

TD 7 – Introduction à la réactivité des molécules organiques

Exercice 1 :

1. La (+)-tubéactomicine A (**1**) (Schéma 1) a été isolée de bouillons de culture d'une souche d'actinomycètes de *Nocardia sp. MK703-102F1* et a montré une activité antimicrobienne forte et spécifique contre *Mycobacterium sp.* Sa structure, qui a été déterminée par cristallographie de diffraction aux rayons X, est constituée d'une macrolactone (ester cyclique) à 16 chaînons fusionnée avec un squelette *trans*-décaline.²

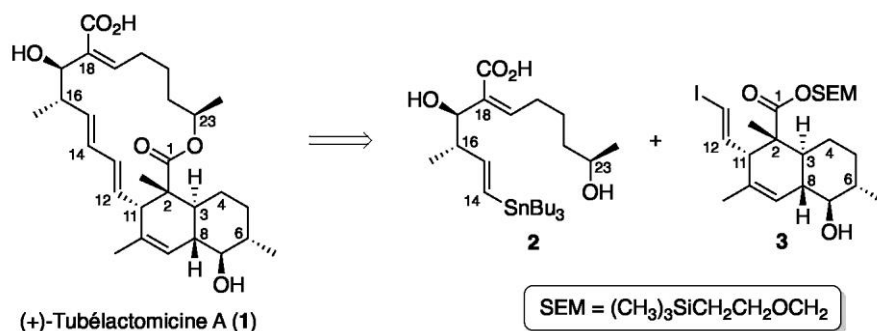
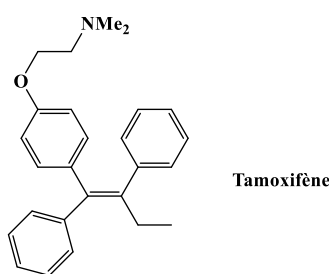


Schéma 1. Approche rétrosynthétique de la (+)-tubéactomicine A.

Une synthèse totale de la (+)-tubéactomicine A (**1**) a été décrite par l'équipe de Tadano et repose sur l'assemblage du précurseur **2** de la partie macrolactone avec l'iodure vinylique **3**, possédant un motif *trans*-décaline (Schéma 1).³ Dans la suite, seule la synthèse du précurseur **3** sera étudiée.

Donner la configuration absolue des centres stéréogènes **2** et **3** de la (+)-tubéactomicine A (**1**) en justifiant votre réponse.

2. Prévoir le nombre de stéréoisomères de configuration possibles pour le Tamoxifène. Établir le descripteur stéréochimique du centre stéréogène du Tamoxifène.



3. La chiralité axiale est une chiralité particulière liée à la répartition asymétrique de deux paires de substituants autour d'un « axe de chiralité ». Cette partie est consacrée à l'étude d'un exemple de ce type de chiralité.

I.D.1) La *N*-méthylpseudoéphédrine réagit avec le potassium métallique pour former un alcoolate de potassium.

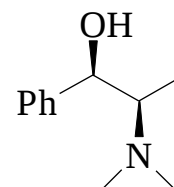


figure 3

a) La structure de la *l*-*N*-méthylpseudoéphédrine est donnée **figure 3**. Préciser les descripteurs stéréochimiques (configurations) des atomes asymétriques de cette molécule, en justifiant brièvement la méthode utilisée.

b) Le potassium K a pour numéro atomique $Z = 19$. En déduire la configuration électronique de l'atome de potassium dans son état fondamental. À quelle famille d'éléments le potassium appartient-il ? Citer un autre élément de cette famille.

c) Écrire l'équation de la réaction entre la *l*-N-méthylpseudoéphédrine et le potassium et justifier la nature de la réaction. On notera **B** le produit organique de cette réaction.

2) L'espèce chimique **12** réagit avec 2,5 équivalents de **B** dans le tétrahydrofurane THF pour conduire très majoritairement, après traitement du mélange réactionnel, à l'alcène **13** (cf **figure 4**).

a) Quel est le type de réaction mis en oeuvre ici ? Justifier brièvement sa régiosélectivité.

b) Quel est le rôle de **B** ? Pourquoi convient-il d'en utiliser au moins deux équivalents plutôt qu'un seul ? Quel traitement permet d'obtenir finalement la molécule **13** ?

c) La molécule **12** est-elle chirale ? Si tel est le cas dessiner son énantiomère. Mêmes questions pour la molécule **13**.

d) ~~Représenter la conformation la plus stable de la molécule **12**.~~

e) Qu'aurait-on obtenu comme produit de réaction en remplaçant **B** par de l'éthanolate de potassium ?

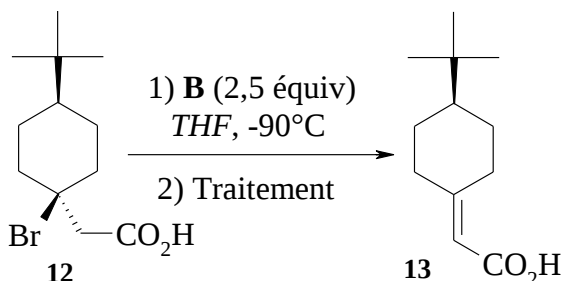
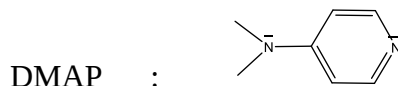


figure 4

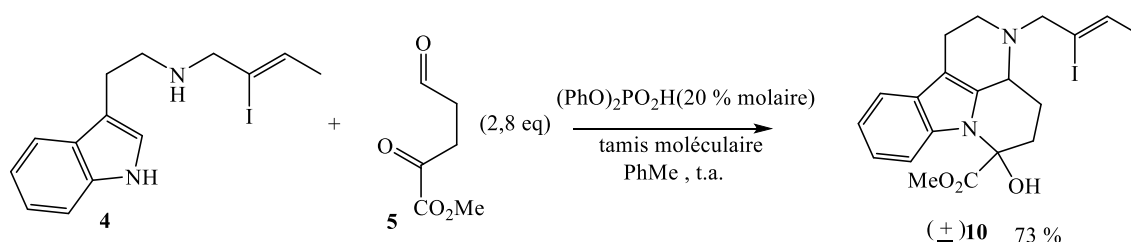
Exercice 2 : Proposer une méthode pour préparer le diisopropylamidure de lithium (LDA) à partir du *n*-butyllithium (*n*BuLi).

Exercice 3 :

1. La DMAP (*N,N*-diméthylpyridin-4-amine) est un dérivé de la pyridine utilisé comme catalyseur nucléophile dans un grand nombre de réactions. Expliquer en quoi la nucléophilie de l'azote du cycle de la pyridine est augmentée ici par rapport à celui de la molécule de pyridine seule.



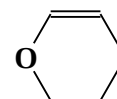
2. Identifier, en justifiant dans les deux cas, le site le plus nucléophile de la molécule **4** et les sites électrophiles de la molécule **5** en les classant par ordre croissant d'électrophilie.



Donner le schéma de Lewis de l'espèce $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{H}$, ainsi que la géométrie locale de l'atome de phosphore. Donner la signification du signe $(\pm)$ dans le nom du produit $(\pm)\text{-10}$.

Exercice 4 :

Le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane (noté DHP) de formule semi-développée donnée ci contre est un composé très utilisé en synthèse pour protéger les fonctions alcool par réaction en milieu acide.



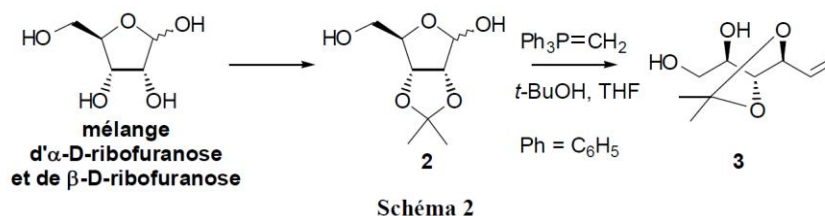
a-Préciser les sites de protonation possibles du DHP.

b-Déterminer la forme protonée prédominante sous contrôle thermodynamique lorsque **le DHP** est mis en milieu acide.

c- Quelle est la fonction créée lors de la protection par le DHP d'un alcool ROH ?

Exercice 5 :

La synthèse de la **(+)-synargentolide B** ou de l'un de ses stéréoisomères débute par la préparation du composé **3**, à partir d'un mélange d' α -D-ribofuranose et de β -D-ribofuranose, selon la séquence réactionnelle suivante (schéma 2) :



5a. Nommer la réaction conduisant à la formation de l'acétonide **2** et écrire son équation. Proposer, à partir des informations fournies dans le **tableau 1**, des conditions opératoires (réactifs, solvant, précurseur de catalyseur éventuel...) permettant de réaliser la transformation conduisant à l'acétonide **2** à partir du mélange de ribofuranose.

	Masse molaire (g·mol ⁻¹)	Densité à 20 °C	Température de fusion (°C)	Température d'ébullition (°C)
Ribofuranose	150	0,83	99	331
Propanone	58	0,78	- 95	56
2,2-diméthoxypropane	104	0,85	- 47	83
HCl 12 mol·L ⁻¹		1,19	- 26	48
APTS (*)	172	1,24	103	140
Eau	18	1	0	100
Benzène	78	0,88	5,5	80
Dichlorométhane	85	1,33	- 95	40

(*) APTS : acide *para*-toluènesulfonique CH₃-C₆H₄-SO₃H

Tableau 1

Les diagrammes isobares d'équilibre liquide – vapeur eau-benzène et eau-dichlorométhane présentent un point hétéroazéotropique dont la composition, exprimée en fraction massique en eau, et la température d'ébullition TH sont données dans le **tableau 2** :

Hétéroazéotrope	Fraction massique en eau	T _H
Eau-dichlorométhane	1 %	38 °C
Eau-benzène	9 %	69 °C

Tableau 2

b. Nommer et expliquer l'intérêt du dispositif expérimental permettant d'optimiser usuellement la formation d'un composé tel que l'acétonide **2**. Ce dispositif peut-il être utilisé pour la transformation étudiée ? Argumenter votre réponse et conclure.

Exercice 6 :

L'immuciline H a été identifiée comme inhibiteur potentiel des enzymes de type PNP – figure 11. Sa structure étant 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.

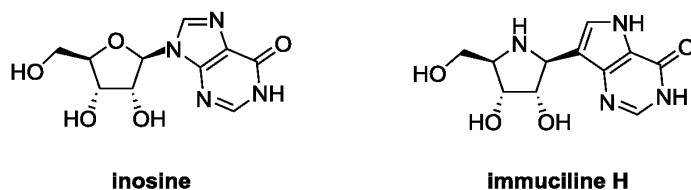


FIGURE 11 – Structure de l'inosine, substrat des enzymes de type PNP, et de l'immuciline H, qui les inhibe.

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

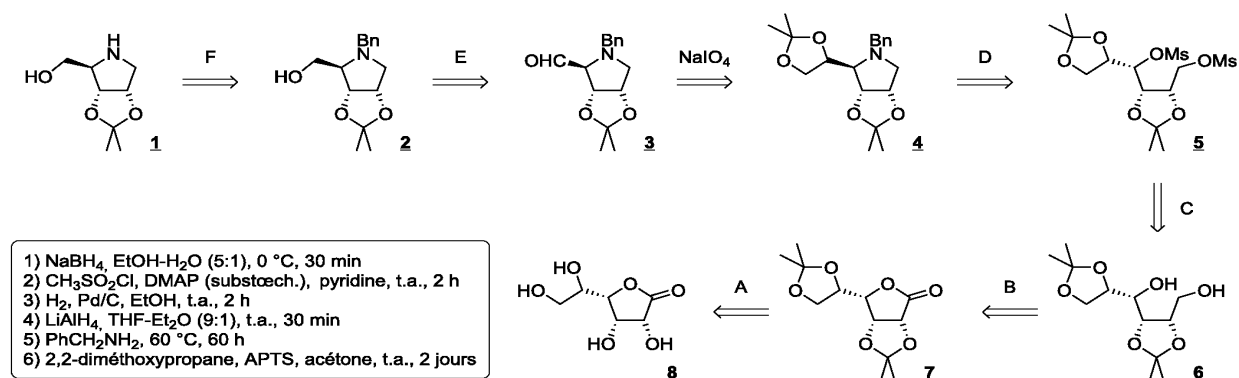


FIGURE 12 – Schéma rétrosynthétique **1** $\Rightarrow$ **8**. Le symbole $\Rightarrow$ indique que la molécule à gauche de la flèche a été synthétisée à partir de la molécule à droite de la flèche. Tous les acronymes sont explicités à la fin du sujet.

8. 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.*

9. Proposer d'autres conditions opératoires pour effectuer la transformation **8** $\rightarrow$ **7**. Donner le mécanisme correspondant à cette proposition.