

Composés carbonylés (2) Composés carboxylés

Composés carbonylés : mobilité du H en α

En complément de la séance précédente

➤ Structure de l'ion énolate, formation quantitative des énolates

Le H porté par le carbone en α d'un C=O est mobile ($pK_A \approx 20$). La base conjuguée est appelée énolate (deux formules mésomères) et peut être formée quantitativement par réaction du composé carbonylé sur une base plus forte (LDA par exemple). On peut toutefois rencontrer des réactions utilisant des bases moins fortes (hydroxyde ou alcoolate).

➤ C-Alkylation

Par réaction d'un énolate sur un halogénoalcane (qui subit une substitution nucléophile) : création de liaison C-C.

➤ Aldolisation, cétoalisation, aldolisation croisée

Par réaction d'un énolate sur un aldéhyde ou une cétone (molécule dont est issu l'énolate ou autre molécule pour une réaction croisée) : addition nucléophile et création de liaison C-C.

➤ Crotonisation

Réaction d'élimination (déshydratation intramoléculaire) consécutive à une aldolisation et conduisant à une α -énone (conformément à la règle de Zaitsev, l'alcène obtenu est le plus stable avec des liaisons C=C et C=O conjuguées). On peut observer un mécanisme E1 ou E2 en milieu acide (déshydratation « classique » d'un alcool), on observe un mécanisme E1_{CB} (par base conjuguée) en milieu basique.

Composés carboxylés

➤ Mécanisme de l'estérification d'un alcool par un acide carboxylique

Réaction limitée (toutes les étapes sont réversibles), catalysée par un acide de Brønsted, par addition nucléophile de l'alcool (primaire ou secondaire) sur le carboxyle suivie d'une élimination d'eau (+ équilibres acido-basiques).

➤ Mécanisme de l'acylation des alcools - et, par analogie, des amines - par un chlorure d'acyle

Réaction totale par addition nucléophile puis élimination.

➤ Conditions opératoires et mécanismes d'hydrolyses des esters

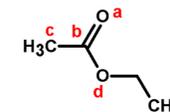
Hydrolyse en milieu acide limitée et inverse de la réaction d'estérification ; saponification, totale, en milieu basique.

➤ Réduction des dérivés d'acide

Un ester ou un chlorure d'acyle peut être réduit en alcool primaire par $LiAlH_4$.

① QCM 2011

1. Parmi les quatre propositions, quel est l'atome le plus nucléophile de l'éthanoate d'éthyle ?



2. Si on classe l'anhydride, l'ester et l'amide dérivés d'un même acide carboxylique par réactivité croissante vis-à-vis de l'eau en milieu acide, quel est le bon ordre ?

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| a. Anhydride, amide, ester | b. Ester, anhydride, amide |
| c. Amide, ester, anhydride | d. Anhydride, ester, amide |

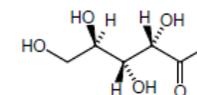
3. Parmi les types de protons (1H) suivants, lequel a le déplacement chimique le plus élevé en RMN 1H ?

- | | |
|---|----------------------------------|
| a. Proton attaché à un cycle benzénique | b. -COOH d'un acide carboxylique |
| c. -(C=O)-H d'un aldéhyde | d. C-OH d'un alcool |

② Synthèse de KILIANI-FISCHER 2011

Les différentes étapes de la synthèse de KILIANI-FISCHER sont les suivantes :

- Action du cyanure de sodium sur un sucre
- Hydrolyse en milieu acide
- Chauffage
- Réduction en présence de sodium amalgamé (alliage de mercure et de sodium).



Le sucre de départ est le D-arabinose, représenté ci-contre.

1. Donner la structure de LEWIS de l'ion cyanure CN^- . L'ion cyanure est-il une espèce nucléophile ou électrophile ? Justifier.

2. Donner la formule du produit **I** obtenu à l'issue de l'étape a).

3. Sachant que les nitriles donnent le même produit par hydrolyse acide que les amides ou esters analogues, donner la formule du produit obtenu **J** à l'issue de l'étape b). Par analogie avec le cas des amides et des esters, proposer un mécanisme pour cette réaction. Quel composé intermédiaire instable dans ces conditions d'hydrolyse obtient-on ?

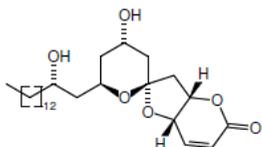
4. À l'issue de l'étape c), on obtient une lactone **K** (dérivé cyclique d'acide, à 6 chaînons, dans le cas présent). Proposer un mécanisme de formation de **K**. De quelle réaction s'agit-il ?

5. L'étape d) consiste en la réduction de **K** en aldéhyde. Donner la formule du produit **L** obtenu à l'issue de la synthèse de KILIANI-FISCHER. Combien de diastéréoisomères obtient-on ? Les représenter.

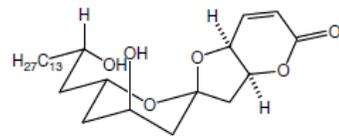
③ Synthèse partielle d'un produit antitumoral 2011

L'objet de ce problème est un agent antitumoral baptisé EBC-23, isolé en 2007 par P. W. REDELL et coll. du fruit de *Cinnanomum Laubatii*, un arbre d'une forêt tropicale australienne. La molécule, représentée figure 2 dans sa conformation présumée la plus stable, comporte un squelette spirocétalique complexe et un cycle lactonique insaturé à six chaînons.

Nous nous proposons d'en étudier la synthèse parue très récemment dans la revue *Angewandte Chemie, International Edition in english* (publication sur internet le 8 février 2011 !) et proposée par l'équipe de H. YAMAMOTO et coll., de l'Université de Chicago, USA. (...) Nous analyserons une des étapes-clé de la synthèse, une aldolisation croisée, enfin nous verrons comment s'achève la synthèse.



EBC-23



conformation privilégiée de EBC-23

FIGURE 2 - Structure de l'EBC-23 et représentation dans sa conformation la plus stable

1. Réaction d'aldolisation croisée

Les réactions d'aldolisation permettent de construire des structures complexes et on sait actuellement maîtriser de manière presque parfaite la sélectivité de ces transformations, tant sur le plan de la régio- que de l'énantio- et de la diastéréosélectivité. La synthèse de l'EBC-23 fait appel à plusieurs réactions de ce type et nous allons nous pencher sur l'une d'elles, une réaction d'**aldolisation croisée** entre l'aldéhyde **4** et la cétone **5** pour conduire à la formation des aldols **14** et **15**.

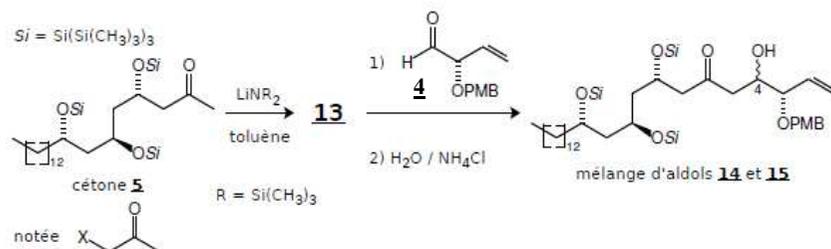


FIGURE 7 - Aldolisation croisée

Le protocole retenu par les auteurs consiste :

- dans un premier temps, à traiter la cétone **5** par une base forte ($\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$, notée LiNR_2 sur la figure, ou LiHMDS plus loin dans le texte, de force comparable au diisopropylamide de lithium mais encore plus encombrée) à basse température ($\theta = -78^\circ\text{C}$), dans un mélange de toluène et de N,N-diméthylméthanamide (DMF) ;
- dans un deuxième temps, à ajouter au produit obtenu l'aldéhyde **4**, en solution dans le toluène, toujours à basse température ;
- à hydrolyser le milieu réactionnel par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Il se forme ainsi un mélange quasi équimolaire de deux stéréoisomères représentés sur la figure 7 (le trait en zig-zag sur l'atome de carbone 4-C signifie que la configuration de celui-ci n'est pas précisée).

Le DMF est introduit en très faible quantité (5 % de la quantité de toluène) pour augmenter la solubilité des réactifs car sa présence est préjudiciable au rendement.

1. Quel est le produit obtenu lorsque l'on chauffe à reflux une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium contenant du 2-méthylpropanal ? La transformation est-elle thermodynamiquement favorable ? Quel est l'ordre de grandeur du rendement (10 %, 50 %, 80 %) ?
2. Proposer un mécanisme pour la transformation. Quel est le rôle des ions hydroxyde ?
3. Que se passe-t-il si l'on remplace le 2-méthylpropanal par de la propanone ? Justifier la réponse.
4. On chauffe à reflux une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, de propanone et de 2-méthylpropanal. Peut-on espérer obtenir un produit d'aldolisation croisée ? Pourquoi ? Donner un exemple précis de situation où l'aldolisation croisée donnerait un bon rendement dans les conditions utilisées habituellement.

Revenons à la préparation des aldols **14** et **15**. Au vu de ce qui précède, une aldolisation croisée où « on laisserait le système vivre sa vie » n'est pas envisageable.

5. Sous contrôle cinétique de l'évolution du système, quelle est l'espèce **13** obtenue une fois mélangés la base forte (notée $(\text{Li}^+, \text{R}_2\text{N}^-)$) et la cétone en proportions stoechiométriques ?

Justifier simplement sa formation préférentielle. On pourra utiliser des notations simplifiées, suggérées sur la figure 7.

6. Écrire le mécanisme de la réaction entre l'espèce **13** et l'aldéhyde **4**.
7. Expliquer pourquoi on obtient deux composés. Quelle est la relation de stéréoisométrie qui les lie ? Leurs proportions relatives étaient-elles prévisibles ? Justifier la réponse.

Le milieu étant peu dissociant (très riche en toluène), on peut considérer que les ions sont associés sous forme de paires d'ions intimes et on prendra l'approximation limite mais raisonnable qu'une paire d'ions $(\text{RO}^-, \text{Li}^+)$ peut, compte tenu de la très grande oxophilie du cation lithium, s'écrire sous la forme d'une espèce quasi moléculaire RO-Li .

8. Proposer alors un état de transition cyclique pour la deuxième étape de la réaction d'aldolisation faisant intervenir **13** et l'aldéhyde **4** (voir question 2). Représenter clairement la (les) conformation(s) la (les) plus stable(s) pour cet (ces) état(s) de transition et justifier la formation des deux aldols stéréoisomères obtenus **14** et **15**.

2. Fin de la synthèse

Le mélange des deux aldols est dissous dans du THF et une solution de la base forte LiHMDS précédemment rencontrée est ajoutée (1,1 équivalent molaire) à basse température. Après agitation pendant trente minutes, du chlorure de propényle **16** pur (1,5 équivalent molaire, figure 8) est ajouté. Après agitation pendant trente minutes à basse température, le milieu est ramené à température ambiante et tous les produits volatils sont éliminés sous pression réduite. On obtient ainsi le précurseur **3** sous forme d'un mélange de stéréoisomères au niveau de l'atome de carbone 4-C.

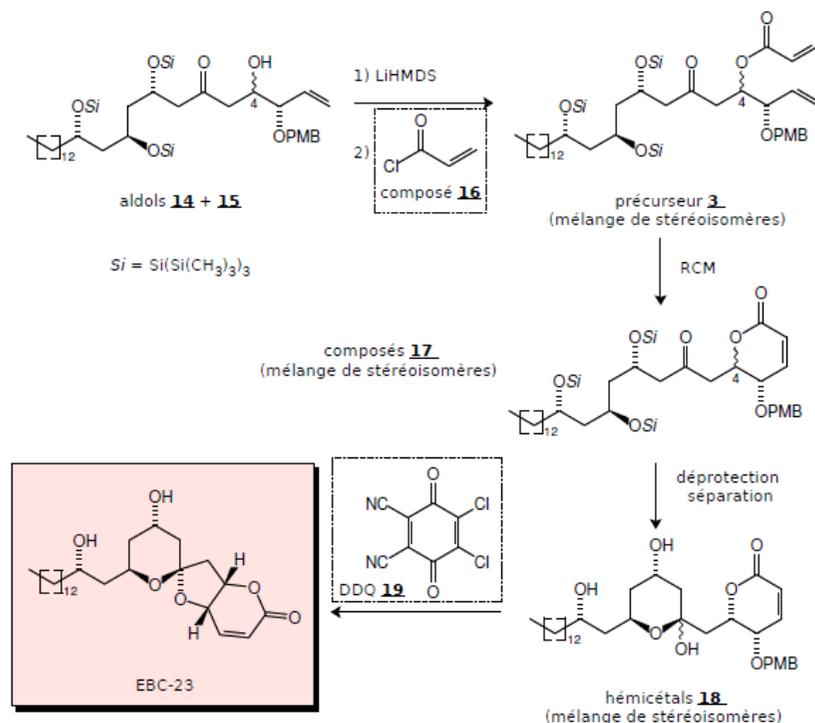


FIGURE 8 - Fin de la synthèse

1. Proposer un mécanisme pour la formation de l'un des stéréoisomères de configuration obtenus. L'aldol **14** ou **15** sera noté ROH.

Une série de transformations non étudiée (métathèse cyclisante (RCM) et déprotection des groupes hydroxyle protégés sous forme OSi) permet d'obtenir, après séparation partielle, le mélange d'hémicétals **18** ne différant que par la configuration de l'atome portant le groupe hydroxyle libre, avec un rendement de 32 %. Le traitement du mélange **18** par la DDQ **19**, dans un mélange biphasique dichlorométhane / eau, permet de réaliser la déprotection du dernier groupe hydroxyle protégé (ROPMB → ROH). Il se forme alors *in situ*, **en milieu acide**, la molécule-cible (l'EBC-23) avec un rendement de 72 % pour cette dernière étape.

2. Proposer un mécanisme de formation de la molécule EBC-23 en justifiant la réponse.

© Synthèse de pyréthrinoïdes 2010

Le pyrèthre de Dalmatie (*Tanacetum cinerariifolium*) est une plante herbacée vivace de la famille des *Asteraceae*, cultivée pour ses fleurs dont on tire une poudre insecticide. Originaires du sud-est de l'Europe (Croatie, Monténégro, Albanie), elle a été largement répandue par la culture, notamment en Europe (Italie, Espagne), au Japon, en Afrique du Nord, au Kenya ou au Rwanda.

La plante a une certaine importance économique comme source d'insecticide naturel. Les fleurs sont pulvérisées et on en extrait les composants actifs, un groupe d'esters appelés **pyréthrines**, de formule C₂₁H₂₈O₃ ou C₂₂H₂₈O₅ contenus dans divers tissus mais principalement dans les capitules, qui sont vendus sous forme d'oléorésines [figure 8]. L'application se fait sous forme de suspension dans l'eau ou dans l'huile, ou sous forme de poudre.

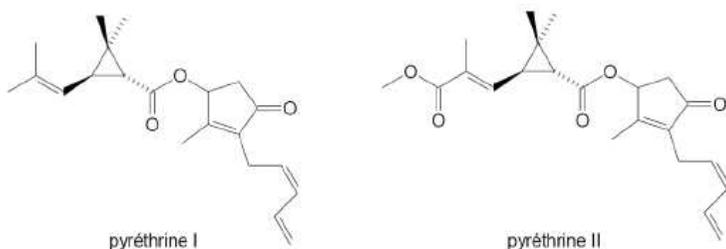
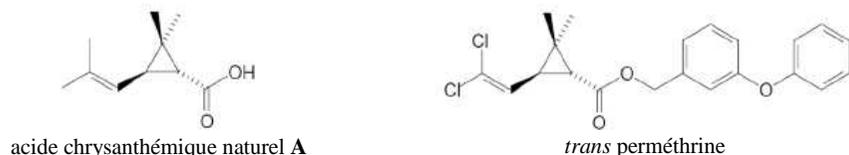


FIGURE 8 - Structures des pyréthrines I et II

Les pyréthrines attaquent le système nerveux de tous les insectes et inhibent les moustiques femelles en les empêchant de piquer. À dose inférieure au seuil fatal aux insectes, elles ont toujours un effet répulsif. Elles sont actives contre les poissons, mais bien moins toxiques pour les mammifères et les oiseaux que beaucoup d'insecticides de synthèse, et ne sont pas persistantes car elles sont bio- et photodégradables. On considère que ce sont des insecticides parmi les plus sûrs pour un usage dans le domaine alimentaire. Ces substances ont une importance en toxicologie du fait qu'elles provoquent chez les êtres vivants qui les ingèrent une inhibition de la repolarisation du canal sodique.

(repris de Wikipedia)

Dans ce problème, nous allons notamment nous intéresser à la synthèse de quelques analogues de ces molécules naturelles, les pyréthrinoïdes. Ils dérivent tous structurellement de l'acide chrysanthémique **A** dont la structure est indiquée figure 9. L'élaboration du cycle à trois chaînons n'est pas immédiate et nous en envisagerons plusieurs méthodes de synthèse.



acide chrysanthémique naturel **A**
FIGURE 9 - Structure de l'acide chrysanthémique et de la perméthrine

1. Préliminaires

Une masse $m = 200$ g d'acide chrysanthémique racémique est dissoute dans 750 mL de méthanol H₃COH contenant 20 mL d'acide sulfurique concentré. Après chauffage à reflux et traitement du brut réactionnel, une distillation fractionnée conduit à un premier lot de produit attendu noté **1**, de formule C₁₁H₁₈O₂, puis à un mélange du produit **1** et d'un composé minoritaire **2** de formule C₁₂H₂₂O₃.

1. Quelle est la structure du composé **1**? Écrire l'équation ajustée de la réaction de formation correspondante. On notera RCOOH l'acide chrysanthémique.

2. La masse volumique ρ du méthanol vaut, à 298 K : $\rho = 0,79 \cdot 10^3$ kg.m⁻³. Calculer les quantités de matière de réactifs apportées (méthanol et acide chrysanthémique) et commenter le rapport de ces valeurs.

3. Quel est le rôle de l'acide sulfurique ?

4. Écrire le mécanisme de la transformation. On notera RCOOH l'acide chrysanthémique.

Le spectre de RMN du composé **1**, enregistré en solution dans CDCl₃ à la fréquence de 90 MHz (on est en 1970 !), est détaillé dans le tableau 3 [PATTENDEN et coll., *J. Chem. Soc.* **1970**, 1076].

TABLE 3 - Spectre de RMN du composé **1**

Index	déplacement chimique δ / ppm	multiplicité	intégration	constantes de couplage J / Hz
1	4,84	doublet élargi	1	7,0
2	3,60	singulet	3	
3	2,02	doublet de d.	1	7,0 ; 6,0
4	1,70	singulet élargi	6	
5	1,35	doublet	1	6,0
6	1,24	singulet	3	
7	1,11	singulet	3	

5. Attribuer au mieux les signaux aux noyaux qui en sont responsables et justifier la multiplicité des massifs. On raisonnera en premier sur la multiplicité des signaux plus que sur la valeur des déplacements chimiques, très affectés par la présence du cycle à trois chaînons.

6. Proposer une structure pour le composé **2** sachant que sur son spectre de RMN on observe un singulet supplémentaire à $\delta = 3,14$ ppm, d'intégration 3H et que le signal 1 a disparu au profit de multiplets beaucoup moins déblindés.

7. Proposer un mécanisme expliquant la formation du composé **2** à partir du composé **1** dans les conditions de travail. On raisonnera par analogie avec une transformation bien connue.

Une meilleure méthode pour transformer l'acide chrysanthémique énantiomériquement pur **A** en composé **1** consiste à le traiter par une solution étherée de diazométhane H₂CN₂ (l'enchaînement des atomes est respecté dans cette écriture). Le rendement de la transformation est alors de 90 % [PATTENDEN et coll.].

8. Proposer au moins une formule de LEWIS pour le diazométhane.

9. La première étape de la transformation est une réaction acidobasique. Écrire cette étape en détaillant les structures de LEWIS des espèces obtenues. On notera RCOOH l'acide chrysanthémique.

10. Quelle est le mécanisme de la seconde étape permettant d'obtenir le composé **1**? Justifier la réponse.

11. Quelle est la force motrice de la transformation ?

L'oxydation ménagée du composé **1** selon le protocole de LEMIEUX-JOHNSON conduit à la formation du composé **3** dont la structure est représentée figure 10.

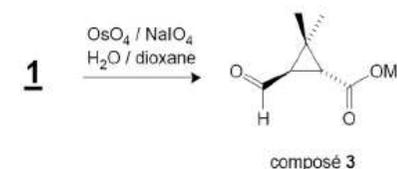


FIGURE 10 - Structure du composé **3**

12. Proposer une méthode plus classique permettant d'obtenir le composé **3**, en détaillant les réactifs utilisés et les conditions expérimentales mises en œuvre.

2. Synthèse de l'acide chrysanthémique

Cette synthèse est proposée par J. B. BABLER et A. J. TORTORELLO [*J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 885]. Le produit de départ est le 3-méthylbut-2-én-1-ol **6**, commercial mais aussi aisément accessible à partir du 2-méthylbut-3-én-2-ol **4**. On se propose, dans un premier temps, d'étudier le passage de **4** à **6** [figure 11]. La première étape de cette transformation consiste à traiter l'alcool **4**, en solution dans l'acide acétique (éthanoïque), par de l'anhydride acétique en excès et de l'acide 4-méthylbenzènesulfonique (APTS) noté usuellement TsOH. Il se forme l'ester acétique **5** de l'alcool **6**.

1. La première étape de ce processus [figure 11] fait intervenir une isomérisation de l'alcool **4** en l'alcool **6**, ne faisant intervenir que l'acide TsOH par ses propriétés acides. Proposer un mécanisme pour cette isomérisation.

En pratique [NAKADA et coll., *Bull. Soc. Chem. Japan* **1979**, *52*, 1511], à l'issue de la transformation (dont la durée est de 15 minutes à température ambiante, une fois réalisé l'ajout goutte à goutte de la solution d'alcool **4** à la solution d'anhydride acétique et d'APTS dans l'acide acétique), on verse le milieu réactionnel dans de l'eau glacée. Une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium est ajoutée jusqu'à neutralisation, puis le contenu de la phase aqueuse est extrait par de l'éthoxyéthane (éther diéthylique). La phase organique est lavée successivement par une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium, puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est enfin séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis le solvant est éliminé et le résidu distillé pour donner une masse $m = 79$ g de composé **5**, qui se révèle être l'ester acétique **5** de l'alcool **6**.

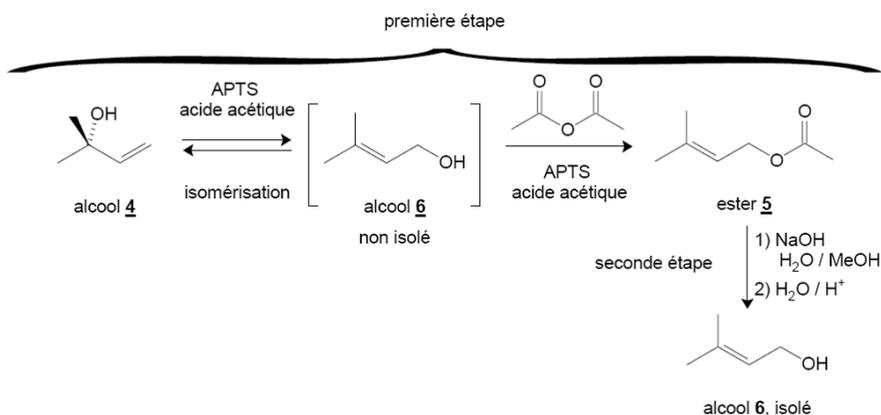


FIGURE 11 - Préparation de l'alcool **6** via isomérisation *in situ* de l'alcool **4** et formation de l'ester **5**

- Dans le milieu réactionnel, quel est de l'anhydride acétique ou de l'acide acétique, le composé le plus électrophile ? Justifier la réponse.
- Proposer un mécanisme de formation de l'ester **5**, mettant en évidence un rôle catalytique pour l'APTS, sachant que la transformation a lieu ici à température ambiante (comparer avec les conditions de formation du composé **2**).
- Des deux alcools **4** et **6**, quel est le plus nucléophile ? Proposer une interprétation.
- Expliquer alors pourquoi l'isomérisation a lieu dans le sens **4** vers **6** et pas dans le sens inverse.

Le passage de l'ester **5** à l'alcool **6** se réalise par chauffage d'une solution hydrométhanolique de l'ester **5** et d'hydroxyde de sodium, suivie d'acidification et d'extraction du contenu de la phase aqueuse. Après distillation on isole l'alcool **6** avec un rendement de 70 %.

- Quel est le nom de la transformation réalisée ?
- Quel en est l'avantage sur l'hydrolyse acido-catalysée ?
- Proposer un mécanisme pour la transformation réalisée.

9. L'alcool **4** peut lui-même être élaboré à partir de propanone et de bromoéthène. Quel réactif intermédiaire **X** faut-il préparer pour réaliser cette synthèse ? Décrire sa préparation : dispositif expérimental, réactif annexe, solvant, précautions à prendre. Un schéma annoté sera apprécié.

10. Proposer un mécanisme schématisé pour la réaction entre **X** et la propanone, permettant l'élaboration du squelette de l'alcool **4**.

11. Une hydrolyse est nécessaire à la fin de cette étape. Entre une solution aqueuse d'acide sulfurique de concentration voisine de 2 mol.L^{-1} et une solution saturée de chlorure d'ammonium, quel choix faut-il faire ? Justifier la réponse. On rappelle que l'acide sulfurique peut être considéré comme un diacide fort et que le pK_A du couple $\text{NH}_4^+(\text{aq}) / \text{NH}_3(\text{aq})$ est voisin de 9.

Le schéma général de la synthèse est présenté figure 12. Elle conduit à l'acide chrysanthémique racémique. L'alcool **6** est transformé en deux étapes (transposition de JOHNSON-CLAISEN, époxydation par l'acide 3-chloroperoxybenzènesulfonique - souvent noté m-CPBA comme *meta*-chloroperoxybenzoïque acid) en l'époxyde **8**.

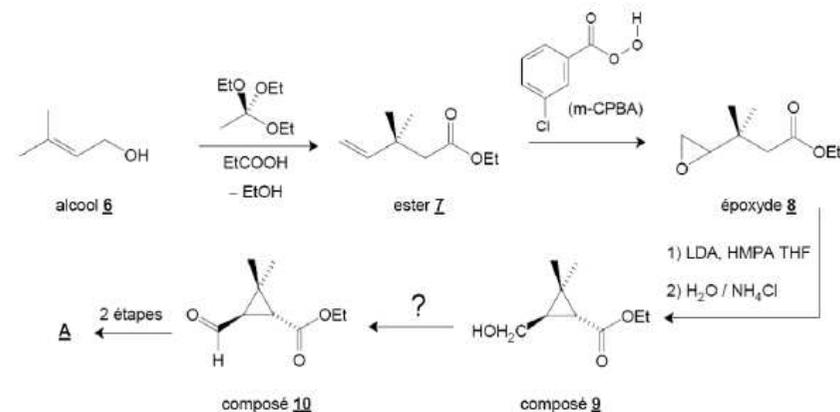


FIGURE 12 - Schéma synoptique d'une synthèse de l'acide chrysanthémique.

12. Compte tenu de la nature des réactifs mis en jeu dans l'étape de formation de l'époxyde **8**, montrer que ce dernier est obtenu sous forme racémique.

En solution dans l'hexaméthylphosphotriamide (hmpa), l'époxyde **8** est traité par une solution de diisopropylamide de lithium (LDA) dans le THF. Après hydrolyse par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, le composé **9** est isolé avec un rendement de 40 %.

13. Le diisopropylamide de lithium est une base très forte, le pK_A du couple dans laquelle elle est engagée étant d'environ 33. Quels sont les avantages du LDA sur l'amidure de lithium ?

14. Quelle a été l'action du LDA sur la molécule **8** ? Justifier la régiosélectivité de cette étape, par analogie avec une situation connue dans la chimie des composés carbonyles.

15. Indiquer quels atomes de carbone de la molécule **8** ont joué respectivement un rôle nucléophile et un rôle électrophile dans la transformation de **8** en **9**.

16. Achever le mécanisme de la transformation en indiquant la structure du produit formé.

17. Proposer une interprétation de la diastéréosélectivité de la transformation (il ne se forme, expérimentalement, que le cyclopropane *trans*-disubstitué).

18. Quel facteur peut expliquer la régiosélectivité de la transformation ?

19. Comment est-il possible de passer du composé **9** à l'aldéhyde correspondant **10** ? Quelles sont les précautions à prendre pour éviter l'oxydation en acide carboxylique ? Justifier la réponse.

L'aldéhyde **10** est transformé en chrysanthémate d'éthyle par une réaction de Wittig, mais ceci est une autre histoire...

3. Synthèse de l'acide *cis*-chrysanthémique

Cette synthèse est proposée par Alain KRIEF et coll. [*Tetrahedron Letters*, **1988**, 6157]. Elle met en jeu, comme étape clé, une fragmentation de GROB et utilise comme produit de départ la 2,2,5,5-tétraméthylcyclohexane-1,3-dione **11**, aisément préparée à partir d'un produit commercial et peu coûteux, la dimédone. On remarquera, comme le montre la figure 13, que le composé **11** est un isomère de l'acide chrysanthémique et que son squelette est très voisin de celui de la molécule cible. Enfin, même si l'acide *cis*-chrysanthémique ne présente pas un fragment structural contenu dans les pesticides biologiquement actifs, il peut être aisément isomérisé en son isomère *trans*.

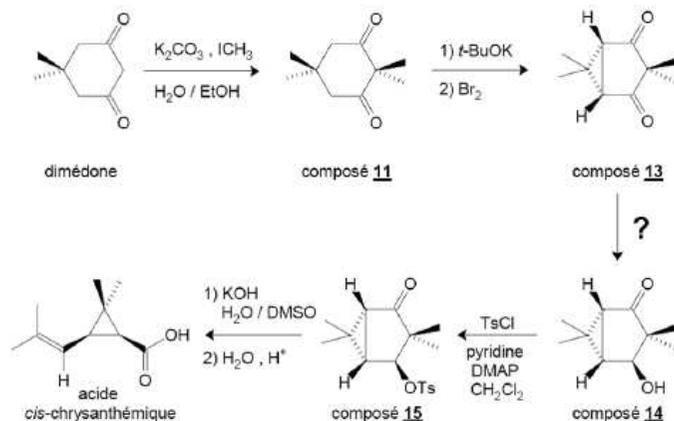


FIGURE 13 - Schéma synoptique d'une synthèse de l'acide *cis*-chrysanthémique

Dans un mélange eau-éthanol on dissout de la dimédone, quatre équivalents molaires de carbonate de potassium K_2CO_3 et 2,5 équivalents molaires d'iodométhane. Le milieu réactionnel est ensuite porté pendant quatre heures à une température de 70 °C. Après traitement, on isole le composé **11** avec un rendement de 63 %.

1. La dimédone possède plusieurs sites acides. Seul l'un d'entre eux peut être déprotoné par les ions carbonate, engagés dans le couple HCO_3^- / CO_3^{2-} de pK_A voisin de 11. Indiquer lequel et justifier la réponse. On s'intéressera à la stabilité des bases conjuguées correspondantes.

2. Quel est le mécanisme de formation du produit d'alkylation ? Justifier la réponse.

3. Quels sous-produits pourrait-on observer ?

La seconde étape conduisant au composé **13** s'effectue par la séquence suivante : traitement du composé **11** par 2,2 équivalents de *tert*-butanolate de potassium (2-méthyl-2-propanolate de potassium) en solution dans le THF, suivi de l'action de 1,6 équivalent molaire de dibrome en solution dans le pentane. Après une heure d'agitation à la température de 40 °C, le brut réactionnel est traité et on isole après traitement et purification le composé **13** avec un rendement de 67 %.

4. Les ions *tert*-butanolate sont fortement basiques (le pK_A du couple *t*-BuOH / *t*-BuO⁻ est nettement supérieur à 20 dans le THF). Donner la structure de l'espèce obtenue dans la première étape puis, par analogie avec la formation du composé **11**, indiquer la structure du composé intermédiaire **12**, non isolé, de formule $C_{10}H_{15}O_2Br$, formé par réaction entre cette espèce et le dibrome.

5. Dans le milieu réactionnel, en deux étapes élémentaires, le composé intermédiaire **12** évolue pour donner le composé **13**. Proposer un mécanisme pour cette évolution.

6. Représenter dans l'espace la molécule **13**. Est-elle chirale ? Le produit **13** synthétisé est-il optiquement actif ? Justifier les réponses.

7. Indiquer un réactif permettant de transformer la dicétone **13** en composé **14**, sans se préoccuper de la stéréochimie ni de l'éventuelle formation de produits secondaires. Précisez les conditions expérimentales.

8. Le produit **14** semble-t-il le plus facile (du point de vue stéréochimique) à obtenir par action de ce type de réactif ? Justifier la réponse.

En pratique, après une multitude d'essais, les auteurs ont trouvé une combinaison de réactifs permettant d'obtenir le composé **14** avec un rendement de 85 % et une diastéréosélectivité supérieure à 98 %. Le composé **14** est traité par du chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle (noté TsCl) en présence de pyridine et de 4-*N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) en solution dans le dichlorométhane. Il se forme le tosylate ROTs **15** sous forme d'un solide cristallisé, avec un rendement de 93 %.

En solution dans un mélange eau-diméthylsulfoxyde, le composé **15** est traité par six équivalents molaires d'hydroxyde de potassium KOH pendant 4 heures à la température de 70 °C. Après acidification, traitement et purification, l'acide *cis*-chrysanthémique **16** est obtenu avec un rendement de 82 %.

9. Quel est le site d'attaque de l'ion hydroxyde sur la molécule **15** ? Schématiser l'intermédiaire réactionnel obtenu, en précisant la stéréochimie de celui-ci et la face attaquée par l'ion hydroxyde.

10. Représenter alors les déplacements d'électrons conduisant à la formation de l'ion *cis*-chrysanthémate (fragmentation de GROB).

11. La fragmentation de GROB nécessite un certain positionnement des liaisons pour pouvoir se réaliser (c'est pourquoi les auteurs devaient former l'isomère **14** indiqué et non son stéréoisomère). Quelle transformation requiert le même type d'organisation tridimensionnelle des liaisons ?

12. Quelle est l'étape de la synthèse qui a permis d'obtenir la géométrie moléculaire conduisant à la formation de l'acide *cis*-chrysanthémique ? Justifier la réponse.

13. L'acide *cis*-chrysanthémique formé est-il optiquement actif ? Justifier la réponse.

⑤ Synthèse totale du coraxeniolide A (extraits) 2008

Le schéma synoptique de la synthèse du coraxeniolide A est proposé sur la figure 10. Toutes les étapes n'en seront pas étudiées, par manque de temps, sniff... dommage, car nous disposons des compétences pour comprendre pratiquement toutes les transformations.

1. Préparation de la dicétone **7**

La première grande étape consiste en la préparation de la dicétone **7**. Celle-ci est obtenue par mise en contact de la tricétone **6** avec de la (*S*)-proline (figure 4), selon le protocole de Z. G. HAJOS et D. R. PARISH (*Organic Syntheses, Coll. Vol. 7*, p.363 (**1990**)). Il s'agit d'une aldolisation croisée intramoléculaire, à la fois très fortement énantiosélective et très fortement diastéréosélective.

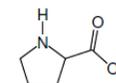


FIG. 4 - Formule semi-développée plane de la (*S*)-proline

1. Sur l'exemple de l'aldolisation du 2-méthylpropanal, rappeler les conditions opératoires, la nature du produit obtenu et le mécanisme de l'aldolisation.

2. Quel est le rôle de la proline dans la transformation effectuée sur la tricétone **6** ? On ne discutera pas des aspects stéréochimiques.

3. A priori, l'aldolisation intramoléculaire de la tricétone **6** aurait pu conduire à plusieurs aldols. Interpréter la régiosélectivité de la transformation.

4. Quel produit obtient-on en remplaçant la (*S*)-proline par la (*R*)-proline ?

La préparation de la tricétone est effectuée en mélangeant de la 2-méthylcyclopentane-1,3-dione **5** avec de la but-3-én-2-one (1,7 équivalent molaire), en solution aqueuse, en présence d'acide acétique comme catalyseur (3,0 mL par mole de dione **5**). La transformation est totale en une à deux heures, à la température de 70 °C.

5. Le spectre de RMN du noyau d'hydrogène du composé **5**, enregistré en solution dans le DMSO- d_6 à la fréquence de 300 MHz, fait apparaître trois signaux : deux singulets fins d'intégration 3H et 4H, respectivement à $\delta = 1,51$ ppm et $\delta = 2,39$ ppm, et un singulet très élargi à $\delta = 11,5$ ppm, d'intégration

1H. Ce résultat est-il compatible avec la formule développée plane de la dicétone **5**? Quels sont les signaux attendus (en termes de multiplicité et d'intégration)?

6. Montrer que ce spectre est compatible avec la formation totale d'un énol conjugué dont la structure sera représentée.

7. Expliquer comment l'acide acétique permet d'augmenter le caractère électrophile de la but-3-én-2-one.

8. À l'aide de toutes les informations disponibles, proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation du composé **6**.

9. Proposer une interprétation très simple de la régiosélectivité de la transformation, du point de vue de la but-3-én-2-one.

2. Obtention du squelette bicyclique du coraxeniolide A

Il s'agit, pour achever la synthèse, de construire le cycle oxygéné à six chaînons condensé sur le cycle à neuf chaînons précédemment obtenu. La formation du composé **14** n'est pas étudiée, il s'agit de l'addition 1,4 d'un équivalent synthétique de l'énolate de l'acétate d'éthyle sur une α -énone, analogue à la première étape de la synthèse.

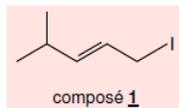
L'obtention du composé **15** commence par l'action du 2,2-diméthylpropan-1-olate de sodium (1,8 équivalent molaire) sur le composé **14**, en solution dans le THF, à la température de -60°C . Il se forme un mono-anion à la solution duquel est ajoutée un excès d'une solution de méthanal dans le THF. Après agitation pendant 10 heures à la température de -60°C , une hydrolyse est réalisée. Après traitement du milieu réactionnel, le composé bicyclique **15** est isolé.

1. Quels sont les sites possibles de réaction du 2,2-diméthylpropan-1-olate de sodium sur le composé **14**? Compte tenu de la structure de la molécule **15**, indiquer le site réactionnel majoritaire.

2. Schématiser le mécanisme d'action du méthanal sur le composé obtenu dans l'étape qui précède. On pourra utiliser des notations simplifiées, ne faisant apparaître que les sites réactionnels des molécules.

3. Achever le mécanisme de formation du composé **15**, sans discuter de la stéréochimie de celle-ci.

Le passage du composé **15** au composé **2** est une réaction de Wittig. Elle n'est pas abordée dans le cadre de ce problème. Enfin, la chaîne latérale du coraxeniolide A est installée par une réaction d'alkylation mettant en jeu les deux composés **1** (ci-contre) et **2**.



Malheureusement, elle conduit à un mélange de coraxeniolide A et de son diastéréoisomère sur l'atome de carbone asymétrique nouvellement créé, dans le rapport 1/6 défavorable à la cible recherchée. Heureusement, le traitement par la base P2-Et permet l'isomérisation entre le coraxeniolide A et son diastéréoisomère.

4. Expliquer, cerise sur le gâteau, comment le traitement du mélange par une base comme P2-Et (agitation pendant 22 heures à température ambiante) permet l'isomérisation entre le coraxeniolide A et son diastéréoisomère.

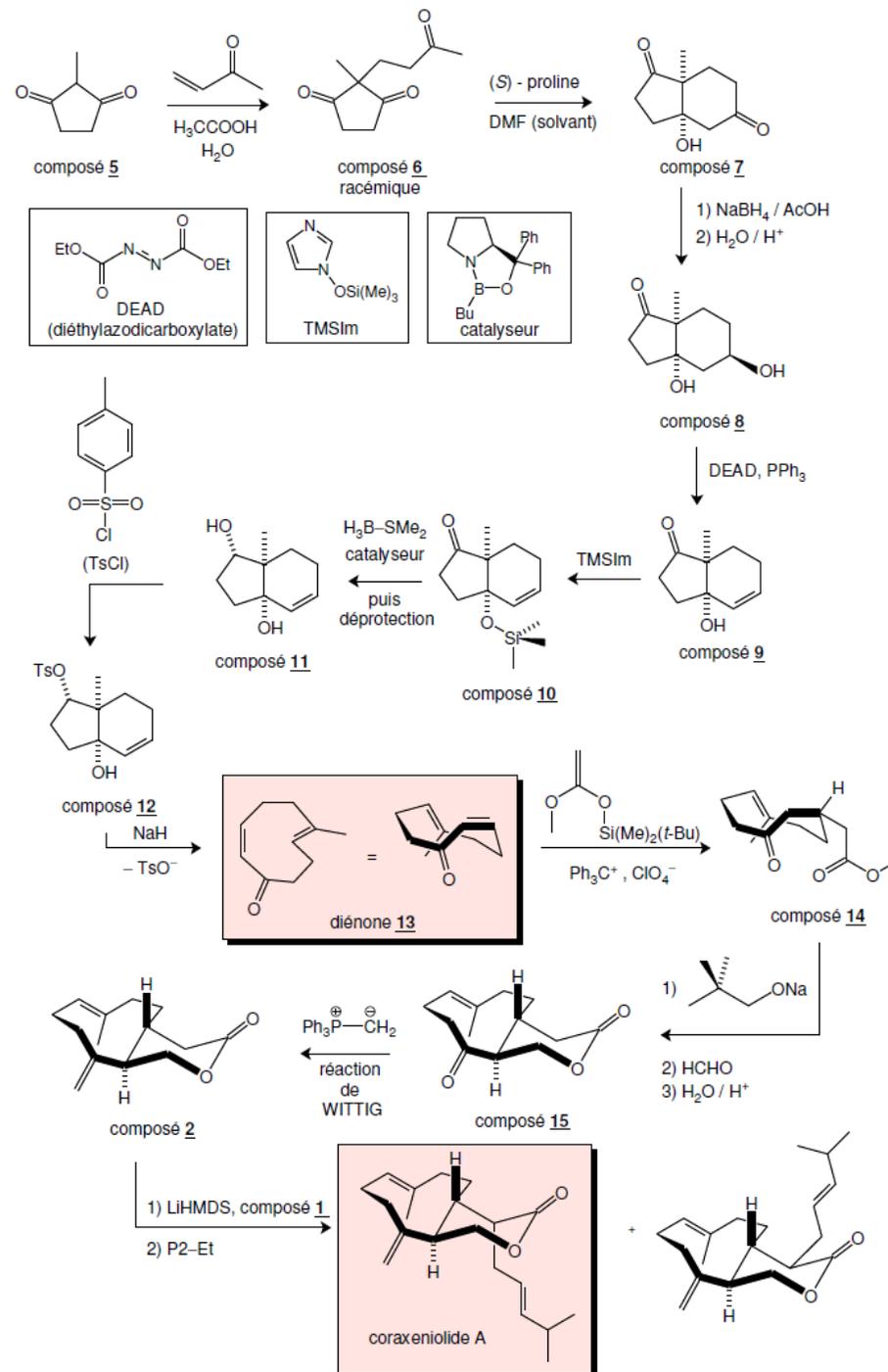


FIGURE 10 - Schéma synoptique de la synthèse du coraxeniolide A