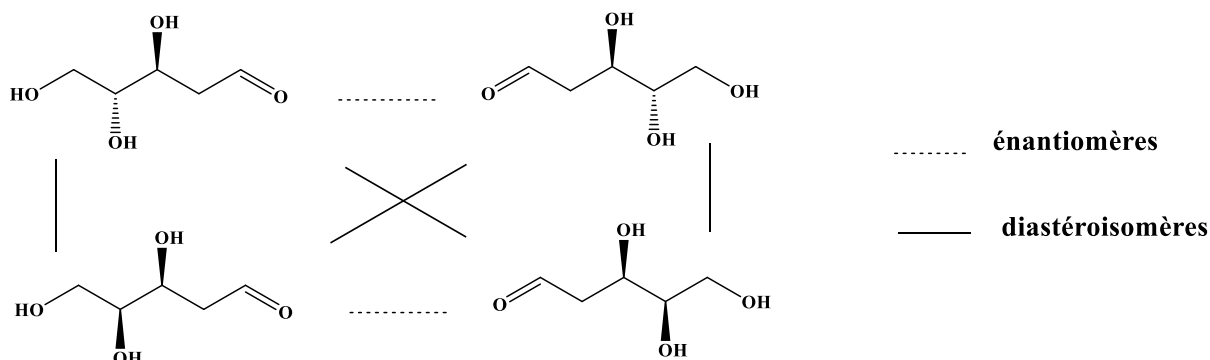
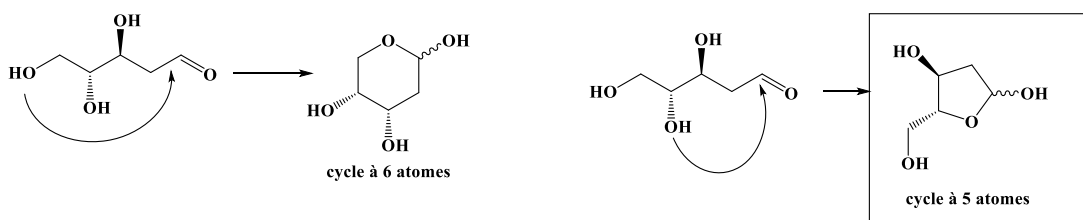


Mines – Ponts , PC , 2024
Synthèse totale de l'aigialomycine D

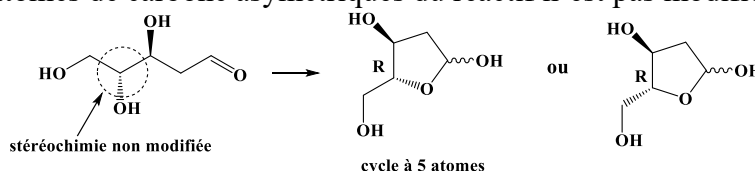
Q1. Le 2-désoxy-D-ribose présente deux atomes de carbone asymétriques et aucun centre ou plan de symétrie ne peut être observé : on dénombre 4 stéréoisomères de configuration qui sont représentés ci-dessous :



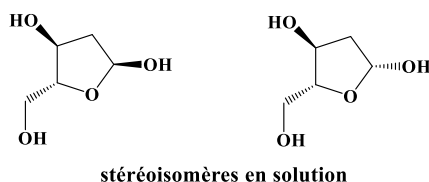
Q2. Les formes cycliques résultent d'une hémiacétalisation intramoléculaire .



☞ La stéréochimie des atomes de carbone asymétriques du réactif n'est pas modifiée lors de la réaction :

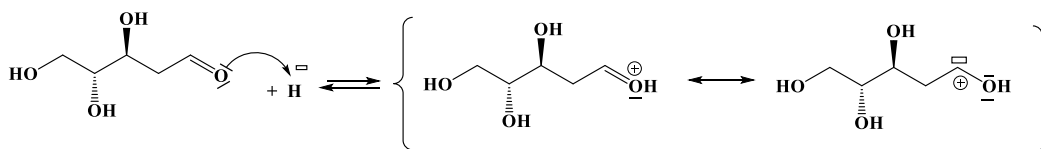


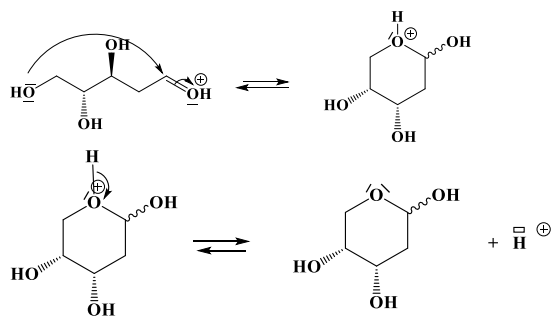
La planéité autour de la liaison C=O rend la réaction non stéréosélective : en solution on obtiendra alors les deux stéréoisomères ci-dessous qui sont diastérisomères :



Q3. Réaction d'hémiacétalisation

Mécanisme en catalyse acide :





Q4. Le réactif 2 nécessaire à la formation de l'acétal **3** est la **propanone**.

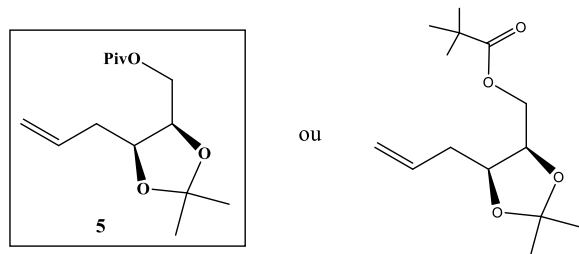
Pour préparer *efficacement* l'acétal **3**, les conditions usuelles sont

- Catalyse acide par **l'APTS**, acide organique

- réalisation de la réaction dans un **montage de Dean-Stark** qui permet d'éliminer l'eau produite par la réaction, ce qui permet d'augmenter le rendement en acétal.

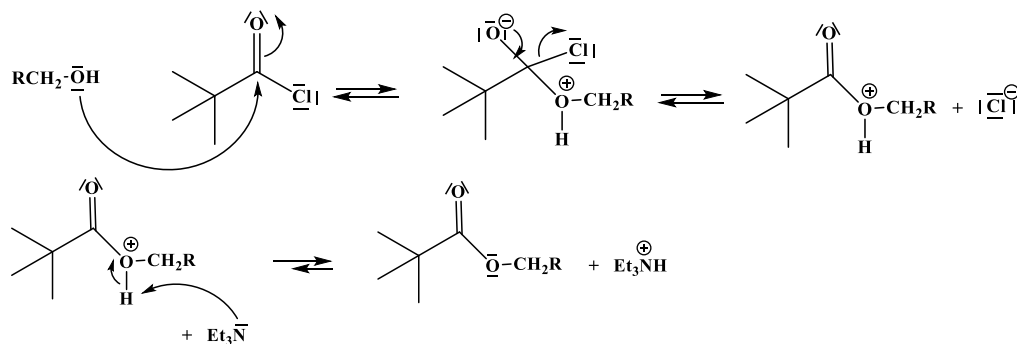
Alors il est nécessaire d'utiliser un solvant non miscible à l'eau et moins dense.

Q5. Le composé **5** est l'ester de formule :

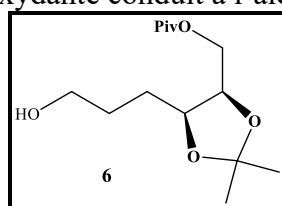


Mécanisme : estérification à partir d'un chlorure d'acide

Le composé **4** est modélisé par RCH_2OH .



6. La séquence hydroboration -hydrolyse oxydante conduit à l'alcool :



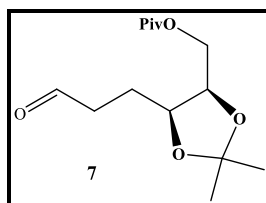
Réactifs

1^{ère} étape : $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ / NaHCO_3

2^{ème} étape : H_2O_2 , HO^-

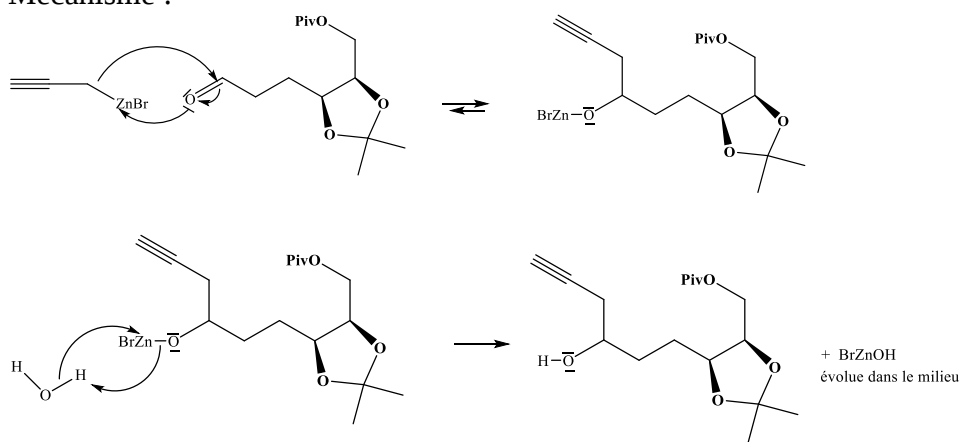
Lors de l'addition du borane, le bore se fixe préférentiellement sur le carbone le moins substitué.

Q7. L'aldéhyde a pour formule :



Q8. Le composé 7 présente deux sites sur lesquels l'organométallique peut réagir : le groupe carbonyle de l'aldéhyde et le groupe carbonyle de l'ester. L'utilisation d'un organozincique moins réactif permet d'éviter l'addition sur l'ester et donc de réaliser une réaction chimiosélective.

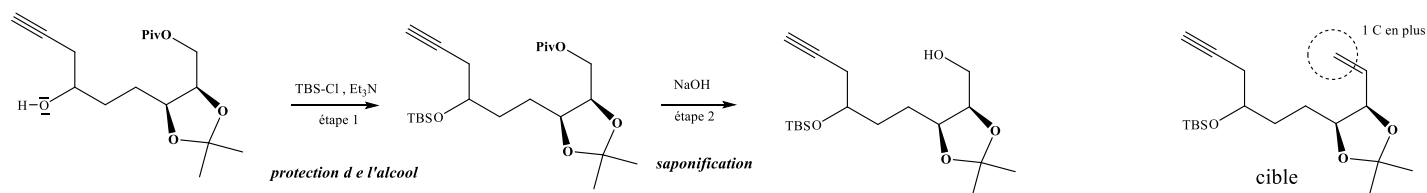
Mécanisme :



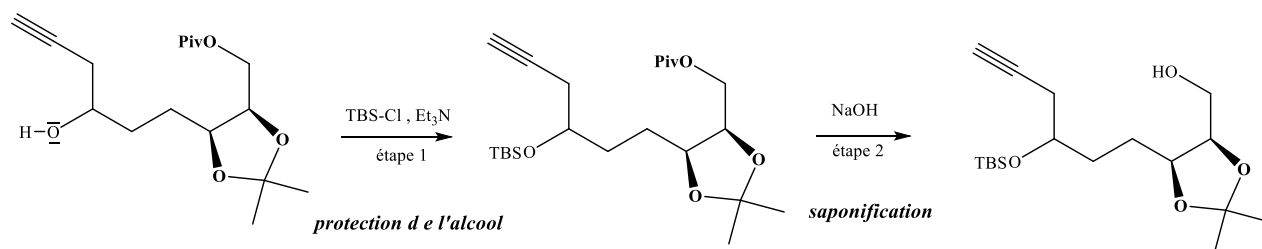
Q9. L'analyse structurale des composés 8 et 9 montre que c'est au niveau de la fonction ester qu'une double liaison C=C doit être créée.

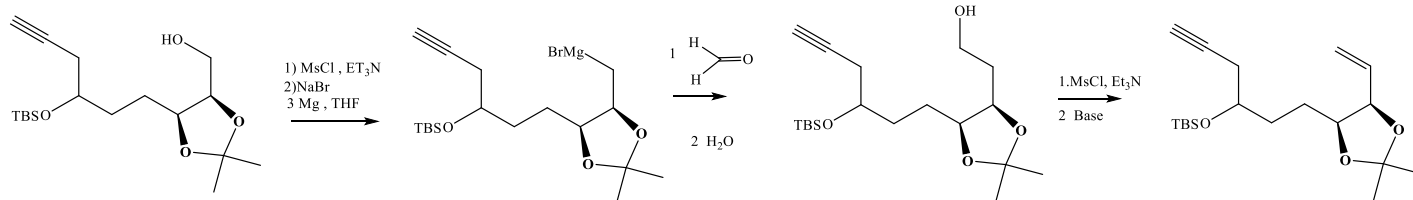
La fonctionnalisation à ce niveau suppose de revenir à l'alcool et alors il y aura compétition avec la fonction alcool déjà présente. Ainsi une étape de protection de ce dernier s'impose et la formule du produit souhaité le confirme tout en donnant la méthode à utiliser.

Enfin, la transformation souhaitée suppose d'ajouter un atome de carbone.

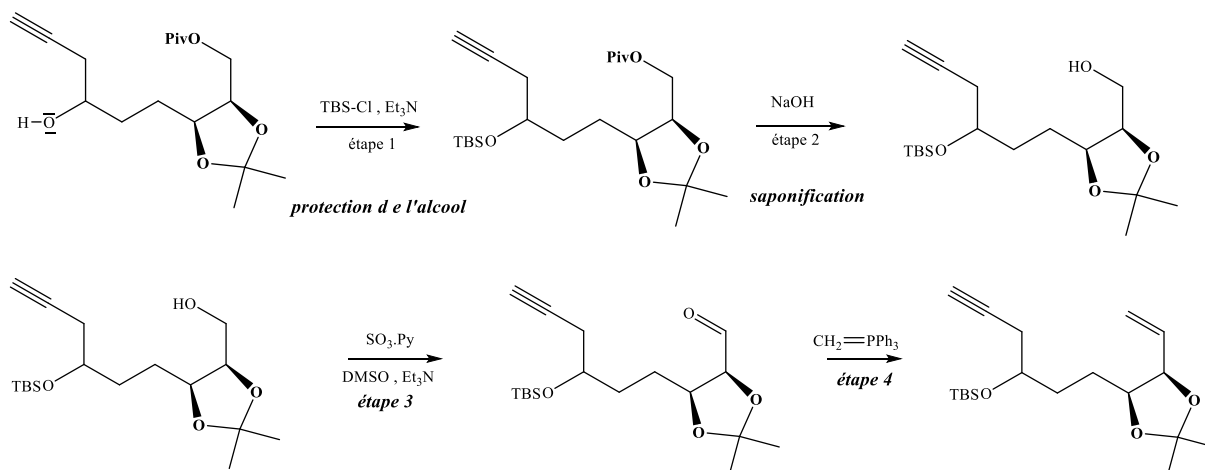


À ce stade de l'année, la seule méthode d'ajout d'un atome de carbone connue est l'utilisation d'un organomagnésien... d'où la première proposition de synthèse :



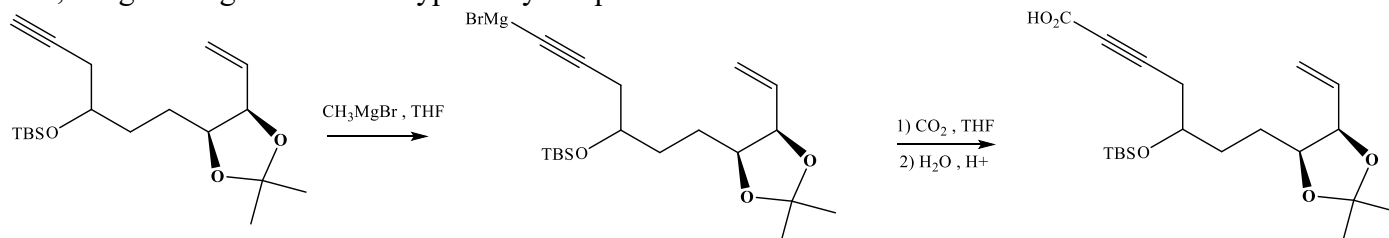


Autre proposition ...en s'inspirant de l'énoncé Mais la réaction de Wittig (Etape 4) n'est plus au programme



Q10. La méthode usuelle de formation d'un acide carboxylique consiste à faire réagir du CO₂ sur un organomagnésien ...

Ici, l'organomagnésien est de type acétylénique d'où le schéma réactionnel :



Q11. On peut utiliser la RMN¹H ; la constante de couplage entre les protons éthyléniques varie selon la configuration Z ou E autour de la double liaison C = C .

Q12. Les grandeurs fournies sont des pouvoirs rotatoires spécifiques qui se réfèrent à l'activité optique des espèces .

Le signe négatif pour les deux valeurs traduit que les deux stéréoisomères 12a et 12b sont lévogyres tous les deux .

Les deux valeurs ne sont pas égales en valeur absolue .

On peut donc en conclure que les deux stéréoisomères ne sont pas des énantiomères et que donc il s'agit de deux diastéréoisomères .

(La différence entre les deux se situe vraisemblablement au niveau de la stéréochimie du carbone portant le groupe méthyle) .

Remarque : l'unité de [α] aurait du être indiquée

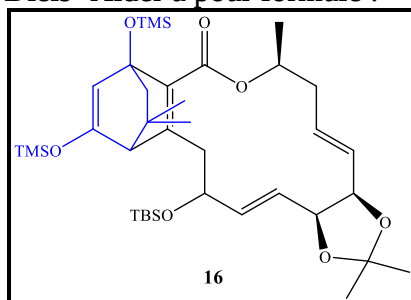
Q13 . Etape A : substitution de ligand

Etape D : Elimination réductrice + association de ligand

Q14 . En utilisant la nature le nombre de liaisons entre le nickel et les différents ligands , on obtient

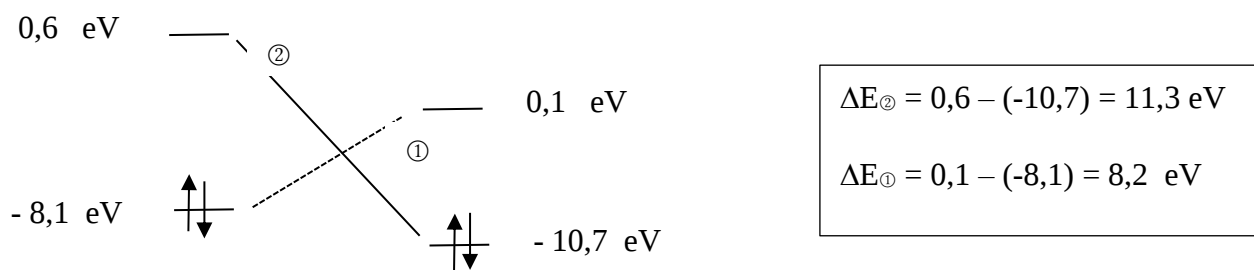
Etape A : $\Delta n_o = 0$	Etape B : $\Delta n_o = +II$	Etape C : $\Delta n_o = 0$	Etape D : $\Delta n_o = - II$
--	--	--	---

Q15. Le cycloadduit de la réaction de Diels -Alder a pour formule :



Justification de la régiosélectivité : la réaction de Diels Alder se produit sous contrôle orbitalaire . Pour l'interpréter , on considère l'interaction HO-BV privilégiée .

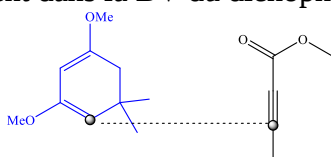
1. recherche de l'interaction HO-BV privilégiée : elle concerne les OF les plus proches en énergie



$\Delta E_{\textcircled{1}} < \Delta E_{\textcircled{2}}$: l'interaction à considérer est HO (diène 15) – BV (diénophile 12)

2. Optimisation du recouvrement

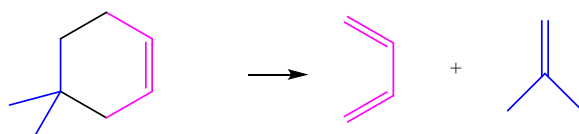
Une liaison C-C se crée préférentiellement entre le site ayant le plus gros coefficient dans la HO du diène (C5) et le site ayant le plus gros coefficient dans la BV du diénophile (C4) , c'est-à-dire :



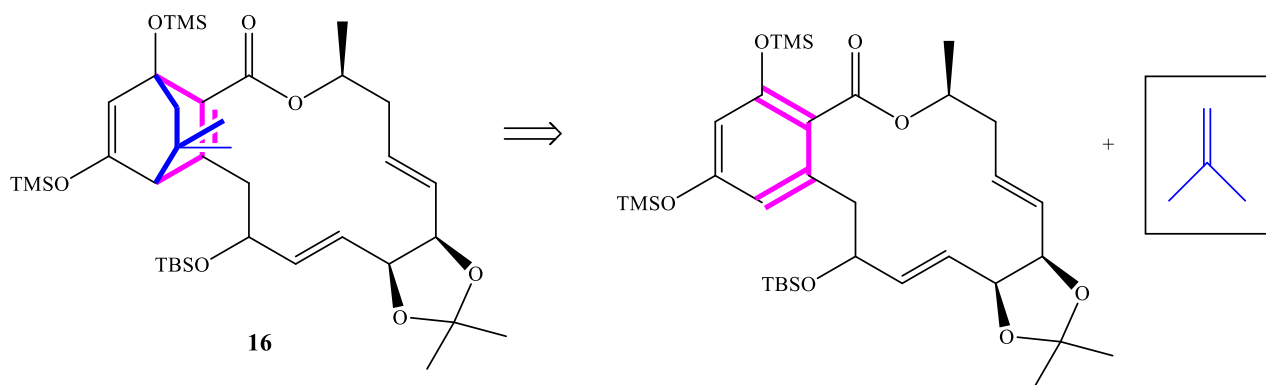
On en déduit la structure ci-dessus .

Q16. Pour la réaction de Rétro Diels Alder , on cherche un cycle à 6 atomes avec une double liaison endocyclique ... et différent de celui formé lors de la réaction de Diels Alder !

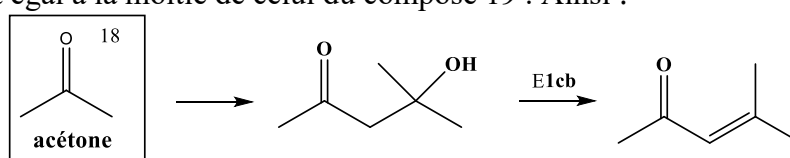
Le schéma d'une réaction de rétro de Diels-Alder est la suivante :



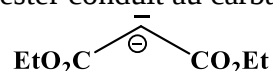
Retro- Diels Alder



Q17. Le terme « condensation » et le motif structural α -enone doivent sans ambiguïté amener à une réaction de **condensation aldolique** et alors le composé 18 est un composé énoisable dont le nombre d'atome de carbone est égal à la moitié de celui du composé 19 . Ainsi :



Q18. L'action de l'éthanolate EtO^- sur le diester conduit au carbanion :

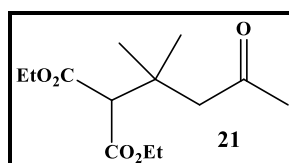


Ce carbanion intervient ensuite comme nucléophile : on peut envisager une addition 1,2 ou 1,4 sur le composé 19 .

Sous contrôle orbitalaire , la réactivité peut s'interpréter à l'aide de l'interaction HO (carbanion) -BV(composé 19) .

Afin d'optimiser le recouvrement des orbitales frontalières , le carbanion se fixe préférentiellement sur l'atome de carbone 4 , site ayant le plus gros coefficient sur la BV .

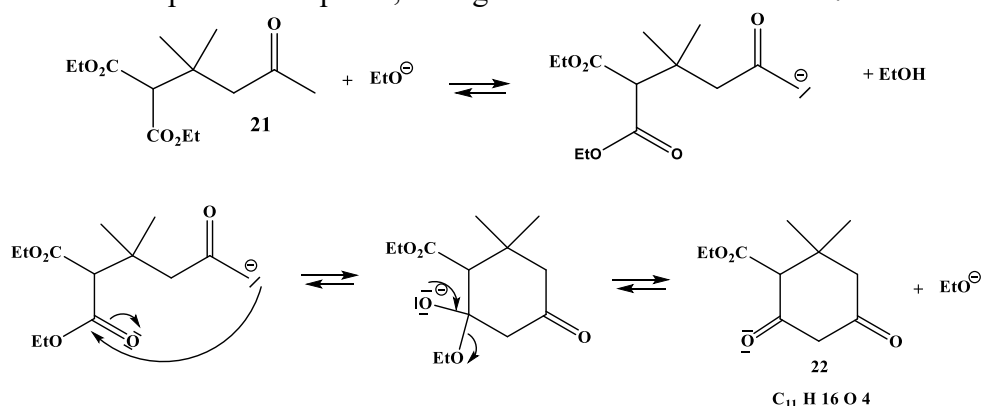
On obtient :



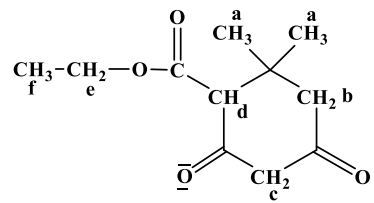
Remarque : la formule brute est $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$, on a simplement une addition nucléophile ; le terme « condensation » n'est pas adapté .

Q19. L'examen des formules brutes montre la perte de 2 atomes de carbone , soit d'un groupe éthyle : on envisage une addition nucléophile sur une fonction ester avec départ du groupe OC_2H_5 . L'obtention d'un composé cyclique suppose une réaction intramoléculaire .

Il ne reste qu'à identifier l'espèce nucléophile ; il s'agit de l'énolate de la cétone :



Q20. Attribution des signaux RMN¹H : elle se fait en corrélant les trois informations caractéristiques d'un signal RMN : intégration , multiplicité et déplacement chimique .

	Proton	Caractéristiques	Attribution
	H _a	6H , non couplés , blindés	0,99 ppm , s
	H _b	2H , non couplés , déblindés par C=O	2,32 ppm , s
	H _c	2H , non couplés , déblindés par 2 C=O (plus déblindés que H _b)	3,63 ppm , s
	H _d	1H, non couplé	2,89 ppm , s
	H _e	2H , couplés à 3 H _f , fortement déblindés	4,22 ppm , q
	H _f	3H , couplés à 2 H _e , plutôt blindés	1,21 ppm , t

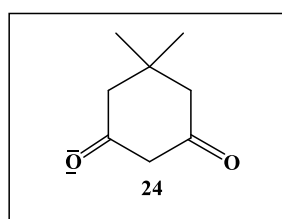
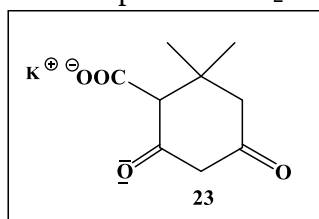
Q21. Bandes IR :

Bande de vibration d'élongation des 2 liaisons C = O

Bande de vibration d'élongation de la liaison C=O de la fonction ester

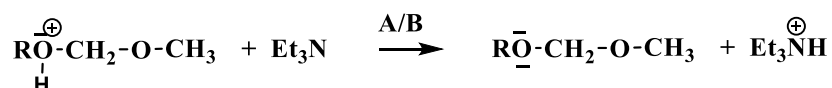
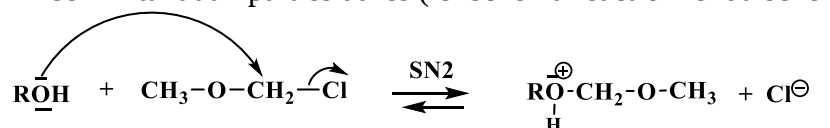
Bande de vibration d'élongation de la liaison C- O de la fonction ester

Q22. Le composé 23 résulte de la saponification du composé 22 ; lors de la neutralisation en milieu acide il se produit une décarboxylation ou perte de CO₂



Q23. Le mécanisme attendu est un mécanisme S_N2 impliquant les groupes hydroxyles comme nucléophiles .

En se limitant aux parties utiles (cf schéma réactionnel du schéma 1) :



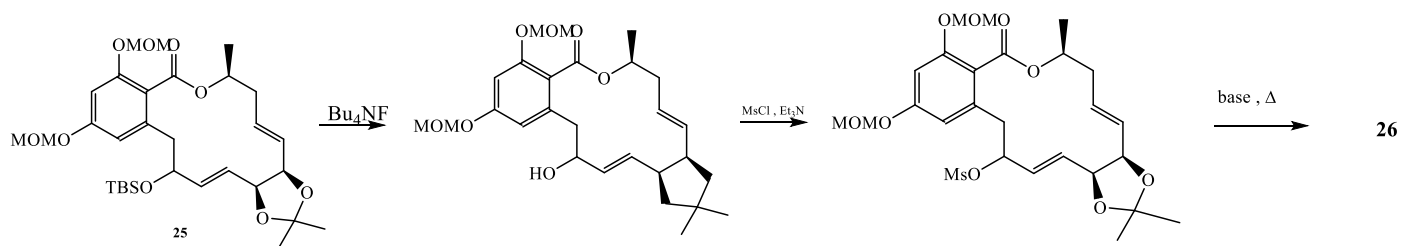
La fonction créée est un acétal.

L'erreur à ne pas commettre est de proposer une réaction acide base entre l'alcool et Et₃N :

ROH + Et₃N ⇌ RO⁻ + Et₃NH⁺ , cette réaction n'est pas favorisée thermodynamiquement , sa constante d'équilibre est de l'ordre 10⁹⁻¹⁵ = 10⁻⁶

Q24. On cherche des étapes sélectives et très favorisées thermodynamiquement :

- 1) Déprotection sélective de l'éther silylé par un fluorure
- 2) Formation d'un ester sulfonique de type ROMs (formation d'un mésylate) pour favoriser l'étape d'élimination suivante qui conduira à la double liaison C=C
- 3) Elimination en présence d'une base et à température élevée



Q25. Pour obtenir l'aigialomycine , il suffit de déprotéger tous les acétals : une hydrolyse en milieu acide (HCl_{aq}) du composé 26 suffira