



**Agrégation externe sciences physiques (option chimie)**

**Composition de chimie organique**

**(A)**

**Enoncés des devoirs 2 et 3**

Gilles Clavier  
Olivier Thomas

**Sujet n°2** : Synthèse du Lulimalide – Gilles Clavier

**Sujet n°3** : Problème de chimie session 2007 – section sciences physiques, option chimie

**Agrégation externe de sciences physiques, option chimie**

**Composition de chimie – Épreuve A**

**Sujet n°2**

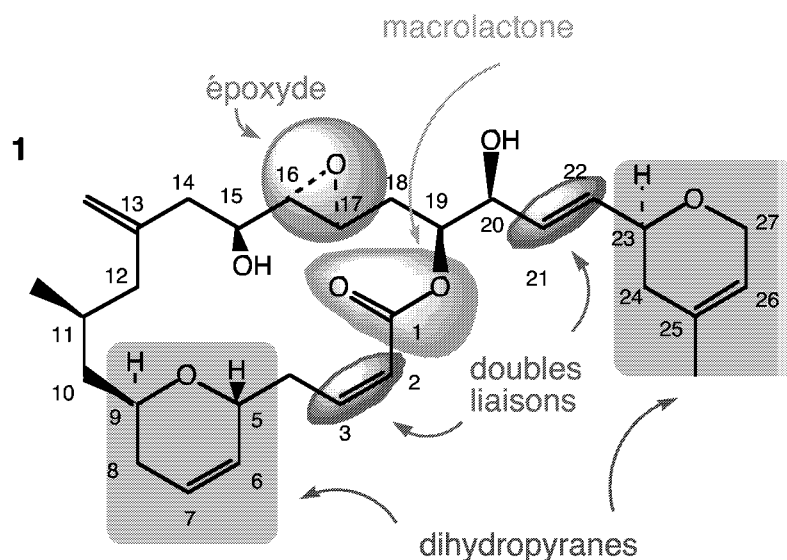
# COMPOSITION DE CHIMIE

## Synthèse du laulimalide

Depuis la découverte du paclitaxel® (taxol) et l'élucidation de son mode d'action, de nombreuses équipes de recherche ont essayé d'isoler puis de synthétiser des molécules possédant une activité similaire.

Le laulimalide **1** est un composé naturel, récemment isolé d'éponges *Cacospongia mycofijiensis* ; ce macrolide possède une activité antitumorale remarquable permettant d'inhiber la prolifération cellulaire sur des lignées tumorales résistantes au taxotère®.

La synthèse de cette molécule représente donc un enjeu important, non seulement pour son activité mais également du fait de la complexité de sa structure. Il s'agit en effet d'une macrolactone comportant deux dihydropyranes, des doubles liaisons, un époxyde, un méthylène exo et de nombreux carbones asymétriques.



On se propose d'aborder différents enjeux synthétiques impliqués dans l'obtention du laulimalide **1** dont notamment la synthèse d'époxydes (partie A), la synthèse de dihydropyranes chiraux (partie B) ainsi que la macrolactonisation (partie C).

### Abbréviations utilisées :

MOMCl : chlorure de méthoxyméthyle  
PMB : paraméthoxynbenzyle  
NBS : N-bromosuccinimide  
TBS : tributylsilyle  
TsCl : chlorure de tosylo  
Dibal-H : hydrure de diisobutylaluminium  
TrCl : chlorure de trityle (triphénylméthyle)  
HOSu : N-hydroxysuccinimide  
CSA : acide camphosulfonique  
DEAD : azodicarboxylate de diéthyle  
THP : tétrahydropyrane  
DMP : Dess Martin périodane  
DDQ : dichlorodicyanoquinone

## PARTIE A : SYNTHÈSE ET STABILITÉ D'ÉPOXYDES

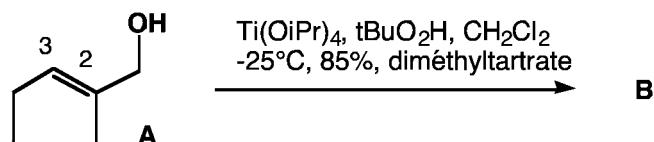
### A-1-Synthèse d'époxydes

A-1-1-Les époxydes peuvent être obtenus à partir d'alcènes par réaction avec des peracides. L'un des peracides le plus utilisé à cet effet est le *m*-CPBA (acide *mé*ta-chloroperbenzoïque).

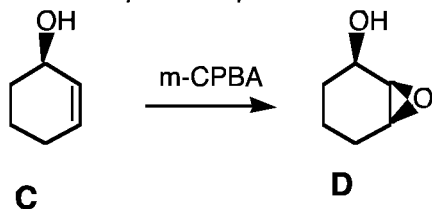
*a-Donner le mécanisme d'époxydation d'un alcène par le m-CPBA. Le m-CPBA est-il adapté pour l'époxydation d'alcènes riches en électrons ou/et pauvres en électrons ? Proposer d'autres oxydants permettant une époxydation d'alcène.*

*b-Le m-CPBA est vendu dans le commerce avec une pureté variant de 50% à 77% . Quelles sont les impuretés potentiellement présentes ? Proposer une méthode pour purifier le m-CPBA.*

*c-L'alcool allylique A est soumis à l'action conjointe d'hydroperoxyde de tertbutyle tBuOOH en présence d'isopropoxyde de titane Ti(OiPr)<sub>4</sub> et de (+)diméthyltartrate. L'intermédiaire B est alors obtenu avec 85 % de rendement, les configurations des carbones C-2 et C-3 étant alors 3-(S) et 2-(S). Quel est le nom de cette réaction ? Donner la structure de B. Quel est le rôle de l'hydroperoxyde de tert-butyle ? de l'isopropoxyde de titane ? du (+)-diméthyltartrate ?*



d-L'oxydation de l'alcool allylique **C** ci-dessous conduit à l'époxyde le plus encombré, **D**. *Quelle est la conformation de l'alcool **C** ? Donner une explication pour la stéréochimie du composé **D** obtenu.*

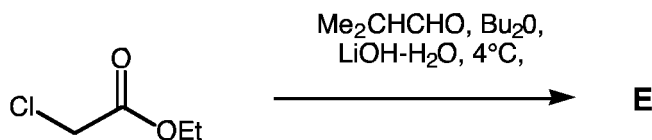


A-1-2-Les époxydes peuvent être obtenus à partir d' $\alpha$ -halogénoester et de composé carbonylé.

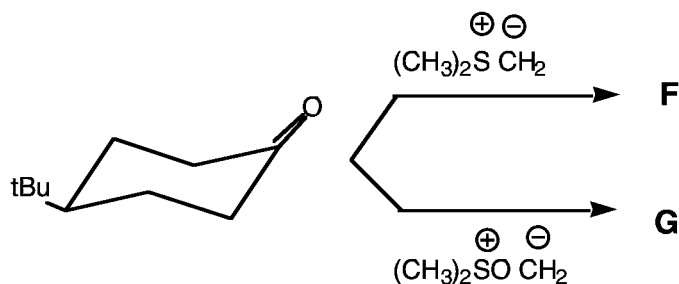
*Quel est le nom de cette réaction ?*

*Donner la structure de **E** et son mécanisme de formation.*

*Quelle peut être l'utilité de composé de structure telle que **E** ?*



A-1-3-L'addition entre un composé carbonylé et un dérivé soufré peut conduire également à la synthèse d'époxyde, l'intérêt étant la stéréosélectivité potentielle de cette réaction.



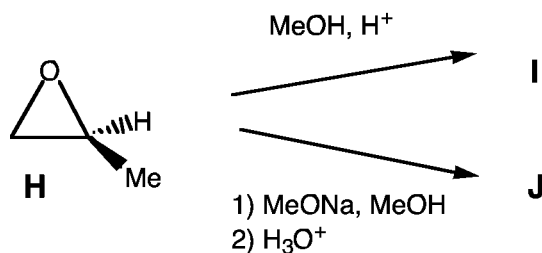
*Quel est le nom de ces réactions ? Donner le mécanisme général de formation de **F** et **G** ainsi que les structures de ces deux composés. Expliquer la stéréosélectivité observée.*

## A-2-Ouverture d'époxydes

Les époxydes peuvent être ouverts dans des conditions douces par de très nombreux réactifs en milieu basique et en milieu acide.

A-2-1- *Dans le cas de l'époxyde **H**, donner et justifier la structure des composés **I** et **J**. Donner le mécanisme de leur formation.*

*Proposer des conditions de préparation du méthanoate de sodium **MeONa**.*

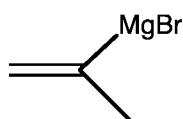


A-2-2- Dans le cas des réactifs organométalliques tels les organomagnésiens, l'attaque de **H** conduit à un mélange de deux composés en proportions comparables.

a-Expliquez ce résultat.

b-Rappelez succinctement les conditions de synthèses d'un organomagnésien.

c-Dans le cas de la synthèse du vinylmagnésien ci-dessous, le solvant utilisé doit être du THF. Justifier.



Le THF anhydre peut être obtenu par distillation sur du sodium en présence de benzophénone. Expliquer le rôle de la benzophénone.

A-2-3-Placé en milieu acide le laulimalide **1** se transforme en isolaulimalide **2**, beaucoup moins actif. La structure de l'isolaulimalide **2** présente par rapport à **1** un cycle tétrahydrofurane supplémentaire.

Proposer une structure de **2** ainsi que son mécanisme de formation.

## PARTIE B : SYNTHÈSE D'ETHERS CYCLIQUES INSATURES

La sous-structure 3,6-dihydro-2H-pyrane est présente dans de nombreux produits naturels (comme le laulimalide **1**, le scytophycine, le méthylsarcophytoate...).

On se propose d'étudier quelques voies de formation de cette sous-structure. Deux méthodes principales sont actuellement utilisées :

- l'utilisation de réactions de type Diels-Alder
- la réaction de métathèse

### B-1-Utilisation de la réaction de Diels Alder

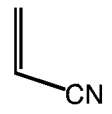
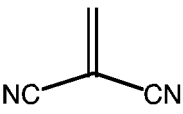
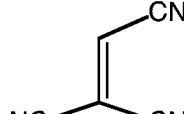
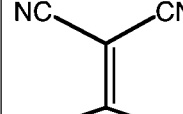
#### B-1-1-Quelques aspects de la réaction de Diels Alder

La réaction de Diels Alder met en jeu un diène et un diénophile pour conduire à un cycle insaturé.

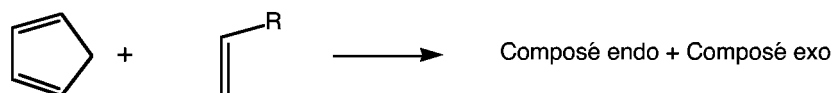
B-1-1-a-Dans le cas d'un diène non cyclique ce dernier réagit dans la conformation s-cis, bien que celle ci soit moins stable que la conformation s-trans. *Expliquer.*

B-1-1-b-La réaction de Diels Alder peut s'interpréter en utilisant l'approximation de Fukui. *Rappeler en quoi consiste cette approximation.*

B-1-1-c-On donne la vitesse de réaction entre le cyclopentadiène et différents éthènes substitués par des groupements cyanos. *Interpréter ces résultats*

diénophile				
	a	b	c	d
k	1	$45,5 \times 10^3$	$48,0 \times 10^4$	$43,0 \times 10^6$

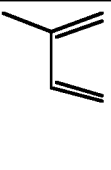
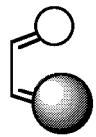
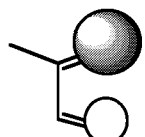
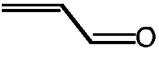
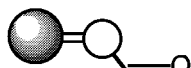
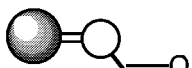
B-1-1-d-Dans le cas du cyclopentadiène, deux types d'approches sont possibles conduisant à des composés dits « endo » ou « exo » :



$\alpha$ -Donner la structure des composés endo et exo.

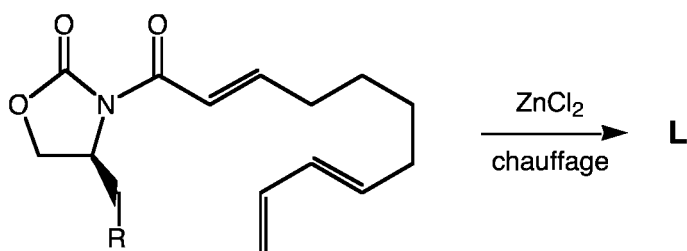
$\beta$ -Dans quel cas aura-t-on majoritairement le composé endo ? le composé exo ? Justifiez.

B-1-1-e-La réaction de Diels-Alder peut être régiosélective. On donne dans le tableau suivant les énergies et l'allure des orbitales HOMO et LUMO de deux réactifs :

	HOMO	LUMO
	-8,7 eV 	2,3 eV 
	-10,9 eV 	0 eV 

*Quelle est l'interaction favorisée ? Quel cycloadduit forme-t-on majoritairement ? Justifiez.*

B-1-1-f-On considère la réaction suivante :



**K** : R=Ph

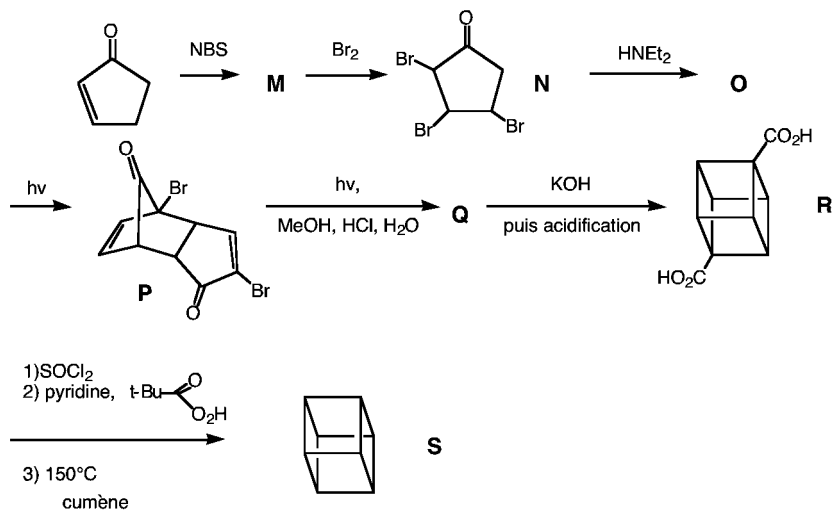
**K'** : R= cycloC<sub>6</sub>H<sub>12</sub>

$\alpha$ -Quel est le rôle de  $ZnCl_2$  ? Donner la structure de **L** et préciser la nature de la jonction de cycle du bicyclic **L** formé. Justifiez.

$\beta$ -La sélectivité est meilleure lorsqu'on part du composé **K** plutôt que du composé **K'**. Justifiez.

### B-1-2-Application de la réaction de Diels-Alder à la synthèse du cubane

Le cubane **S** est une molécule particulièrement contrainte où la géométrie de chacun des 8 carbones tétravalents est très éloignée du tétraèdre. La première synthèse de cette molécule improbable a été réalisée en 1964 par P.E. Eaton. On se propose d'étudier ici une modification de cette synthèse, réalisée par l'équipe de N.B. Chapman, en 7 étapes, selon le schéma suivant :



a-Donner la structure de **M**.

b-Donner la structure de **O** ainsi que son mécanisme de formation.

c-Donner les trois autres structures des composés autres que **P** qui sont potentiellement obtenus lors de la transformation de **O** par irradiation lumineuse.

d-Identifier et justifier la présence de deux bandes en infrarouge à  $1798\text{cm}^{-1}$  et  $1779\text{cm}^{-1}$  pour le composé **Q**. Donner la structure de **Q**.

e-La transformation de **Q** en **R** permet d'obtenir le squelette cubique du cubane. Quel est le nom de cette réaction ? Proposer un mécanisme de formation de **R**.

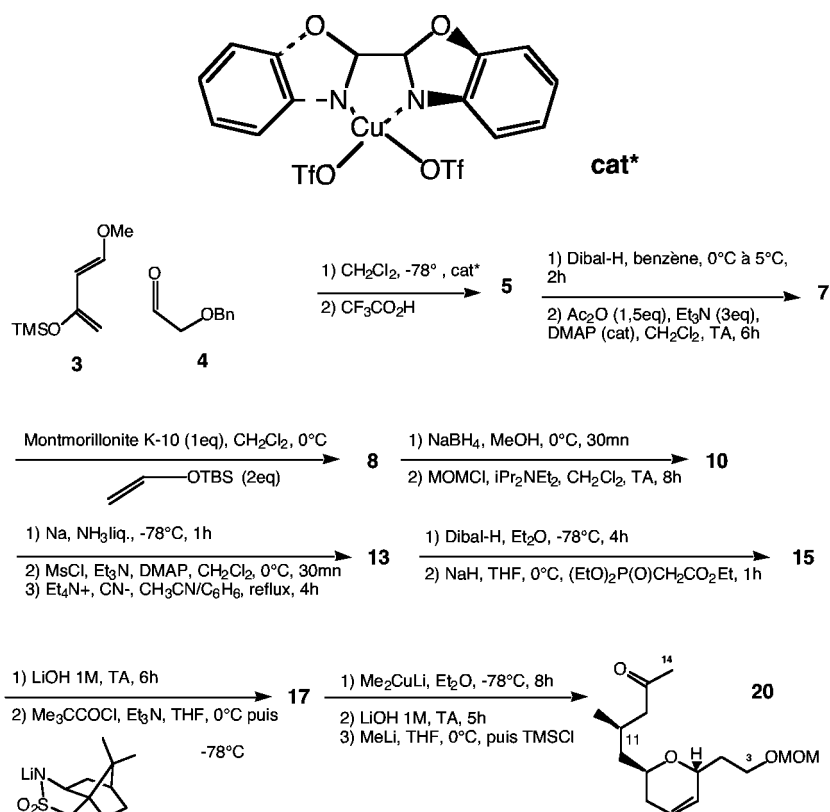
f-La dernière étape de cette synthèse est une bis décarboxylation réductive.

Quel est le rôle du cumène ? Proposer un mécanisme de formation de **S** à partir de **R**. Quel peut être un sous-produit important ?

### B-1-3-Application à la synthèse du Laulimalide

#### B-1-3-a-Synthèse du fragment C3-C14

Une synthèse énantiosélective du fragment C3-C14 du Laulimalide **1** a été réalisée en 1997 par l'équipe de A.K Ghosh, l'étape clé étant une réaction d'hétéro Diels Alder catalysée par un complexe chiral dérivé de bis(oxazolines) chirales de cuivre II (noté Cat\*).



L'aldéhyde **4** est additionné à une solution de catalyseur **cat\*** (5% molaire) dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$ . Le diène **3** est alors ajouté et le mélange est agité pendant 9h à  $-78^\circ\text{C}$ . Après ajout de  $\text{NaHCO}_3$  et séparation des phases, le brut réactionnel est mis en présence d'un large excès d'acide trifluoroacétique. Après traitements usuels et chromatographie sur

silice, on obtient la dihydropyranone **5** avec 62% de rendement (le carbone asymétrique nouvellement formé étant de configuration S).

Le dérivé **5** est dissous à 0°C dans du benzène et 1,5 équivalents de Dibal-H sont ajoutés. On obtient le glycol **6** qui est transformé en **7** par action de 1,5 équivalents d'anhydride acétique en présence de 3 équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine. Le composé **7** obtenu est traité à 0°C dans du dichlorométhane par 2 équivalents d'éther de tertbutyldiméthylsilylvinyl et une quantité stoechiométrique de Montmorillonite K-10. Une réduction par NaBH<sub>4</sub> conduit au dihydropyrane **9**. Ce dernier est mis en présence de diisopropyléthylamine et de MOMCl pour conduire à **10**.

Afin d'obtenir la bonne configuration en C-11, **10** est traité par du sodium en milieu ammoniac liquide. Le produit de réduction **11** obtenu est transformé en **12** par action de chlorure de mésyle en milieu basique (Et<sub>3</sub>N) puis l'action de cyanure de tétraméthylammonium fournit le composé **13**.

Ce dernier est réduit en **14** par action de Dibal-H dans de l'éther diéthylique anhydre. L'addition sur **14** d'une solution de (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et et d'hydrure de sodium à basse température conduit à **15**.

Le dérivé **15** est transformé en **16** grâce à l'action de lithine LiOH. Le composé **16** est ensuite traité par du chlorure de tertbutanoyl (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOCl en milieu basique suivi de l'addition de (1S)-(+)-2-10-camphorsultame. On isole le dérivé **17** qui est mis en présence de 4 équivalents de Me<sub>2</sub>CuLi à -78°C. Après purifications usuelles le composé **18** est obtenu. L'action de lithine sur **18** procure **19** qui est traité par 5 équivalent de méthyllithium à 0°C, puis par un excès de chlorure de triméthylsilyle pour conduire au final au composé **20**.

*α-Donner les structures de 5, 6 et 7. Quel est le rôle de la DMAP lors du passage de 6 en 7 ? Proposer un mécanisme pour cette transformation.*

*β-Quel est le nom de la réaction permettant d'obtenir 8 à partir de 7 ? Donner la structure de 8 et proposer un mécanisme de formation.*

*γ- Donner les structures des composés 9, 10, 11, 12 et 13.*

*Quelle est la nature du mécanisme de transformation de 10 en 11 ?*

*Quel est le rôle de la DMAP pour la transformation de 11 en 12 ?*

*δ- Donner les structures de 14 et 15.*

*Donner le nom de la réaction de transformation de 14 en 15 et justifier la stéréochimie observée pour le composé 15.*

*ε-Donner les structures de 16 et 17. Quel est l'intérêt du passage par le sultame (transformation de 16 en 17) ? Quel est le rôle de Me<sub>3</sub>COCl ?*

*φ- Donner les structures de 18 et 19. Le produit final 20 présente les signaux en RMN du <sup>13</sup>C suivants (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 223.3 ,*

129.9, 124.1, 96.4, 69.4, 65.2, 64.4, 55.1, 52.2, 42.8, 34.5, 31.1, 29.6, 26.5, 19.3.

Expliquer pourquoi, sur le même appareil, la fréquence pour le carbone est de 100 MHz alors que celle pour le proton est de 400 MHz.

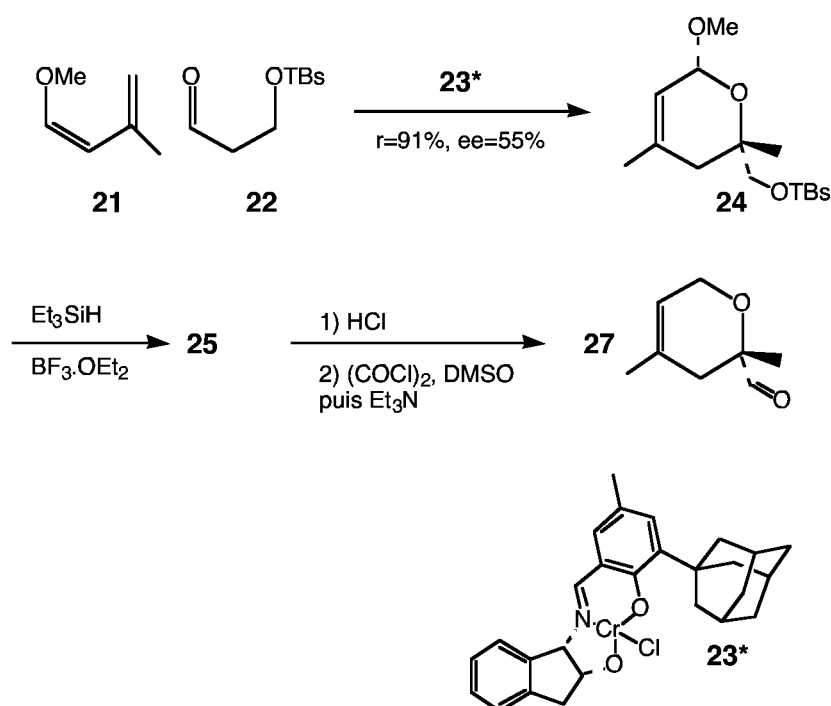
Attribuer les signaux du spectre  $^{13}\text{C}$ .

### B-1-3-b-Synthèse du fragment C23-C27

L'équipe d'O. Paterson a construit la sous-unité exocyclique dihydropyranique (fragment C-23-C27) de façon énantiosélective grâce à une réaction de type hétéro Diels-Alder utilisant un catalyseur chiral **23\***

Ainsi le mélange du diène **21** et de l'aldéhyde **22**, mis en présence du catalyseur **23\*** conduit de façon énantiosélective au dihydropyrane **24**, avec un rendement de 71% et un ee de 95%.

Le dérivé **24** est ensuite transformé en **25** par action conjuguée de trifluoroéthérorate  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  et d'hydruure de triéthylsilicium. Un traitement acide de **25** donne après purifications usuelles le dérivé **26**. Ce dernier est additionné à un mélange de chlorure d'oxalye  $(\text{COCl})_2$  dans du diméthylsulfoxyde. Après ajout de triéthylamine, le composé **27** est finalement obtenu.



$\alpha$ - Quel est le degré d'oxydation du chrome du catalyseur **23\*** ?

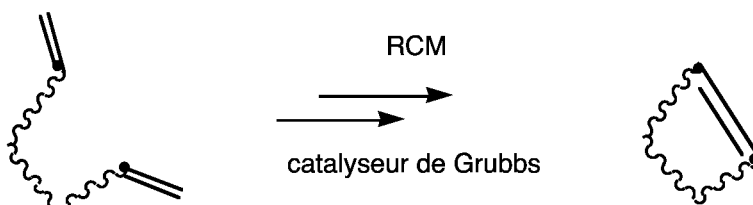
$\beta$ - Quel type de réaction est mis en jeu lors de la transformation de **24** en **25** ? Donner la structure du composé **25**.

Quel est le rôle de  $\text{HCl}$  lors de la transformation de **25** en **26** ?

Donner le nom et la nature de la réaction de transformation de **26** en **27**.

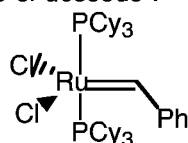
## B-2-Utilisation de la réaction de Métathèse (prix Nobel 2005)

La réaction de métathèse existe depuis plus de 50 ans. L'apparition sur le marché de nouveaux types de catalyseurs à base de ruthénium, notamment celui de R.H. Grubbs, a permis de développer considérablement la réaction de RCM (ring closing metathesis) qui consiste en la cyclisation d'un système dioléfinique intramoléculaire :



### B-2-1-Etude générale

B-2-1-a-La structure du catalyseur de Grubbs première génération est représentée ci-dessous :



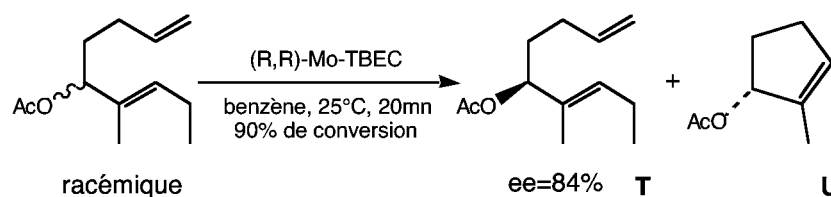
$\alpha$ - Proposer un mécanisme pour le premier cycle catalytique. Quel sous produit forme-t-on lors de ce premier cycle ?

$\beta$ - Dans les cycles ultérieurs, un gaz se dégage. Proposer un mécanisme pour les cycles catalytiques ultérieurs. Quelle est la nature du gaz qui se forme ? Quelle est l'espèce dérivée du catalyseur de Grubbs qui est réellement « propagatrice » pour le cycle catalytique ?

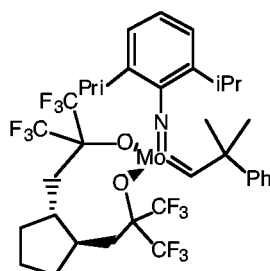
$\gamma$ --A la vue du mécanisme global de métathèse, proposer un moyen d'améliorer la vitesse de réaction.

### B-2-1-b-Métathèse asymétrique

On considère la réaction suivante :



(R,R)-Mo-TBEC :



$\alpha$ -Quel peut être l'intérêt de cette réaction ?

$\beta$ -En utilisant un modèle d'état de transition impliquant un cycle à 7 chaînons, expliquer l'excès énantiomérique en composé **T** obtenu.

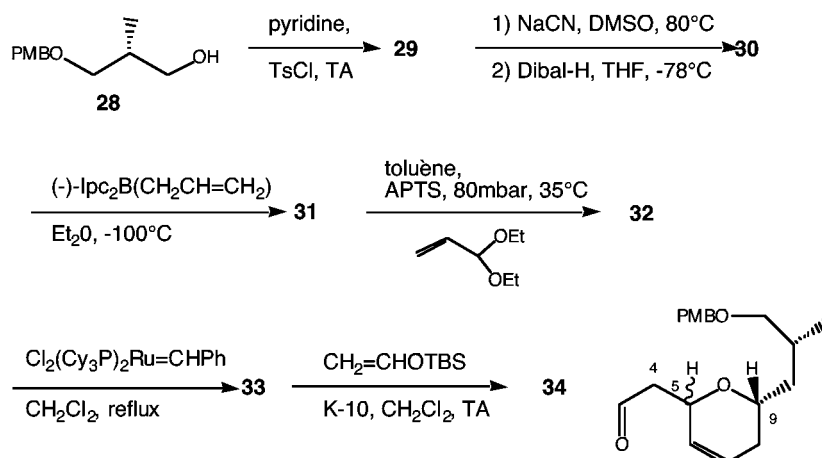
## B-2-2-Application à la synthèse du Laulimalide

La synthèse stéréocontrôlée du fragment C-3-C14 du Laulimalide **1** a été réalisée par l'équipe de Miltzer en 2000.

### B-2-2-a-Synthèse du fragment C3-C14

L'alcool **28** est placé dans de la pyridine à température ambiante puis 1,1 équivalents de chlorure de tosylate sont additionnés. Le dérivé **29** isolé est alors dissous à 80°C dans du DMSO en présence de NaCN. L'action ultérieure de Dibal-H dans du THF à -78°C conduit alors au composé **30**. Ce dernier est dissous à -100°C dans de l'éther, puis on additionne du (-)-Ipc<sub>2</sub>B(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>). Le composé **31** est isolé avec 90% de rendement et une diastéréosélectivité de 20/1 (le carbone asymétrique nouvellement créé est de configuration R). Le dérivé **31** est dissous dans du toluène à 35°C sous 80 mbar en présence de PPTS et d'un équivalent de CH<sub>2</sub>=CHCH(OEt)<sub>2</sub> (acétal diéthylique de l'acroléine). Après réaction et distillation azeotropique de l'éthanol, **32** est isolé avec 80% de rendement.

Ce dérivé **32** est placé au reflux du dichlorométhane en présence de 2% du catalyseur de Grubbs précité pour conduire à la molécule **33** avec 94% de rendement. Une solution de **33** dans du dichlorométhane est mis en présence de montmorillonite K-10 et de vinyloxy-tertbutyldiméthylsilane CH<sub>2</sub>=CHOTBS. Après purifications usuelles on isole **34** avec 81% de rendement.



$\alpha$ -Donner les structures de **29** et **30**. Quelle est l'utilité de la pyridine lors de la transformation de **28** en **29** ?

$\beta$  - Donner la structure de **31** et proposer un mécanisme pour sa formation.

$\gamma$ - Proposer un mécanisme de formation de **32** et donner sa structure.

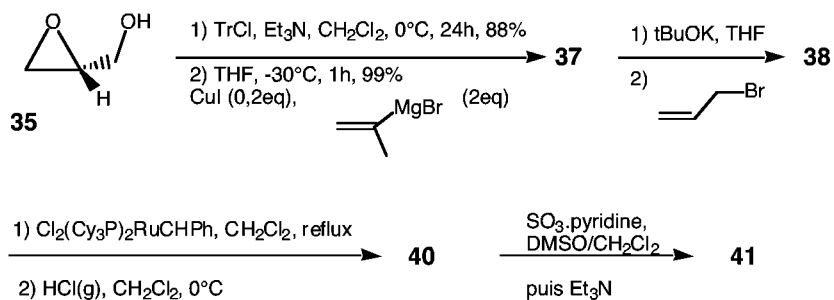
$\delta$  - Donner la structure de **33** et proposer un mécanisme de formation de **34** à partir de **33**. Quel est le rôle de la momtmorillonite ? Proposer un autre réactif que la momtmorillonite.

$\epsilon$ -Sachant qu'il n'existe pas d'effet NOE entre H-5 et H-9, mais qu'il existe des effets NOE entre H-4a et H-9 ainsi qu'entre H-4b et H-9, dessiner la configuration du carbone C-5 du composé **34**.

### B-2-2-b-Synthèse du fragment C22-C27

L'équipe de J.Mulzer a décrit à partir du (R)-glycidol **35** la synthèse du fragment C22-C27 du laulimalide **1** dont l'étape clef repose sur une réaction de méthathèse

Le (R)-glycidol **35** est dissous dans du dichlorométhane en présence de triéthylamine et de chlorure de trityle à 0°C. Après 24 heures de réaction, la phase organique est lavée par une solution acide. La phase organique est isolée, lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl (saumure) puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration et évaporation sous vide, le brut est purifié sur gel de silice. On isole le composé **36** qui est placé dans du THF à -30°C puis on additionne deux équivalents de bromure d'isopropénymagnésium et 0,2 équivalent d'iodure de cuivre. À une solution de **37** dans du THF on ajoute alors 1,1 équivalents de tertibutylate de potassium puis 1,1 équivalent de bromure d'allyle à température ambiante. Après purifications usuelles on isole le composé **38**. **39** est finalement obtenu de façon quasi quantitative par exposition d'une solution 0,015M de **38** dans du dichlorométhane à 3% du catalyseur de Grubbs  $\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ . Le barbotage d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution de **39** dans du dichlorométhane pendant 30 minutes procure **40**. Ce composé **40** est dissous dans un mélange DMSO/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1/1) et est soumis à l'action de  $\text{SO}_3$ .pyridine en présence de triéthylamine. On obtient finalement le dérivé **41**.



$\alpha$ - Donner les structures de **36** et **37**. Quel est l'intérêt de laver la phase organique par une solution saturée de NaCl ? Quel est le rôle de CuI dans le passage de **36** à **37** ?

$\beta$ - Donner les structures de **38**, **39** et **40**.

$\gamma$ - Proposer un mécanisme pour le passage de **40** à **41**. À quelle réaction s'apparente ces conditions ? Quel est le rôle du complexe  $SO_3$ .pyridine ? Quel est celui de la triéthylamine ?

## PARTIE C : MACROLACTONISATION

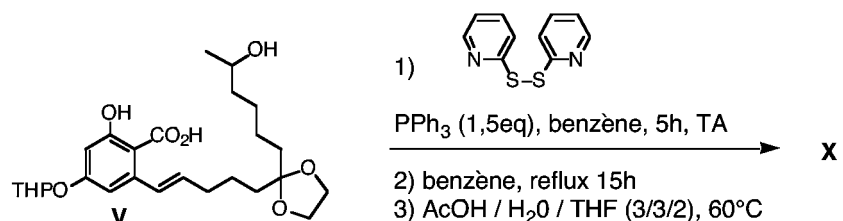
La formation de lactones constitue un enjeu majeur pour la synthèse de produits naturels macrocycliques.

Alors que la lactonisation des acides-alcools avec formation de cycles à 5 ou 6 chaînons est un processus spontané, la formation de lactones à grands cycles est très défavorisée par cette voie. La réaction peut s'effectuer par activation. On se propose d'étudier trois méthodes de lactonisation : la méthode de Corey-Nicolaou, de Mukayama et enfin celle de Yamagushi.

### C-1-Méthode de Corey-Nicolaou

En 1974, EJ Corey et KC Nicolaou ont mis au point une méthode douce de macrolactonisation réalisée à partir de précurseurs hydroxyacides et mettant en jeu la synthèse de 2-pyridinethioesters.

La synthèse de la zéaralénone **X** fut ainsi réalisée par cette méthode selon le schéma réactionnel suivant :



Une solution dans le benzène du précurseur **V** est traitée avec 1,5 équivalents de 2,2'-dipyridyldisulfide en présence de triphénylphosphine (1,5 équivalents) pendant 5h puis est portée à reflux pendant 15h. Le dérivé **W** isolé est alors placé à 60°C dans un mélange AcOH /  $H_2O$  / THF pour conduire finalement à la zéaralénone **X**.

C-1-1-Donner les structures de **W** et **X**.

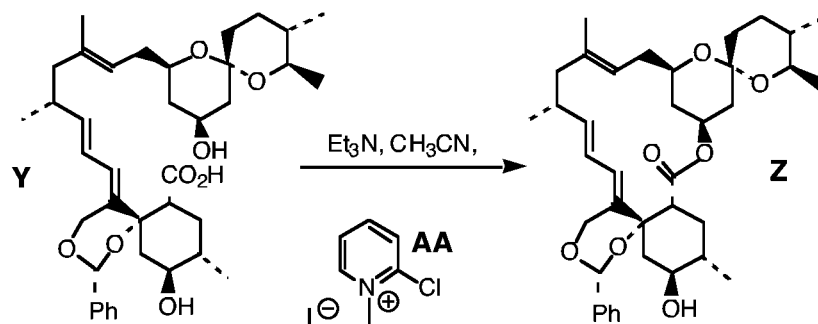
C-1-2-Proposer un mécanisme pour la formation de **W**.

C-1-3-Proposer un mécanisme de formation de **X**. Quel est le sous-produit soufré formé lors du passage de **W** à **X** ?

### C-2-Méthode de Mukayama

L'équipe de Mukayama a développé une méthode de macrocyclisation utilisant le sel iodé de 1-méthyl-2-chloropyridinium **AA**. La synthèse totale d'un antibiotique, la (+)-milbemycine  $\beta_1$  **Z** a ainsi été réalisée en utilisant comme étape clef, la méthode de Mukayama.

En effet une solution dans l'acétonitrile d'hydroxyacide **Y** et de triéthylamine a été ajoutée à une solution de **AA** au reflux de l'acétonitrile, pour conduire après purification au dérivé **Z**.

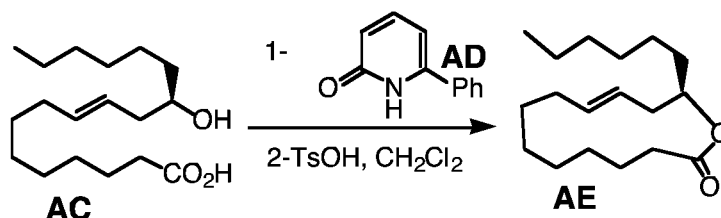


C-2-1-Proposer un mécanisme de formation de **Z** à partir de **Y**.

C-2-2-Les cyclisations utilisant le sel **AA** conduisent parfois à des rendements modestes du fait de la décomposition du sel de pyridinium pour conduire à un sous produit **AB** de formule brute  $C_5H_4NCl$ . Donner la formule développée de ce sous-produit **AB**. Proposer un mécanisme pour sa formation.

C-2-3-Pour pallier à cette décomposition, l'équipe de Mukayama remplaça le sel **AA** par la 6-phényl-2-pyridone **AD**.

La lactone de l'acide (+)-ricinelaidique **AE** fut ainsi synthétisée par ce procédé.

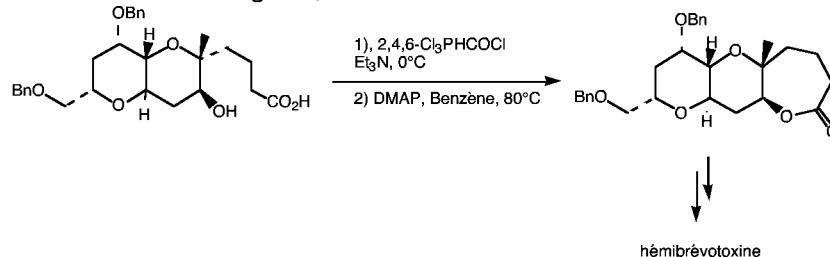


$\alpha$ -Proposer un mécanisme de formation de **AE** à partir de **AC**.

$\beta$ -Quel peut être l'avantage de remplacer la triéthylamine  $Et_3N$  par la 2,6-diméthylpyridine ?

### C-3-Méthode de Yamagushi

La formation d'une lactone à 7 chaînons, intermédiaire clef de synthèse de l'hémibrévétoxine est obtenue en utilisant les conditions de Yamagushi, selon le schéma réactionnel suivant :



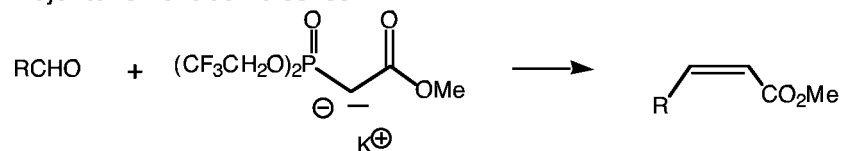
C-3-1-Quel est le rôle du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle ?  
 Quel intermédiaire forme-t-on ?

C-3-2-Quel est le rôle de la DMAP ? Comparer l'action de la DMAP par rapport à la pyridine. Quelle est la condition réactionnelle à respecter pour que cette macrolactonisation s'effectue le mieux possible ? Proposer un mécanisme de formation de la lactone à partir du dérivé acide carboxylique.

## PARTIE D : SYNTHÈSES DE DOUBLES LIAISONS

### D-1-Synthèse d'esters $\alpha$ - $\beta$ -insaturés Z : réaction de Still-Gennari

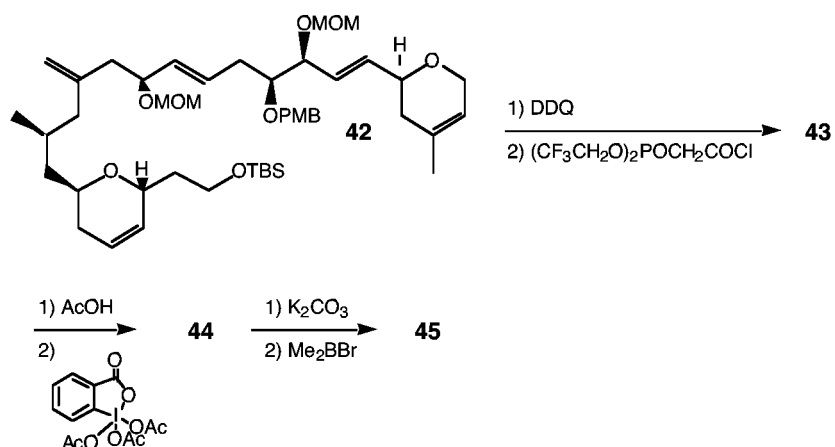
La réaction de Still-Gennari constitue une variante de la réaction d'Horner-Emmons : la présence de groupes  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$  sur le phosphonate modifie la sélectivité de la réaction et conduit majoritairement aux alcènes Z :



D-1-1-Rappeler les caractéristiques de la réaction d'Horner-Emmons

D-1-2-Application à la synthèse du Laulimalide (synthèse de Miltzer)

L'équipe de Miltzer a réalisé la synthèse du Laulimalide en utilisant la réaction de Still-Gennari.



D-1-2-a-Donner la structure de **43**

D-1-2-b-Quel est le rôle de l'acide acétique lors de la transformation de **43** en **44** ?

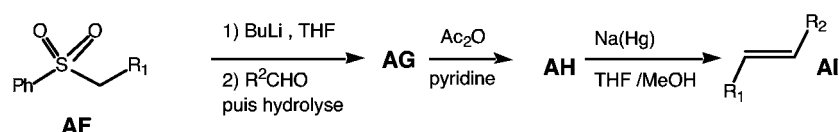
D-1-2-c-Donner la structure de **44**

Proposer un mécanisme plausible de transformation de **43** en **44**.  
 Donner l'équation bilan de cette réaction.  
 Proposer une autre méthode permettant la transformation de **43** en **44**.

D-1-2-d-Quel est le rôle de  $K_2CO_3$  (transformation de **44** en **45**) ?  
 Quel est celui de  $Me_2BBr$  ?  
 Donner la structure de **45**.

## D-2-Synthèse d'alcènes E : réaction de Julia

La synthèse d'alcène E peut se faire via la réaction de Julia selon le schéma réactionnel suivant :



D-2-1-Donner la structure de **AG** et proposer un mécanisme pour sa formation.

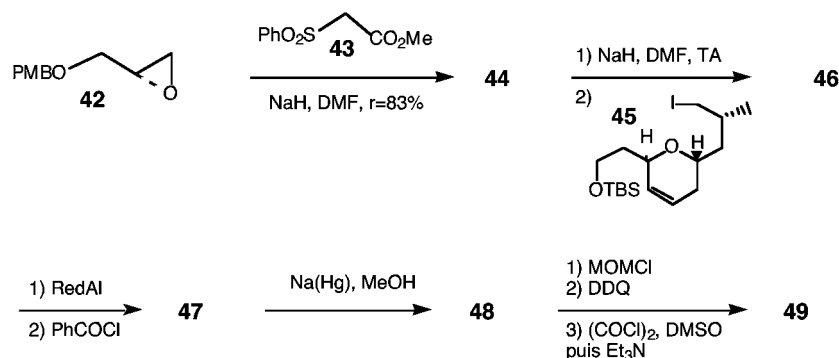
D-2-2-Quel est le rôle de la pyridine pour la transformation de **AG** en **AH** ?

D-2-3-Quel type de réaction est mis en jeu lors de la transformation de **AH** en **AI** ?

D-2-4-Cette transformation (de **AH** en **AI**) est-elle stéréosélective ? stéréospécifique ?

D-2-5-Application à la synthèse du laulimalide

L'équipe de Ghosh a réalisé la synthèse du fragment C3-C15 selon le schéma réactionnel suivant :



Une solution de DMF du (R)-glycidol protégé **42** est traitée par le sulfonyle **43** pour conduire au composé **44** ( $C_{19}H_{20}O_6S$ ) avec un rendement de 83%. Ce dérivé **44** est traité par de l'hydruide de sodium puis le dérivé iodé **45** est additionné. On isole le composé **46** avec 89% de rendement. Ce dernier est traité par du RedAl puis par du chlorure de benzoyle pour conduire à **47**. Le traitement d'une solution de **47** dans du méthanol par de l'amalgame de sodium permet d'isoler **48**. Ce dérivé **48** est finalement transformé en 3 étapes en **49**.

D-2-5-a-Donner les structures de **44**, **46**, **47** et **48**

D-2-5-b-Quel est le rôle de MOMCl ? Quelle est l'action du DDQ ?

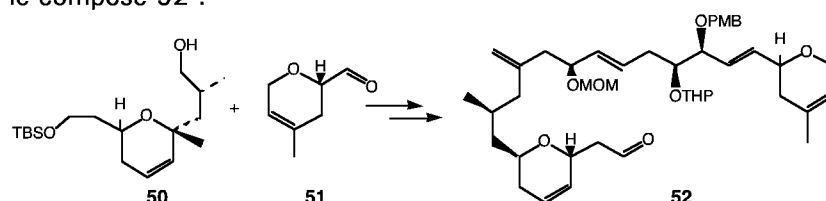
D-2-5-c-Quel est le nom de la dernière transformation (action de  $(\text{COCl})_2/\text{DMSO}$  puis de triéthylamine) ?

D-2-5-d-Donner la structure de **49**.

## PARTIE E : SYNTHÈSES DU LAULIMALIDE

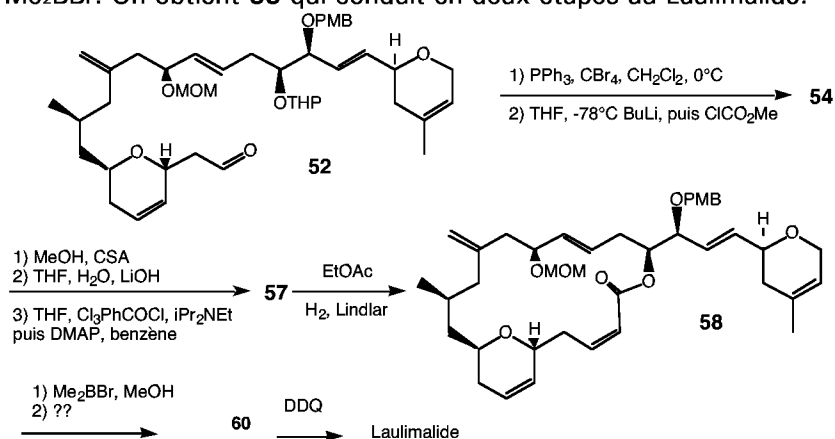
### E-1-Synthèse du Laulimalide : équipe de Ghosh

Après réaction de Julia (formation de la liaison C16-C17) et alkylation impliquant une sulfone (liaison C12-C13), on obtient le composé **52** :



Le dérivé **52** est alors transformé en Laulimalide **1** en quelques étapes : une solution de **52** dans du dichlorométhane à 0°C est mis en présence de 2,4,6-triphénylphosphine et de tétrabromométhane pour conduire à **53**. Ce dernier est placé à -78°C dans du tétrahydrofurane, puis on ajoute du chloroformate de méthyle  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ . Le dérivé **54** ainsi formé est ensuite dissous dans du méthanol ; on additionne de l'acide camphosulfonique et après purifications usuelles on isole le composé **55**. On dissout ce dernier dans un mélange THF-eau et on le fait réagir avec de la lithine  $\text{LiOH}$ . Il se forme le dérivé **56**.

Une solution de **56** dans du tétrahydrofurane est mélangé avec du chlorure de trichlorobenzoyle en présence de diisopropyléthylamine. L'addition ultérieure de DMAP conduit à **57**. Ce dernier est dissous dans l'acétate d'éthyle avec du palladium de Lindlar en quantité catalytique, puis est soumis à une pression modérée de dihydrogène. On isole **58** qui est mis en présence de  $\text{Me}_2\text{BBr}$ . On obtient **59** qui conduit en deux étapes au Laulimalide.



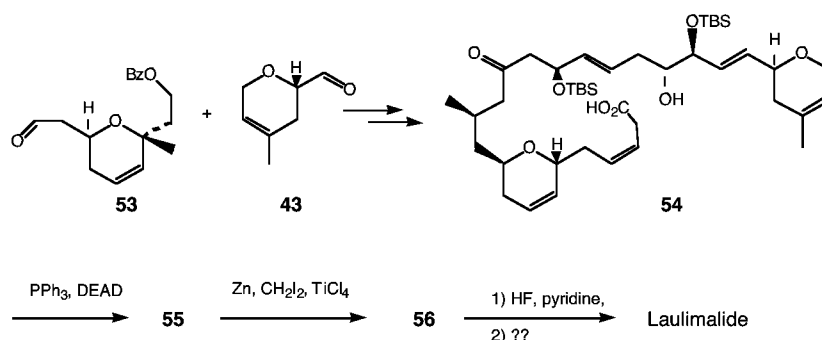
E-1-1-Donner les mécanismes de transformation de **52** en **53** puis de **53** en **54** ainsi que la structure de ces deux composés.

E-1-2-Quel est le rôle de  $\text{Me}_2\text{BBr}$  ? Proposer le mécanisme correspondant. Quel autre réactif aurait-on pu utiliser ?

E-1-3-Proposer un schéma réactionnel permettant d'obtenir **60** à partir de **59**.

## E-2-Synthèse du Laulimalide : équipe de Paterson

A partir des synthons **61** et **51**, l'équipe de O.Paterson a pu aboutir à l'intermédiaire clef **62**, qui en quelques étapes, conduit au Laulimalide **1** selon le schéma réactionnel suivant :



E-2-1-Quel est le nom de la réaction de transformation de **62** en **63** ? Quel en est le mécanisme ? Donner la structure de **63**.

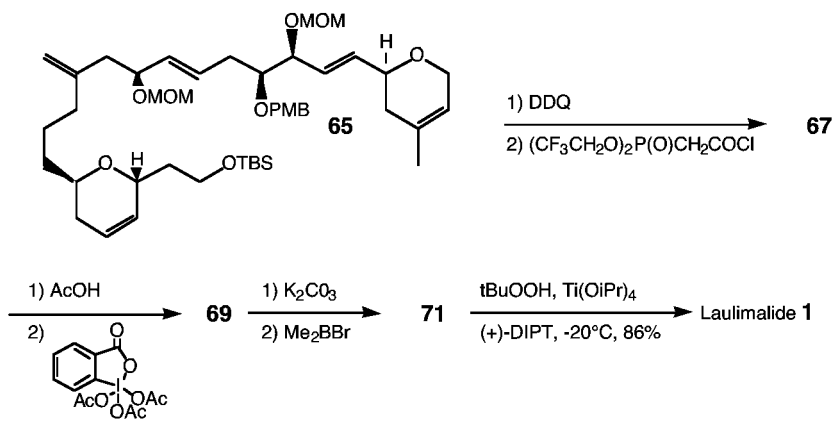
E-2-2-Donner la structure de **64**. Quels types d'intermédiaires peuvent être impliqués lors de cette transformation ? Donner un autre réactif permettant de réaliser cette transformation.

E-2-3-Quelle est le rôle de l'acide fluorhydrique lors de la transformation de **64** en **1** ?

E-2-4-Quelle réaction permet d'obtenir au final le Laulimalide **1** ?

### E-3-Synthèse du Laulimalide : équipe de Mulzer

L'équipe de Mulzer a réalisé la synthèse du Laulimalide 1 à partir du dérivé **65** selon le schéma réactionnel suivant :



E-3-1-Quelle est l'action du DDQ ?

E-3-2-Donner la structure de **67**.

E-3-3-Quel est le rôle de l'acide acétique (transformation de **67** en **69**) ?

E-3-4-Donner la structure de **69**.

E-3-5-Donner la structure de **71**.



**Agrégation externe de sciences physiques, option chimie**

**Composition de chimie – Épreuve A**

**Sujet n° 3**

**SESSION 2007**

---

**concours externe**

**de recrutement de professeurs agrégés**

---

**section : sciences physiques**

**option : chimie**

**Problème de chimie**

*Durée : 6 heures*

## Les réactions d'électrocyclisation et leurs applications

La plupart des réactions chimiques sont des réactions ioniques qui correspondent au passage d'électrons d'un atome riche en électrons vers un atome déficient en électrons ce qui implique des intermédiaires réactionnels chargés de type cationique ou anionique.

Il existe un autre type de réaction qui ne fait pas intervenir d'intermédiaire réactionnel ni de charge sur les différents atomes impliqués. Les électrons se déplacent cette fois autour d'un cercle et la réaction est dite péricyclique.

### A. Généralités sur les réactions d'électrocyclisation

#### 1. Les réactions péricycliques et la réaction d'électrocyclisation

A.1.a. Rappeler les trois grands types de réactions péricycliques et la nature de leur classification.

A.1.b. Donner un exemple simple de réaction pour chacune de ces catégories.

A.1.c. Donner le produit formé lorsqu'on chauffe à haute température le butadiène et justifier son appartenance à un des trois types de réactions précédents.

A.1.d. Quels sont les électrons qui interviennent dans une réaction d'électrocyclisation ?

A.1.e. Définir les termes supra et antarafaciale pour une cyclisation et rappeler les règles de Woodward et Hoffmann. Les appliquer aux réactions électrocycliques en soulignant la définition des termes conrotatoire et disrotatoire. En conclure les conditions pour qu'une réaction électrocyclique soit permise thermiquement.

#### 2. Le butadiène

A.2.a. Donner le diagramme énergétique des orbitales moléculaires correspondant au système  $\pi$  du butadiène et les dessiner en expliquant leur mode d'obtention.

A.2.b. Dessiner un diagramme de corrélation pour les deux possibilités de cyclisation et conclure quant au mode de fermeture conrotatoire ou disrotatoire.

A.2.c. Donner le nombre de stéréo-isomères de l'hexa-2,4-diène, les dessiner. Nommer le stéréo-isomère de l'hexa-2,4-diène qui par chauffage conduit aux 3,4-diméthylcyclobutènes de stéréochimie relative *cis*. Justifier.

A.2.d. Donner une méthode capable de donner la stéréochimie relative des 2 méthyles.

#### 3. L'hexatriène

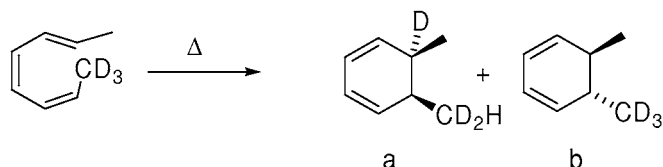
A.3.a. Préciser le mode de cyclisation conrotatoire ou disrotatoire de l'hexatriène permis thermiquement. Préciser sur une équation chimique le mouvement des orbitales conduisant à sa cyclisation.

A.3.b. Donner les stéréo-isomères majoritaires formés par électrocyclisation thermique du (*E*, *Z*, *E*)-octa-2,4,6-triène après avoir justifié. Combien en obtient-on ? Comment les qualifie-t-on ?

A.3.c. A partir du même substrat dans quelles conditions pourrait-on obtenir le(s) autre(s) diastéréo-isomère(s) ? Combien en obtiendrait-on ?

A.3.d. Quels stéréo-isomères s'attend on à obtenir par électrocyclisation thermique du (Z, Z, E)-octa-2,4,6-triène ?

A.3.e. On observe que cette électrocyclisation conduit à un mélange des 4 stéréo-isomères. Pour comprendre ce phénomène une étude sur un composé deutéré sur un méthyle terminal montre une migration de deutérium comme l'indique le schéma ci-dessous.



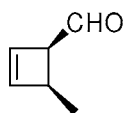
Justifier ce formation de a en nommant la réaction préliminaire qui intervient avant l'électrocyclisation et expliquer ainsi le résultat obtenu.

A.3.f. Donner une méthode qui a permis de mettre en évidence la structure du composé a et en particulier la migration du deutérium.

A.3.g. Un cas proche de l'hexatriène est obtenu par action du butyl lithium sur le cycloocta-1,3-diène lorsqu'on passe de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Donner la structure des produits formés après reprotonation en justifiant leur formation et leur stéréochimie.

#### 4. Torquosélectivité et réaction de Nazarov

A.4.a. D'après les règles de Woodward et Hoffmann précédemment décrites préciser les produits majoritaires obtenus par chauffage du cyclobutène suivant :



A.4.b. Nommer les deux stéréo-isomères formés par ouverture thermique du 3-méthylbutène. La torquosélectivité correspondra à la formation d'un des isomères d'ouverture par rapport à l'autre.

On observe expérimentalement une forte torquosélectivité pour les cyclobutènes monosubstitués en position 3 :

- \* un substituant mésomère donneur orientera vers l'extérieur l'ouverture : 'outward'
- \* un substituant mésomère attracteur orientera vers l'intérieur l'ouverture : 'inward'

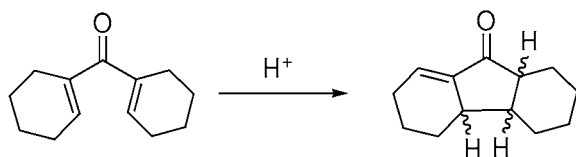
A.4.c. Donner des exemples de groupes mésomères donneurs et attracteurs.

A.4.d. En considérant l'approximation des orbitales frontières et en s'appuyant sur une stabilisation de l'état de transition expliquer les observations précédentes. On ne prendra en compte que les OM des carbones 3 et 4 ainsi que celle du substituant en C-3. Vous vous aiderez des OM du butadiène dessinées plus haut et intégrerez juste une OM du substituant en C-3. Cette OM sera toujours

en phase avec celle de C-3 pour la LUMO pour l'HOMO ; Vous commencerez par les dessiner avant de raisonner sur l'état de transition.

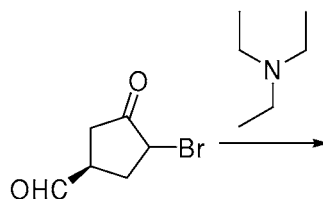
**A.4.e.** Dessiner l'intermédiaire réactionnel formé par protonation de la pentadièn-3-one et donner le mécanisme de formation, par simple chauffage, de la cyclopent-2-ènone à partir de cet intermédiaire. A quel mode de cyclisation se rattache-t-on ? Il s'agit de la réaction de Nazarov très utile pour former des cycles.

**A.4.f.** D'après les règles de Woodward et Hoffmann quel sera son mode de cyclisation ? Préciser si possible la stéréochimie des centres créés lors de la réaction suivante :



Combien forme-t-on de stéréo-isomères ? Préciser la relation de stéréochimie qui les lie.

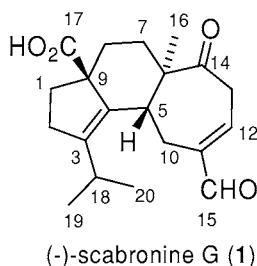
**A.4.g.** En considérant que la réaction de rétro-Nazarov possède la même torquosélectivité que le cyclobutène dessiner le produit formé lors de la réaction suivante :



On dessinera d'abord l'intermédiaire réactionnel zwitterionique obtenu par action de la triéthylamine sur le substrat.

## B. La réaction de Nazarov en synthèse totale : la (-)-scabronine G

Les scabronines dont la (-)-scabronine G (1) sont des substances naturelles isolées de champignons amers qui ont montré des activités thérapeutiques intéressantes comme inducteurs de la production de facteurs neurotrophiques.



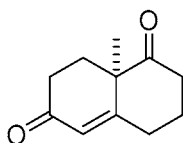
## 1. Synthèse de l'intermédiaire 6

**B.1.a** En tenant compte du nombre de carbone de cette molécule à quelle grande famille de substances naturelles fait-elle partie ? Donner le précurseur biosynthétique de cette famille.

**B.1.b** Que signifie le (-) devant scabronine G ? Comment l'évaluer ? Donner la configuration absolue des carbones asymétriques de cette molécule. Existe-t-il un lien simple entre le (-) et cette configuration ?

**B.1.c** Dessiner la (+)-scabronine G.

**B.1.d** La synthèse totale commence par la synthèse de la (-) cétone de Wieland-Miescher (2) dessinée ci-dessous. Proposez une analyse rétrosynthétique en une étape de cette molécule puis détailler la suite de réactions permettant d'obtenir la molécule sous forme racémique.



(-) cétone de Wieland-Miescher

**B.1.e** En milieu acide la réaction s'effectue de la même façon entre les deux substrats mais la cyclisation n'a pas lieu. Proposez une méthode pour réaliser la dernière étape de façon asymétrique.

**B.1.f** L'étape suivante est une protection de la fonction cétone non conjuguée en acétal cyclique **3**. Proposez des conditions opératoires permettant de réaliser cette protection. Donner le mécanisme.

A une solution de lithium (390 mg, 56,3 mmol) dans l'ammoniac liquide (400 mL) à -78 °C est ajoutée une solution d'énone **3** (5 g, 22,5 mmol) et de *t*-BuOH (3,96 mmol, 31,4 mmol) dans 40 mL d'éther anhydre. Après une heure de réaction à cette température la solution est portée à reflux et agitée durant 2 heures à cette température avant d'ajouter de l'isoprène pour que la couleur bleue de la solution disparaisse. Après évaporation du solvant on ajoute de l'éther anhydre puis du cyanoforniate de méthyle (3 mL, 32,8 mmol) à -78° C. Après agitation durant 1 h à cette température, lavages, évaporation et purification par chromatographie éclair, 4,5 g du composé **4** de formule brute C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> sont isolés.

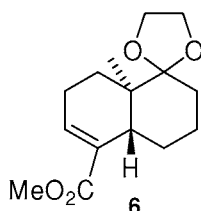
**B.1.g** En observant que la bande en IR à 1667 cm<sup>-1</sup> de **3** est déplacée à 1700 cm<sup>-1</sup> et qu'une nouvelle bande apparaît à 1745 cm<sup>-1</sup> donner la structure du composé **4** en justifiant ces observations.

**B.1.h** Justifier pour le composé **4** la présence en RMN <sup>1</sup>H d'un singulet intégrant pour 3 à 3,7 ppm et d'un doublet à 3,2 ppm intégrant pour 1. La constante de couplage de ce doublet est de 13,2 Hz. On observe de plus un effet nOe de ce proton avec le méthyl ponté. Qu'en conclut-on quand à la stéréochimie du produit **4** ?

**B.1.i** Dans quel type de réaction rencontre-t-on le couple métal/ $\text{NH}_3$  ? Après avoir expliqué la couleur bleue de la solution justifier le rôle du *t*-BuOH et de l'isoprène. Terminer en donnant le mécanisme de cette réaction.

**B.1.j** Donner le rendement de la réaction.

A une solution du composé **4** (15,5 mmol) dans le DME sont ajoutés 450 mg (18,7 mmol) de NaH puis 5,53 g de  $\text{PhNTf}_2$  (16,5 mmol) après 3 heures d'agitation à température ambiante. Après 2 nouvelles heures d'agitation le mélange est extrait à l'éther et lavé par une solution de chlorure d'ammonium avant de conduire à 6,29 g d'une huile incolore **5** après purification par chromatographie éclair. A une solution de cette huile dans le THF anhydre sont ajoutés 1,97 g de LiCl, 358 mg de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  puis 5 mL de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Le mélange est porté à 50 °C et agité 3 h à cette température. Après retour à température ambiante la phase organique est extraite à l'éther et lavée avec une solution de saumure possédant 10 % de KF. Après purification 3,61 g de composé **6** sont isolés purs.



**B.1.k** Donner et justifier la structure de l'intermédiaire formé avant ajout de  $\text{PhNTf}_2$ . Déterminer la formule semi-développée du groupement Tf et expliquer ses propriétés. En déduire la structure de **5**. Un quadruplet est observé en  $^{13}\text{C}$  RMN à 115 ppm. A quel carbone correspond-il et pourquoi ?

**B.1.l** A quelle type de réaction s'apparente la réaction de formation de **6** ? Donner le mécanisme.

**B.1.m** Décrire sous quelle forme (multiplicité, intégration et déplacement chimique) résonneront les protons du cycle dioxolane.

## 2. Synthèse de l'intermédiaire **12**

A une solution d'ester **6** (4,1 g) et de  $\text{MeNHOMe.HCl}$  (2,33 g) dans 100 mL de THF à -10 °C sont ajoutés 46,2 mL d'une solution 1 M de LiHMDS dans le THF. Après 15 min d'agitation à cette température le mélange est extrait par 50 mL d'éther éthylique et lavé avec une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Après purification 3,57 g de produit **7** sont isolés. A une solution de 470 mg de ce composé **7** dans le THF sont ajoutés 4,78 mL d'une solution 1 M dans le THF de  $\text{CH}_2\text{CHMgBr}$  à -20 °C. Le mélange est agité 2 h à température ambiante, extrait, lavé par  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et purifié pour conduire à 351 mg de composé **8** pur.

**B.2.a** Donner la structure du composé **7**. Comme se nomme la fonction formée dans ce composé ?

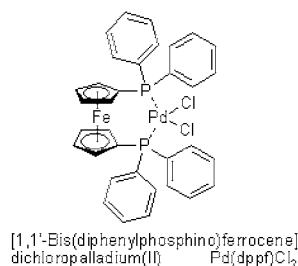
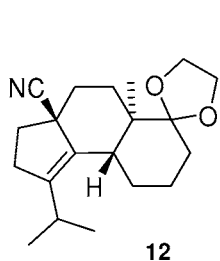
**B.2.b** Donner la structure du composé **8**. Donner la structure de l'intermédiaire réaction et en déduire l'utilisation du composé **7**. Justifier pourquoi cette réaction n'a pas été effectuée directement sur le composé **6**.

**B.2.c** Donner le rendement sur les deux étapes.

**B.2.d** Le composé **8** formé possède un  $m/z$  de 263,1 par spectrométrie de masse (mode d'ionisation Electrospray). Interpréter les pics observés à 285,0 et 301,1.

**B.2.e** En vous inspirant de la partie **A** proposez des conditions opératoires permettant d'obtenir le tricycle **5**, **6**, **6** d'un composé **9** de même masse que **8** dont vous donnerez la structure. Donner l'équation bilan. Quelles précautions doit-on respecter dans le choix du réactif et du solvant ?

A une solution du composé **9** dans le THF est ajoutée une solution de  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  dans le toluène à température ambiante. Après 2 h d'agitation à cette température un excès de triéthylamine et de chlorure de triméthylsilyle sont ajoutés et le mélange est agité 2 h 30 à température ambiante. Après extraction et lavage au bicarbonate de sodium la phase organique contenant le produit **10** est évaporée sous vide puis le composé **10** est séché et directement engagé dans la réaction suivante. Il est placé à  $-78^\circ\text{C}$  dans le THF puis un léger excès de *tert*-butanolate de potassium est ajouté. Après 20 min un excès de  $\text{PhNTf}_2$  est également ajouté et le mélange est agité 2 h à  $-78^\circ\text{C}$ . Après extraction, lavage et purification le composé **11** est isolé pur. A une solution de  $\text{ZnCl}_2$  anhydre dans le THF à  $0^\circ\text{C}$  est ajoutée le chlorure d'isopropylmagnésium. Après une heure d'agitation l'agitation est stoppée et un précipité se dépose. Cette solution est transférée par l'intermédiaire d'une canule dans un mélange séché de composé **11**,  $\text{LiCl}$  et  $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$  en quantité catalytique, chauffée à  $55^\circ\text{C}$  et agitée 24 h. Après extraction lavage et purification le composé **12** est obtenu pur.



**B.2.f** Donner les sites d'attaque possible d'un ion cyanure sur le composé **9**. Justifier son site préférentiel d'attaque et en déduire la structure du composé **10**.

**B.2.g** Par modélisation on peut montrer que l'hydrogène de fusion de la décaline est en position axiale. En déduire la position du méthyle de fusion. D'autre part cette réaction est connue pour placer le groupe cyano en pseudo-axial. En déduire une représentation spatiale de **10** et une explication sur la stéréosélectivité de l'attaque du cyanure.

**B.2.h** Justifier le rôle de la triéthylamine et expliquer pourquoi **10** n'est pas purifié par chromatographie éclair.

**B.2.i** Donner la structure de l'intermédiaire formé par action sur **10** du *t*-BuOK puis la structure du composé **11** formé. Justifier cette suite de réactions.

**B.2.j** Donner la structure de l'espèce réactive nucléophile dans la réaction de formation de **12**. Quel nom porte cette réaction de couplage ?

### 3. *Fin de la synthèse*

A une solution du composé **12** dans le dichlorométhane à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  est ajoutée une solution de DIBAL-H dans le toluène goutte à goutte. Après 30 min d'agitation à cette température une solution saturée de sels de Rochelle est ajoutée au mélange puis les composés organique sont extraits par le dichlorométhane, séchés, évaporés puis purifiés pour obtenir le composé **13** pur. En IR on observe une disparition de la bande à  $2230\text{ cm}^{-1}$  et l'apparition de bandes caractéristiques à  $2689$  et  $1721\text{ cm}^{-1}$ . Le composé **13** est placé dans un mélange *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O en présence de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> et NaClO<sub>2</sub>. Après 40 minutes d'agitation à température ambiante, lavage, extraction et évaporation sous vide le composé **14** est immédiatement engagé dans la réaction suivante. A une solution de ce composé dans le DMF sont ajoutés un excès d'iodure de méthyle et de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après 2 h d'agitation à température ambiante le composé **15** est extrait et purifié. Il est immédiatement placé dans le MeOH. Après ajout d'HCl aqueux et agitation du mélange pendant trois heures à température ambiante le composé **16** est formé de façon quantitative.

**B.3.a** Interpréter les bandes IR du passage **12-13** et en déduire la structure du composé **13**.

**B.3.b** Donner la structure développée du DIBAL-H et justifier l'emploi de ce réactif par rapport à LiAlH<sub>4</sub> ainsi que la température et le temps de réaction.

**B.3.c** Décrire les sels de Rochelle et leur rôle dans le processus d'extraction.

**B.3.d** Donner le nom et la propriété essentielle de NaClO<sub>2</sub> ? En déduire la structure du composé **14**.

**B.3.e** Quelles précautions doit-on prendre en utilisant l'iodure de méthyle ? Justifier l'emploi du solvant dans la réaction de formation de **15** et donner la structure de **15**. Nommer le type de réaction.

**B.3.f** Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **16** montre la présence d'un singulet intégrant pour 3 à 3,7 ppm par contre les signaux aux alentours de 4 ppm ont disparu. En déduire la structure de **16** et la réaction parasite éventuelle.

A une solution de composé **16** dans le THF est ajouté un excès de formiate de méthyle et de NaH. Après 6 h d'agitation à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  un intermédiaire **17** est formé qui présente en RMN <sup>1</sup>H un signal remarquable singulet à 7,1 ppm. Cet intermédiaire est juste extrait et mis à réagir en présence de *n*-PrSH dans le benzène en présence d'acide *para*-toluènesulfonique.H<sub>2</sub>O pour conduire au composé **18** isolé après purification. Ce composé possède toujours un proton très déblindé mais cette fois vers 7,5 ppm. Une solution de sulfure de méthoxyméthyle et de phényle est placée dans le THF à  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  et un

léger excès de *n*-BuLi est ajouté. Après une heure d'agitation à cette température cette solution est ajoutée au composé **18** et après 30 min d'agitation le composé intermédiaire **19** est extrait, lavé puis engagé dans la réaction suivante. Il est traité par un excès de HgCl<sub>2</sub> en solution dans une solution aqueuse d'HCl à 3%. Après 2 h de réaction à 80 °C le composé **20** de formule brute C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> est obtenu pur. Il est alors placé en présence de DBU pendant 90 min à 75 °C ce qui donne le composé **21** pur sans purification.

**B.3.g** Donner la structure du composé **17** formé et interpréter la présence de ce signal en RMN <sup>1</sup>H.

**B.3.h** En théorie HSAB à quel groupe font partie les thiols ? En déduire une réactivité sur une fonction du composé **17** puis donner la structure de **18**. Quelle ambiguïté reste-t-il à lever ?

**B.3.i** On ne note aucun couplage du proton à 7,5 ppm de **18** avec un autre proton dans le spectre 2D RMN NOESY. Interpréter cette observation et en déduire la structure complète de **18**.

**B.3.j** Justifier l'acidité d'un proton du sulfure de méthoxyméthyle et de phényle. Justifier le site d'attaque nucléophile. Donner ainsi la structure du composé instable **19**. Combien obtient-on de stéréo-isomères ?

**B.3.k** Quel est l'atome de la molécule **19** qui possède une forte affinité pour les ions mercuriques ? On assiste à la formation d'un cycle à 7. Donner la structure du produit **20** formé ainsi qu'un mécanisme probable de formation.

**B.3.l** Donner la structure du DBU et expliquer la formation de la méthyl scabronine G **21**.

**B.3.m** Proposer une méthode pour obtenir le produit naturel souhaité.