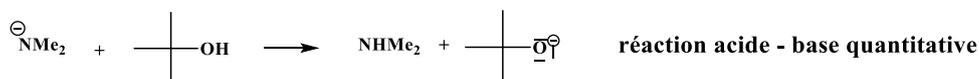
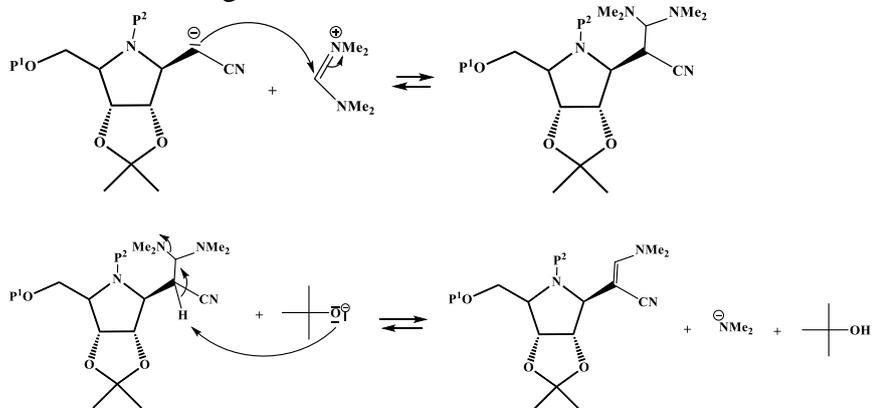
Ainsi, pour obtenir le composé **14**, il faut introduire une base et du DMF :



40. Le DMF est un solvant polaire aprotique, dissociant : il favorise la formation de la paire d'ions et on a ainsi dans le milieu une base : l'ion tertibutanolate :

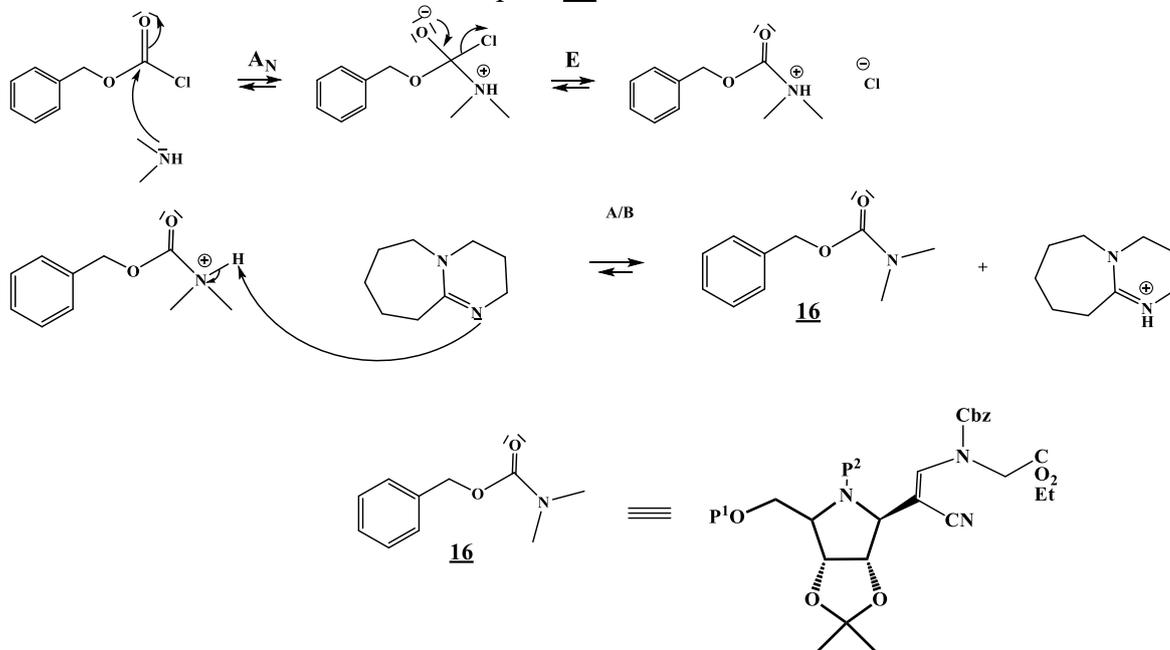


Le carbanion réagit alors sur le cation :



41. Le composé **16** est la forme protégée du composé **15**. La réactivité du Cbz-Cl est comparable à celle d'un dérivé d'acide et le DBU est un composé basique qui présente l'avantage d'être peu voir pas nucléophile.

En se limitant à l'azote réactif du composé **15**, le mécanisme s'écrit :



42. L'attribution des signaux RMN¹H repose sur les trois informations : intégration, déplacement chimique et multiplicité.

	Intégration	δ (ppm)	multiplicité	Attribution
Signal A	1H	7,00	s	Proton déblindé, comparable à un H aromatique : H ₉
Signal B	2H	5,54	s large	Singulet large caractéristique d'un H lié à un hétéroatome Absence de coulage au travers des hétéroatomes : H ₁₀

				(liés à N)
Signal E	2H	4,19	q	CH ₂ déblindés du type O-CH ₂ Protons couplés à 3 H -CH ₂ du groupe Et de l'ester
Signal H	6H	1,42	s	6H de deux groupes CH ₃ non couplés : 2 CH ₃ de l'acétal
Signal I	3H	1,22	t	CH ₃ couplés à 2H (signal E , meme constante de couplage) CH ₃ du groupe Et de l'ester

Attribution des bandes du spectre IR

σ (cm ⁻¹)	3422	3374	3086-2867	1722	1478	1190	1022
Liaison associée	N-H	N-H	C-H C saturé et C insaturé	C=O ester ou Cbz	C=C	C-O	C-C

43. Hydrogénation : **H₂** en présence d'un catalyseur métallique tel que le **palladium** .

44. Les groupes P₁ et P₂ ont pour objectif de diminuer la nucléophilie de l'oxygène et de l'azote .

En l'absence de P₁ , l'alcool aurait pu réagir sur le réactif NCS

En l'absence de P₂ , l'amine aurait pu réagir avec le réactif 19 .

45. Rappel : le groupe protecteur doit être choisi de façon à ce que la protection mais aussi la déprotection soient les plus chimiosélectives possibles .

Dans l'énoncé se trouvait le tableau suivant :

Fonction protégée	Groupement protecteur	Conditions possibles pour la déprotection							Conditions usuelles de mise en place du groupement protecteur
		RLi RMgX	KH	LDA	Acide	Basique pH>12	TBAF	H ₂ , Pd/C	
Fonction alcool	-CHO	✓	✓	✓	≤1	✓		✓	85% HCO ₂ H aq., 60 °C, 1 h
	-Ac	✓	R	✓	≤1	✓			Ac ₂ O, pyr, 20 °C, 12 h
	-BOM	R		R	≤6			R	BOMCl, (i-Pr) ₂ NEt, 20 °C, 12 h
	-Bn				≤1			✓	BnBr, NaH, THF, 25 °C, 3 h
	-TMS	✓	✓		≤6	✓	✓	✓	TMSCl, Et ₃ N, THF, 25 °C, 8 h
	-TBS				≤2	✓	✓		TBSCl, imidazole, DMF, 25 °C, 10 h
Fonction amine	-Boc	✓			≤2				Boc ₂ O, THF, 40 °C, 24 h
	-Fmoc	✓							FmocCl, NaHCO ₃ , dioxane aq., 12 h
	-Alloc	✓			≤2			✓	AllocCl, pyr, 20 °C, 1 h
	-Ac	✓		R					Ac ₂ O, pyr, 20 °C, 8 h
	-Bz	✓			≤1	✓			BzCl, pyr, 0 °C, 8 h
	-Bn							✓	BnCl, K ₂ CO ₃ aq., 100 °C, 30 min

TABLEAU 9 – Banque de réactions pour la mise en place de groupes protecteurs et leur déprotection.

✓ : déprotection sous ces conditions, c'est-à-dire fournissant l'amine ou l'alcool initial.

R : groupe protecteur réactif sous ces conditions, c'est-à-dire fournissant une autre fonction que l'amine ou l'alcool initial.

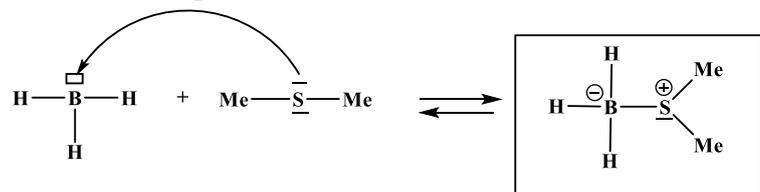
Sans indication, le groupe protecteur est stable sous ces conditions. Pour les conditions acides, les groupes protecteurs sont déprotégés en dessous du pH indiqué, et stables sinon.

La protection des alcools sous formes d'éthers silylés (ROTMS ou ROTBS) est intéressante car la déprotection (par les ions fluorures) est particulièrement chimiosélective . Ici on préfère le groupe TBS qui est réistant à l'hydrogénation catalytique .

Le groupe protecteur P₂ de l'amine doit résister à l'hydrolyse en milieu acide modéré (H₂O – AcOH , pH > 2) et à l'hydrogénation : on évite les groupes Alloc et Bn.

46. La formation de l'immuciline suppose la déprotection des groupes P₁ , P₂ et de l'acétal .

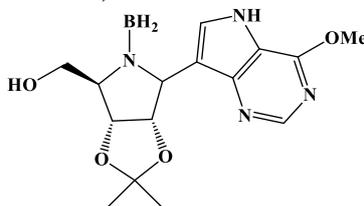
47. L'espèce H₃B SMe₂ est un adduit de Lewis résultant de la réaction entre l'acide de Lewis BH₃ et la base de Lewis SMe₂ :



Pour le bore , on a une structure VSEPR AX₄ d'où une géométrie tétraédrique .

Pour le soufre , on a une structure VSEPR AX₃E , d'où une géométrie pyramidale

48. Par analogie à la réaction d'hydroboration , on obtient le borane :



49. On observe que le diastéréoisomère 21 α est d'autant plus majoritaire que l'hydrure de bore est plus encombré . Le bore et l'hydrogène se fixent préférentiellement selon la face la moins encombrée , c'est-à-dire à l'opposé du groupe acétal .

L'obtention majoritaire du diastéréoisomère 21 β suppose que H₃B se fixe du coté de l'acétal , on peut envisager pour cela une complexation du bore sur un oxygène de l'acétal .