DS n°6
CHIMIE ORGANIQUE

Problème n°1 : Synthèse de la (+)-lupinine et du (–)-épiquinamide (CCINP PC 2018)

Pour l'écriture des mécanismes, chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules lui permettant de se concentrer uniquement sur les groupes caractéristiques concernés.

Présentation générale

La (+)-lupinine et le (–)-épiquinamide sont deux alcaloïdes quinolizidiniques (**figure 1**). La (+)-lupinine est présente dans les plantes de la famille des Fabacées comme le lupin. Le (–)-épiquinamide quant à lui est extrait de la peau de *Epipedobates tricolor*, petite grenouille de la forêt amazonienne. C'est un antagoniste des récepteurs nicotiniques.

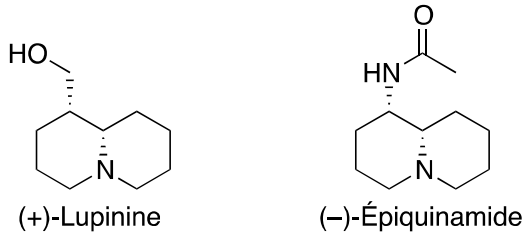


Figure 1

Une synthèse asymétrique de ces deux alcaloïdes impliquant des réactions d'hydroformylation a récemment été décrite conjointement par les groupes de Bernhard Breit et André Mann (*Organic Letters* **2010**, *12* (3), 528–531).

Partie I - Synthèse de la (+)-lupinine

La synthèse de la (+)-lupinine débute par la préparation d'une oxazolidinone **6** obtenue à partir du (+)phénylalaninol selon la séquence réactionnelle suivante (**schéma 1**) :

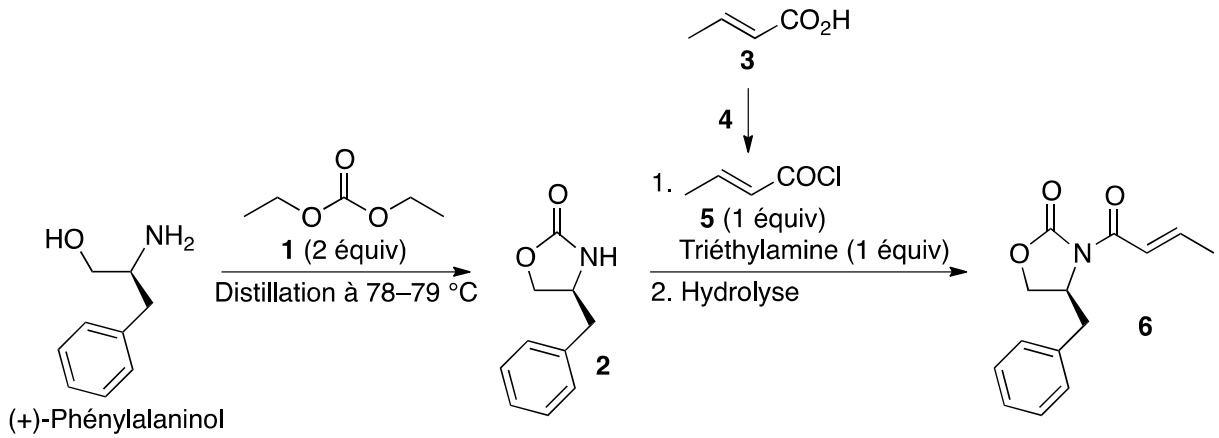


Schéma 1

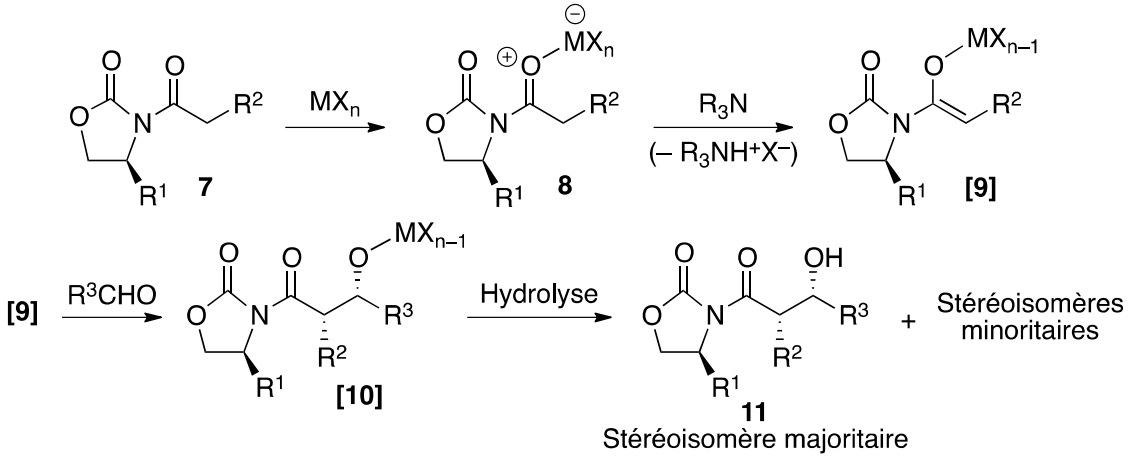
Q26. Donner la configuration absolue du carbone asymétrique du (+)-phénylalaninol. Justifier la réponse.

Q27. Le composé **2** est obtenu en faisant réagir le (+)-phénylalaninol avec le carbonate de diéthyle **1**. Au cours de la réaction, un liquide incolore est distillé à une température de 78–79 °C. Identifier ce liquide et justifier l'intérêt de la distillation.

Q28. Proposer un réactif **4** pour transformer l'acide crotonique **3** en chlorure d'acide **5**. Justifier l'intérêt de cette transformation.

Document 11 - L'aldolisation stéréosélective d'Evans

L'aldolisation stéréosélective d'Evans, réaction très utilisée en synthèse organique, consiste en l'addition d'un énolate d'oxazolidinone chirale de configuration *Z* sur un aldéhyde :



L'aldolisation d'Evans est conduite en présence d'un acide de Lewis MX_n qui facilite la formation de l'énolate *Z* **[9]** par déprotonation avec une amine tertiaire. Après hydrolyse, le composé **11** est isolé avec une excellente stéréosélectivité.

La suite de la synthèse comporte une aldolisation stéréosélective d'Evans (**document 11**) au cours de laquelle l'oxazolidinone **6** est transformée en composé **13** (**schéma 2**) :

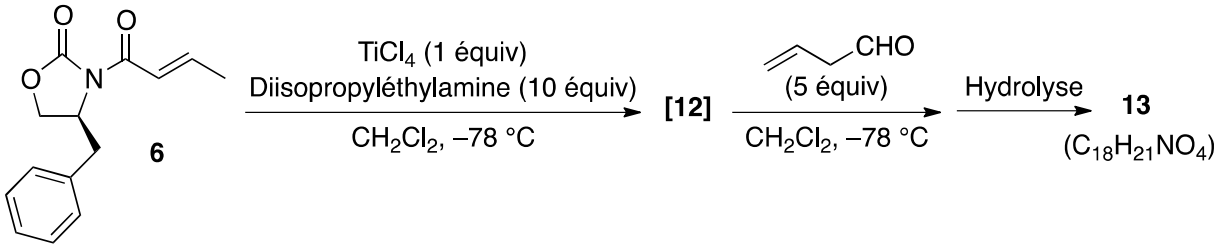


Schéma 2

Q29. Quels sont les atomes d'hydrogène les plus acides de l'oxazolidinone **6** ? Justifier la réponse en écrivant les structures appropriées.

Q30. Représenter l'énolate **[12]**.

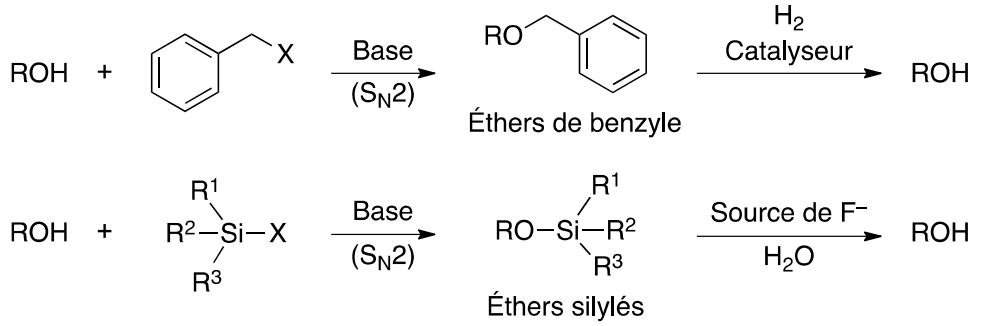
Q31. Représenter le stéréoisomère **13** obtenu majoritairement. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de sa formation à partir de l'énolate **[12]**. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.

Q32. Combien de stéréoisomères minoritaires sont obtenus lors de la formation du composé **13** ? Justifier la réponse. Les représenter et nommer leur(s) relation(s).

Q33. Quel stéréoisomère majoritaire serait obtenu selon la même séquence réactionnelle en partant de l'énantiomère de l'oxazolidinone **6** ? Justifier la réponse.

Document 12 - La protection de la fonction alcool

Dans une synthèse, le groupe hydroxyle de la fonction alcool peut être protégé, par exemple sous forme d'éther de benzyle ou d'éther silylé, *via* des réactions de type S_N2. La fonction alcool peut facilement être régénérée par hydrogénolyse (H_2 en présence d'un catalyseur métallique) de l'éther de benzyle, ou par l'action d'ions fluorure sur l'éther silylé :



La synthèse se poursuit à partir du composé **13** qui est transformé en (+)-lupinine selon la séquence réactionnelle suivante (**schéma 3**) :

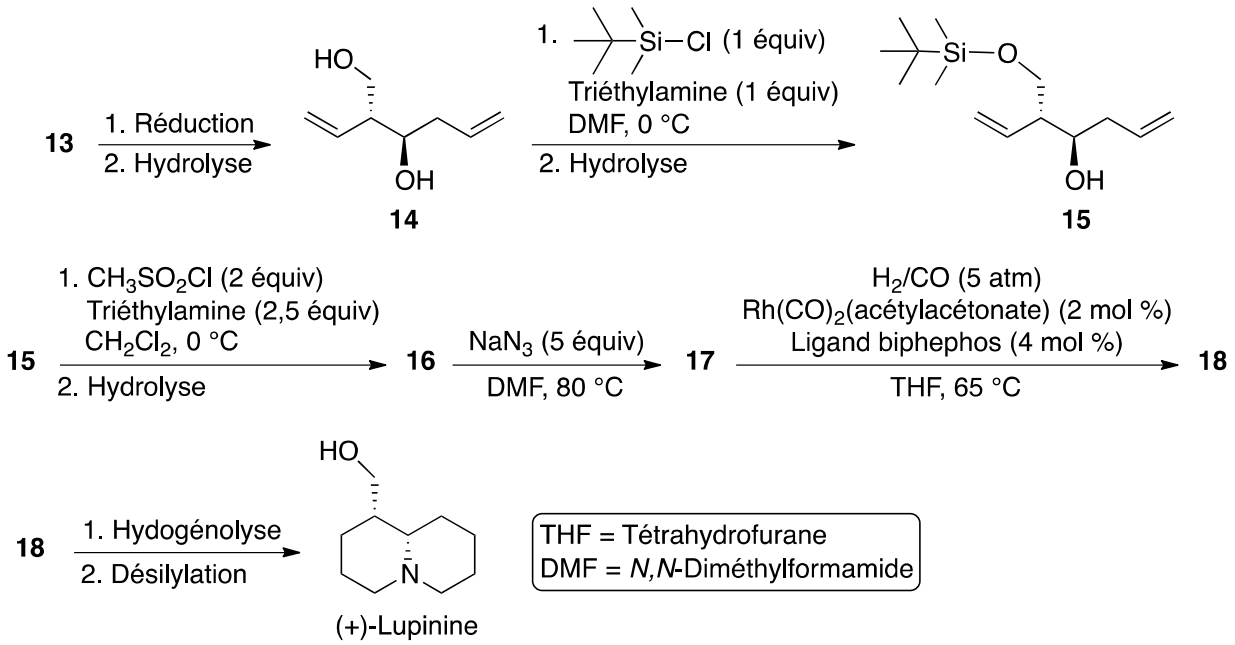


Schéma 3

Q34. Proposer une interprétation à l'excellente sélectivité observée lors de la monoprotection du diol **14** sous forme d'éther silylé **15**.

Q35. Représenter le composé **16**. Quelle est l'utilité de sa formation ?

Q36. La réaction du composé **16** avec l'azoture de sodium (NaN_3) a lieu selon un mécanisme S_N2. Représenter le produit **17** en justifiant la réponse.

Q37. L'hydroformylation est une voie de synthèse pour produire des aldéhydes (RCH_2CH_2CHO) à partir d'alcènes terminaux ($RCH{=}CH_2$). Elle est conduite sous atmosphère de CO et H_2 en présence de catalyseurs et de ligands.
Représenter le produit **18** issu de l'hydroformylation du composé **17**.

Le composé **18** est analysé par spectroscopie infrarouge (IR) et par spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^{1}H) à 400 MHz dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$). Les spectres obtenus présentent, entre autres :

- en IR : une bande d'absorption intense à 1 725 cm^{-1} ;
- en RMN ^{1}H : deux signaux triplets intégrant chacun pour un hydrogène avec une constante de couplage ^3J = 1,4 Hz aux déplacements chimiques δ = 9,80 et 9,78 ppm (partie par million).

Q38. Attribuer les deux signaux observés sur le spectre de RMN ^{1}H à un ou des atomes d'hydrogène caractéristiques du composé **18**. Justifier la multiplicité.

Q39. Proposer une attribution à la bande d'absorption observée sur le spectre IR du composé **18**.

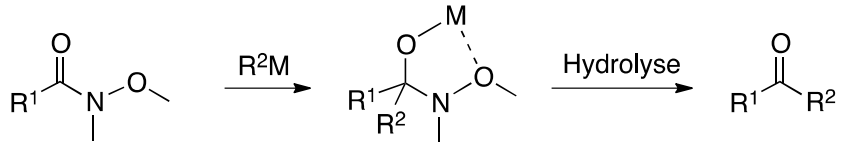
Q40. Expliquer pourquoi la protection sous forme d'éther silylé a été préférée à la protection sous forme d'éther de benzyle dans cette séquence (**document 12**).

Partie II - Synthèse du (–)-épiquinamide

La synthèse stéréosélective du (–)-épiquinamide débute par la séquence réactionnelle ci-dessous permettant d'accéder au composé **21** à partir de la (–)-*N*-benzyloxycarbonylméthionine (**schéma 4**) :

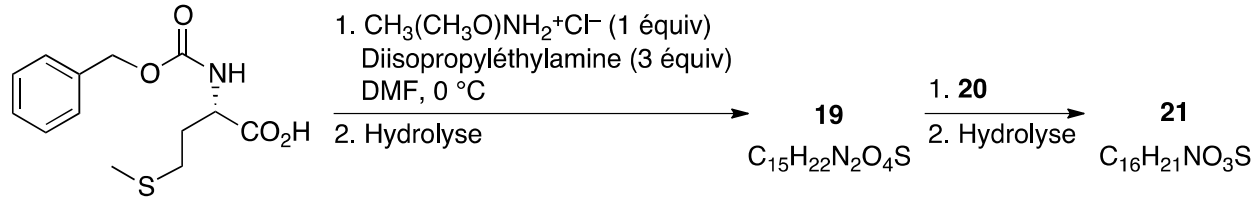
Document 13 - Les amides de Weinreb

Les *N*-méthoxy-*N*-méthylamides ou amides de Weinreb, du nom du chimiste américain S. M. Weinreb qui les a introduits dans les années 1980, sont d'importants intermédiaires de synthèse en chimie organique*. Obtenus notamment à partir des acides et de leurs dérivés, ils permettent la préparation de cétones par réaction avec des organométalliques *via* la formation d'un intermédiaire tétraédrique dans lequel un atome métallique est coordiné par le groupement méthoxy :



Amides de Weinreb

**Source : http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/amides.htm*



(–)-*N*-benzyloxycarbonylméthionine

Schéma 4

Q41. Représenter l'amide de Weinreb **19** obtenu par réaction de la (–)-*N*-benzyloxycarbonylméthionine avec le chlorhydrate de la *N*-méthoxy-*N*-méthylamine ($CH_3(CH_3O)NH_2^+Cl^-$) en milieu basique (**document 13**).

Document 14 - Synthèse du composé 21

*Préparation de l'organométallique **20***
Sous argon, dans un ballon bicol de 500 mL surmonté d'une ampoule de coulée isobare, sont placés des tournures de magnésium (9,75 g) et du diéthyléther anhydre (120 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C, puis quelques cristaux de diiode sont ajoutés. À 0 °C, une solution de 1-bromoprop-2-ène (14,3 mL) dans le diéthyléther anhydre (165 mL) est additionnée goutte-à-goutte à l'aide de l'ampoule de coulée. La solution grisâtre d'organométallique **20** ainsi préparée est dosée par le butan-2-ol en présence d'une petite quantité de bisquinoléine. Une concentration égale à 0,48 mol.L^{-1} est obtenue.

*Synthèse du composé **21***
Sous argon, dans un ballon bicol de 1 L surmonté d'une ampoule de coulée isobare, l'amide de Weinreb **19** (21,5 g) est solubilisé dans le tétrahydrofurane anhydre (140 mL). Le mélange est refroidi à – 15 °C à l'aide d'un mélange de glace et de chlorure de sodium. À – 15 °C, la solution précédente d'organométallique **20** fraîchement préparée (288 mL) est additionnée goutte-à-goutte à l'aide de l'ampoule de coulée. À la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie 1 h à – 15 °C, puis le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique de concentration 1 mol.L^{-1} (160 mL). Le mélange est réchauffé à température ambiante, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 × 160 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (160 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (160 mL). Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, les solvants sont éliminés à l'évaporateur rotatif pour donner le composé **21** sous la forme d'un solide blanc (18,4 g).

Q42. À l'aide du **document 14**, donner la représentation de l'organométallique **20** et du composé **21**.

Q43. Des conditions opératoires utilisées par les auteurs pour la préparation de l'organométallique **20** sont encadrées dans le **document 14**.
Justifier celles-ci, notamment en écrivant les équations des réactions secondaires correspondantes à éviter.

Q44. Avec quel rendement est obtenu le composé **21** à partir de l'amide de Weinreb **19** ? Justifier la réponse.

Q45. Dans les mêmes conditions opératoires, la réaction du (–)-*N*-benzyloxycarbonylméthioninate de méthyle avec l'organométallique **20** conduit à un autre composé **22** (**schéma 5**).
Identifier ce composé.
Expliquer pourquoi le composé **21** ne peut pas être obtenu par cette réaction.

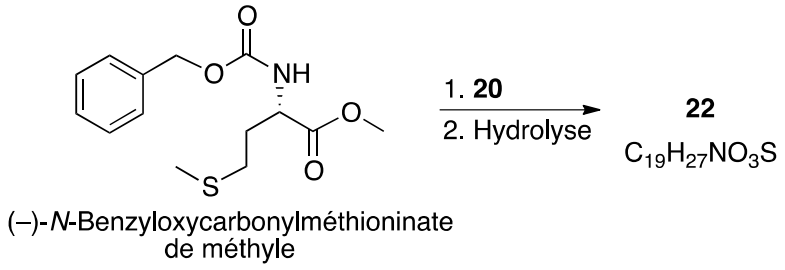


Schéma 5

Ensuite, le (–)-épiquinamide est obtenu à partir du composé **21** à l'aide d'une séquence réactionnelle incluant une réaction d'hydroformylation (**schéma 6**) :

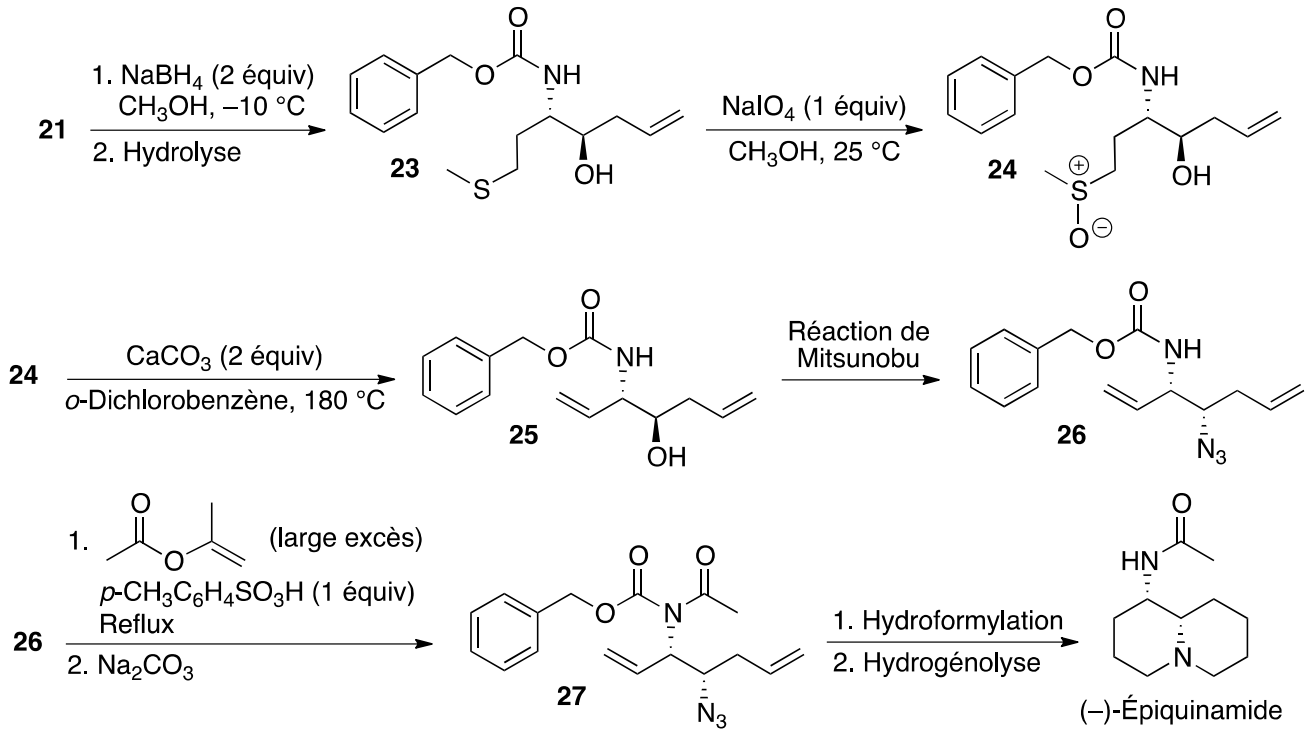


Schéma 6

Q46. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation du produit **23**. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.

La réaction du composé **23** avec le periodate de sodium ($NaIO_4$) conduit au sulfoxyde **24**. Traité par le carbonate de calcium ($CaCO_3$), le sulfoxyde donne l'amine allylique **25** avec le bis(méthylsulfénate) de calcium ($(CH_3SO)_2Ca$) comme sous-produit.

Q47. De combien varie le nombre d'oxydation de l'atome de soufre lors de la formation du sulfoxyde **24** à partir du composé **23** ? Justifier la réponse.

Q48. Donner le schéma de Lewis du sulfénate de méthyle (CH_3SO^-).
Quelle géométrie peut être déduite de la méthode V.S.E.P.R. autour de l'atome de soufre ?
Indiquer la valeur théorique de l'angle de liaison.

Q49. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation de l'amine allylique **25**.

Q50. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation du produit **27** à partir du composé **26**.

Q51. Quel autre réactif aurait pu être utilisé pour la formation du produit **27** ?
Préciser les conditions opératoires de son utilisation.

Données du problème :

Numéros atomiques, masses molaires et électronégativités de Pauling de quelques éléments :

Élément	H	C	N	O	S
Z	1	6	7	8	16
M ($g.mol^{-1}$)	1	12	14	16	32
χ	2,2	2,6	3,0	3,4	2,6

Températures d'ébullition à pression atmosphérique de quelques solvants* :

Solvant	Ébullition (°C)
Dichlorométhane	39,8
Diéthyléther	34,6
N,N-Diméthylformamide	189,0
Éthanol	78,5
Méthanol	64,6
o-Dichlorobenzène	180,5
Tétrahydrofurane	66,0

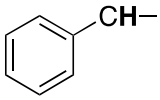
**Source : http://murov.info/orgsolvents.htm*

IR (gamme de nombres d'onde)* :

Groupe fonctionnel	υ (cm^{-1})	Intensité
O–H alcool	3 200 – 3 650	Intense et large
C=O ester saturé	1 730 – 1 750	Intense
C=O ester conjugué	1 715 – 1 730	Intense
C=O aldéhyde saturé	1 720 – 1 740	Intense
C=O cétone saturée	1 705 – 1 725	Intense
C=O aldéhyde conjugué	1 680 – 1 705	Intense
C=O cétone conjuguée	1 665 – 1 885	Intense
C=C alcène	1 645 – 1 675	Moyenne
C=C alcène conjugué	1 635 – 1 650	Moyenne

**Source : Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds 2nd Edition, E. Pretsch, W. Simon, J. Seibl, T. Clerc ; W. Fresenius, J. F. K Hubert, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon Eds. ; 1989.*

RMN ^{1}H (gamme de déplacements chimiques)* :

Protons	δ (ppm)
–CH–CH=CH–	1,5 – 2,4
	2,3 – 2,8
–CH–N–	3,5 – 4,2
–CH–O–	3,5 – 4,2
R-CH=CH–R'	4,6 – 7,0
	9,1 – 10,3

**Source : Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds 2nd Edition, E. Pretsch, W. Simon, J. Seibl, T. Clerc; W. Fresenius, J. F. K Hubert, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon Eds.; 1989.*

Problème n°2 : Étude de deux synthèses organiques (E3A PC 2016)

Pour l'écriture de mécanismes, à chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules lui permettant de se concentrer sur les groupes caractéristiques concernés. Des tableaux de données sont fournis en fin de sujet.
Les dérivés de l'ammoniac (amines, amides, composés azotés hétérocycliques, etc.) sont omniprésents en chimie organique : réactifs (bases, nucléophiles, ligands, etc.), intermédiaires de synthèse ou encore produits d'intérêt naturels ou synthétiques.

LDA	diisopropylamidure de lithium	$Li^{\oplus}$, $(Me_2CH)_2N^{\ominus}$
LiHMDS	hexaméthyldisilylamidure de lithium	$Li^{\oplus}$, $(Me_3Si)_2N^{\ominus}$
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide	$HCON(CH_3)_2$
DMSO	diméthylsulfoxyde	$Me_2S{=}O$
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium	$(CH_3CH_2CH_2CH_2)_4N^{\oplus}$, $F^{\ominus}$
PCC	chlorochromate de pyridinium	
THF	tétrahydrofurane	
TBSCl	chlorotertiobutyldiméthylsilane	$(Me_3C)Me_2SiCl$

TABLEAU 1 – Abréviations utilisées

D / FORMATION DE LIAISONS CARBONE-AZOTE PAR CATALYSE AU PALLADIUM

Le développement de composés azotés pour l'industrie pharmaceutique a conduit à l'émergence ces deux dernières décennies de nouvelles méthodes synthétiques rapides et efficaces de formation de liaisons carbone – azote. Dans ce contexte, la catalyse par les métaux de transition s'est révélée être un outil particulièrement performant pour réaliser cette transformation dans des conditions hautement sélectives.

Ce problème traite de la formation de liaisons carbone – azote catalysée par le palladium[1,2] appliquée à la synthèse d'un produit pharmaceutique : l'oxcarbazépine **1** (**FIGURE 1**).

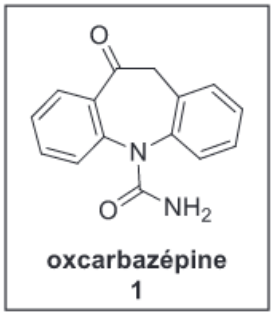


FIGURE 1

L'oxcarbazépine, commercialisée sous le nom de Trileptal® par Novartis, est un des médicaments les plus prescrits dans le traitement de l'épilepsie.
Récemment une nouvelle voie de synthèse de l'oxcarbazépine utilisant la formation intramoléculaire d'une liaison C–N par catalyse au palladium a été élaborée :

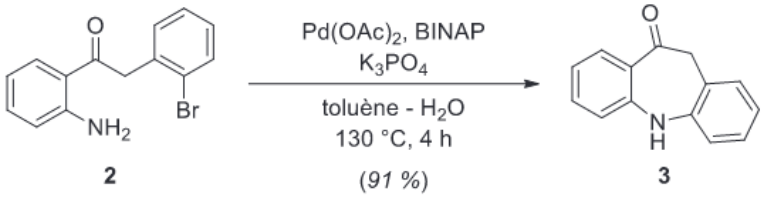
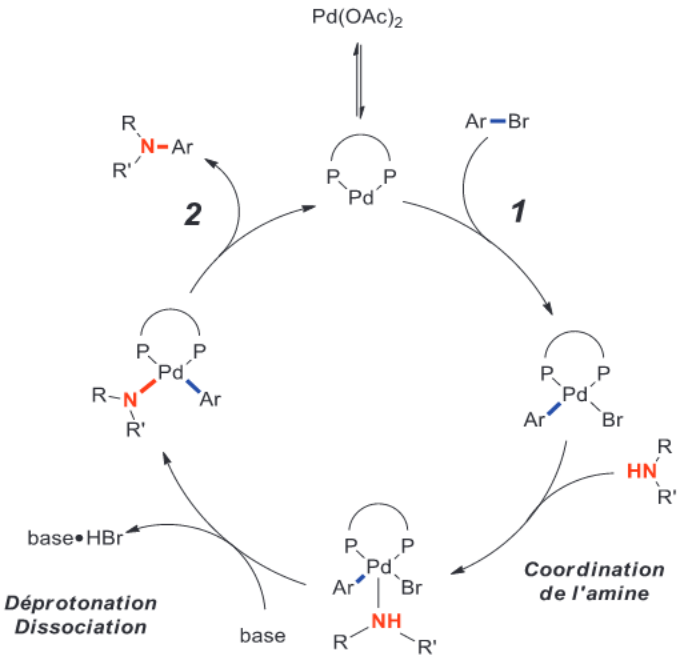


SCHÉMA 1

1Surry, D. S. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338 – 6361.
2Fischer, C. ; Koenig, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011,** *7,* 59 – 74.

Le BINAP ou 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle est une diphosphine (**FIGURE 2**) couramment utilisée en catalyse comme ligand bidente du palladium.

Le cycle catalytique associé à la réaction est représenté ci-dessous (**SCHÉMA 2**) ; Ar– désigne dans le cycle catalytique un groupement dérivé du benzène, R– et R'– désignent des groupements carbonés quelconques :



SCHEMA 2

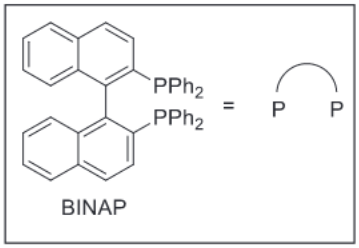


FIGURE 2

D1. Quel est le rôle du diacétate de palladium $Pd(OAc)_2$ dans le cycle catalytique ?

D2. Calculer la variation du nombre d'oxydation du palladium au cours de l'étape 1.

D3. Nommer les étapes 1 et 2 du cycle catalytique.

D4. Quel est le rôle du phosphate de potassium K_3PO_4 ?

D5. Écrire l'équation de la réaction de formation du composé **3** à partir de **2** (**SCHÉMA 1**).

E / SYNTHÈSE TOTALE DE LA (±)-CULMORINE

La culmorine (**4**) est un produit naturel appartenant à la famille des sesquiterpènes. Cette molécule possède un squelette tricyclique original de type [6.3.0.0]undécane commun à quelques produits naturels (**FIGURE 3**).

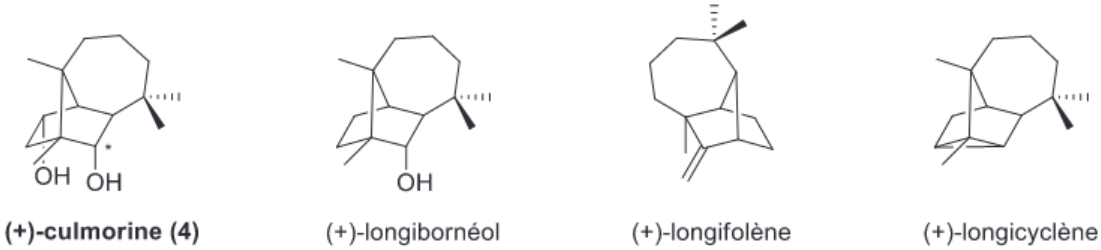
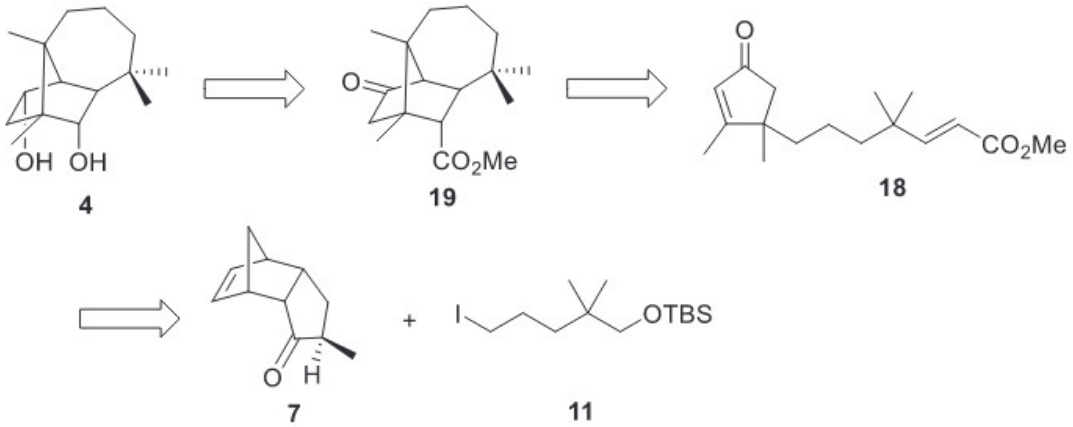


FIGURE 3

La (–)-culmorine a été isolée pour la première fois comme métabolite secondaire du champignon *Fusarium culmorum*. Elle présente une activité antifongique vis-à-vis d'une grande variété de champignons, en particulier contre des souches du blé et du maïs.

Nous nous proposons d'étudier dans ce problème une des synthèses totales de la (±)-culmorine développée par le groupe de Ihara.[3]

La synthèse proposée repose sur l'approche rétrosynthétique suivante :



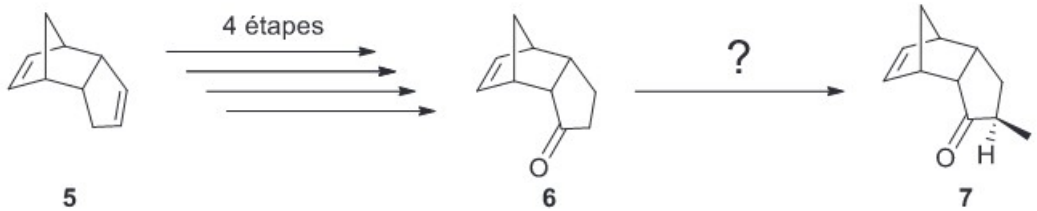
SCHEMA 3

E1. La forme naturelle de la culmorine est la (–)-culmorine. Que signifie le symbole (–) ?

E2. Combien de carbones stéréogènes (asymétriques) possède la culmorine ?

E3. Déterminer le descripteur stéréochimique (*R*) ou (*S*) associé à l'atome de carbone indiqué par une étoile (*) de la (+)-culmorine (**FIGURE 3**). On s'appliquera à justifier l'ordre de priorité attribué selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog.

<u>Synthèse du fragment 7</u>



SCHEMA 4

La synthèse du fragment **7** utilise comme précurseur le dicyclopentadiène **5**. Celui-ci se forme spontanément par dimérisation du cyclopentadiène :

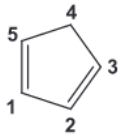
SCHEMA 5

3Takasu, K. ; Mitzutani, S. ; Nogushi, M. ; Makita, K. ; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4112-4119.

E4. À quelle réaction chimique correspond la dimérisation du cyclopentadiène ?

E5. Quel autre diastéréoisomère aurait pu être obtenu ?

On donne ci-dessous les orbitales frontalières du cyclopentadiène :



OM	Energie	C1	C2	C3	C4	C5
HO	α + 0,62β	0,37	-0,37	-0,60	0	0,60
BV	α – 0,87β	-0,32	-0,32	0,60	-0,29	0,60

Note : Les paramètres α et β sont tous deux négatifs.

TABLEAU 2

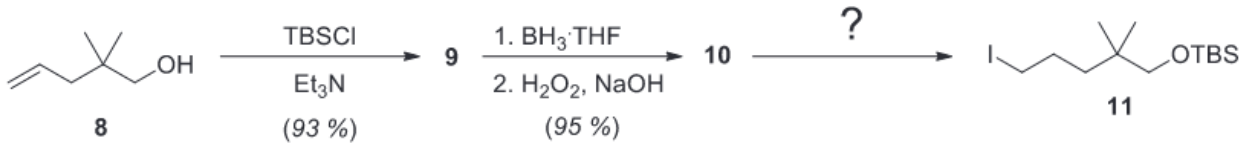
E6. Représenter schématiquement les orbitales frontalières du cyclopentadiène.

E7. À l'aide des orbitales moléculaires du cyclopentadiène, justifier la stéréosélectivité observée.

La cétone **6** est préparée à partir du dicyclopentadiène par une séquence réactionnelle non détaillée ici. Le fragment **7** est finalement obtenu à partir de l'intermédiaire **6**.

E8. Proposer des conditions réactionnelles pour la préparation du composé **7** à partir de **6**.

Synthèse du fragment 11

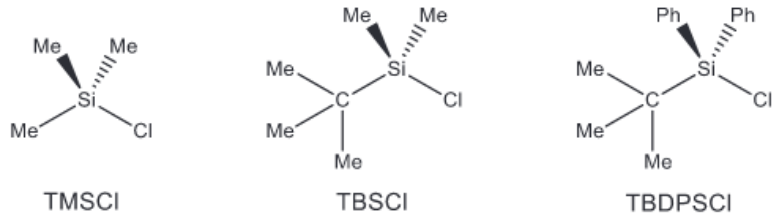


SCHEMA 6

Dans un premier temps, l'alcool est protégé sous forme d'éther silylé par réaction avec le chlorotertiobutyldiméthylsilane (TBSCl).

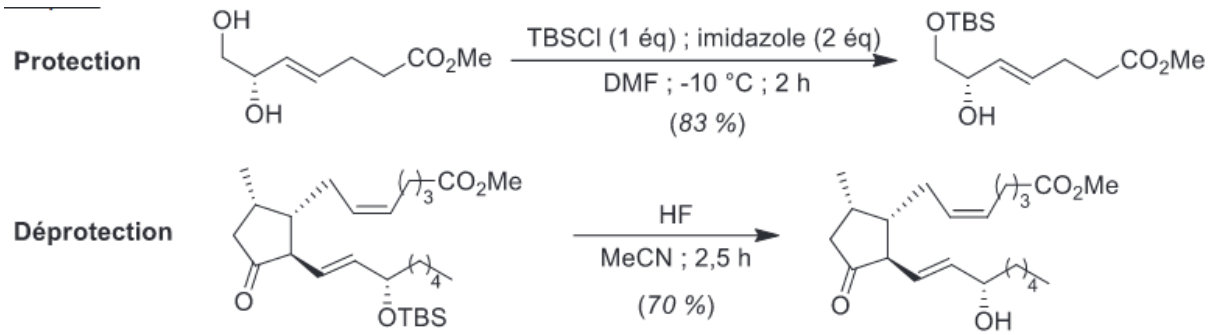
Document 11 – Protection des alcools et éthers silylés

Au cours d'une synthèse organique multi-étapes, l'augmentation de la complexité structurale nécessite le plus souvent l'utilisation de groupements protecteurs afin de masquer temporairement la réactivité d'une fonction chimique susceptible d'interférer lors de la stratégie de synthèse.
Les alcools font partie des fonctions chimiques les plus courantes en chimie organique, du fait de leur abondance à l'état naturel mais également en raison de leur grande polyvalence en tant qu'intermédiaires de synthèse. Il existe plus de 200 groupements protecteurs différents des alcools ! Parmi ceux-ci les éthers silylés sont sans doute les plus utilisés.
Les éthers silylés peuvent être obtenus facilement et avec de très bons rendements à partir de l'alcool par réaction de l'alcool avec un chlorosilane en présence d'une base faible, le plus souvent une amine (triéthylamine, imidazole, pyridine etc.).



Les éthers silylés présentent l'avantage d'être stables vis-à-vis d'un grand nombre de conditions réactionnelles (conditions basiques, oxydantes, réductrices, électrophiles) et peuvent être déprotégés de manière hautement chimiosélective en présence d'une source de fluorure (solution de HF, TBAF, etc.) du fait de la grande affinité du silicium pour le fluor (E(Si−F)= 609,6 kJ.mol^{-1}).

Exemples :



E9. Donner la structure du composé **9** obtenu à partir de **8**.

E10. Donner la structure du composé **10** obtenu à partir de **9**.

La pureté du composé **10** est déterminée par spectroscopie RMN ^{1}H dans le chloroforme deutéré $CDCl_3$ à 300 MHz. Les caractéristiques du spectre obtenu sont données dans le **TABLEAU 3**.

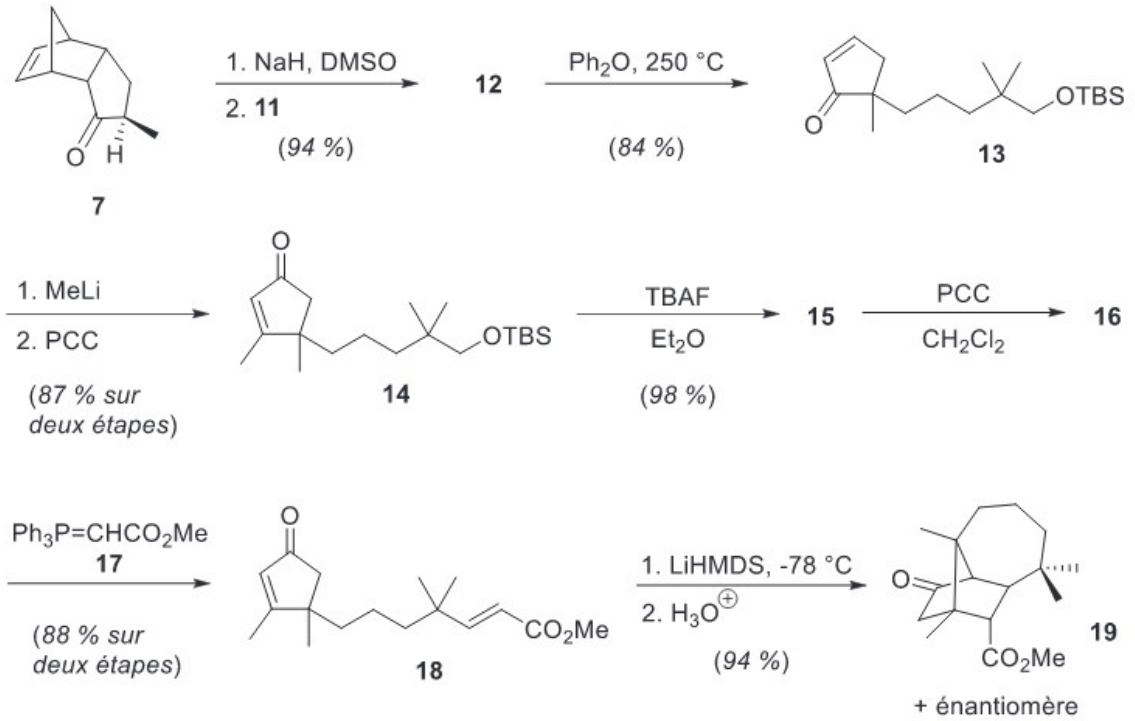
protons	δ (ppm)	multiplicité	intégration
H_1	0,01	singulet	6 H
H_2	0,83	singulet	6 H
H_3	0,88	singulet	9 H
H_4	1,21 – 1,29	multiplet	2 H
H_5	1,41	singulet	1 H (large)
H_6	1,46 – 1,58	multiplet	2 H
H_7	3,24	singulet	2 H
H_8	3,61	triplet	2 H

TABLEAU 3

E11. À l'aide de la table de déplacements chimiques, proposer une attribution de chacun des signaux aux protons du composé **10**.

E12. Le composé **10** est alors converti en dérivé iodé **11**. Proposer une voie de synthèse du fragment **11** à partir de **10**.

<u>Synthèse de l'intermédiaire 19</u>



SCHEMA 7

Document 12 – Mode opératoire de préparation du composé 12

Une suspension d'hydrure de sodium (suspension à 55 % dans l'huile minérale ; 118 mg, 2,71 mmol) dans le DMSO (4 mL) est agitée à 60 °C jusqu'à la fin du dégagement gazeux, puis refroidie à température ambiante. À la solution obtenue est ajoutée lentement une solution du composé **7** (367 mg, 2,26 mmol) dans le DMSO (4 mL) à température ambiante et la solution est laissée sous agitation pendant 1 h. À la solution précédente est alors ajoutée lentement une solution du composé **11** (966 mg, 2,71 mmol) dans le THF (2 mL) à température ambiante. La solution obtenue est agitée à température ambiante pendant 1 h. Après dilution avec de l'acétate d'éthyle, le mélange est lavé avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/hexane 3:97), le produit **12** est obtenu sous forme d'une huile incolore (833 mg, 94 %).

E13. Expliquer la formation d'un dégagement gazeux lors de la première étape du protocole (**DOCUMENT 12**).

E14. Quel est le rôle de la solution aqueuse saturée en chlorure de sodium utilisée avant l'étape de séchage de la phase organique (**DOCUMENT 12**) ?

E15. Donner la structure du composé **12** obtenu et écrire le mécanisme de sa formation. On ne tiendra pas compte de la stéréochimie.

Le composé **12** est dissous dans le diphényléther Ph_2O, un solvant organique à haute température d'ébullition, et mis à chauffer à 250 °C pendant 30 min pour conduire, après purification, au composé **13**.

E16. Nommer la transformation **12** → **13**. Quel sous-produit organique est formé lors de cette transformation ?

Le composé **13** est ensuite mis à réagir avec du méthyllithium puis oxydé en présence de PCC pour conduire à l'α-énone **14**. L'intermédiaire **14** est alors traité par le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le diéthyléther puis est mis à réagir en présence de chlorochromate de pyridinium (PCC). Le PCC est un oxydant à base de chrome (VI).

E17. En vous référant au **DOCUMENT 11**, donner la structure du composé **15** et proposer un mécanisme pour sa formation sachant qu'il y a passage par un intermédiaire possédant un atome de silicium pentacoordiné.

E18. L'analyse du spectre infrarouge du composé **16** indique l'absence de bande de vibration intense au-delà de 3000 cm^{-1} et l'apparition d'une bande de vibration fine et intense à 1728 cm^{-1}. Par ailleurs le spectre RMN-^{1}H montre l'apparition d'un singulet à 9,48 ppm intégrant pour 1 H.
Déduire des données spectroscopiques précédentes la structure du composé **16** obtenu.

E19. Nommer la transformation **16** → **18**. Quel sous-produit est formé lors de la réaction ?

E20. Proposer une méthode de préparation du dérivé phosphoré **17** à partir du bromoéthanoate de méthyle $BrCH_2CO_2Me$.

On se propose d'étudier l'étape-clé de cyclisation **18** → **19** à partir de la réaction simplifiée suivante entre l'ion énolate et l'acrylate de méthyle (ou propénoate de méthyle) :

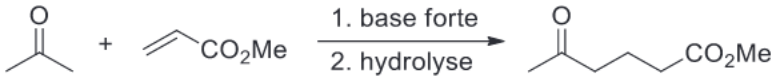


SCHÉMA 8

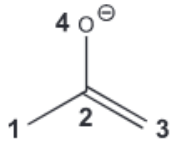
On donne dans le **DOCUMENT 13** les coefficients des orbitales moléculaires et leurs énergies pour l'ion énolate et l'acrylate de méthyle.

Document 13 – Orbitales moléculaires et niveaux d'énergie

Dans cette modélisation, les paramètres α et β sont tous deux négatifs. Les orbitales moléculaires notées Ψ sont données sous forme de combinaisons linéaires des orbitales atomiques de type p des atomes intervenant dans le système conjugué étudié.

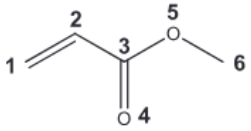
Les tableaux ci-dessous donnent en ligne les coefficients de ces combinaisons linéaires (C_i) dans les différentes orbitales moléculaires Ψ_i.

- Ion énolate : système conjugué à 6 électrons



OM	énergies	C1	C2	C3	C4
Ψ_1	α + 2,39β	0,81	0,45	0,19	0,32
Ψ_2	α + 1,53β	-0,55	0,37	0,24	0,71
Ψ_3	α + 0,41β	-0,14	0,32	0,77	-0,54
Ψ_4	α – 1,33β	-0,16	0,75	-0,56	-0,32

- Acrylate de méthyle : système conjugué à 8 électrons



OM	énergie	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Ψ_1	α + 2,77β	0,05	0,14	0,33	0,19	0,74	0,54
Ψ_2	α + 1,93β	-0,17	-0,32	-0,45	-0,48	-0,08	0,65
Ψ_3	α + 1,34β	0,19	0,26	0,15	0,45	-0,63	0,53
Ψ_4	α + β	-0,58	-0,58	0	0,58	0	0
Ψ_5	α – 0,44β	-0,67	0,29	0,54	-0,38	-0,19	0,04
Ψ_6	α – 1,60β	0,39	-0,63	0,61	-0,24	-0,14	0,02

E21. Proposer un mécanisme pour la réaction du **SCHÉMA 8** et interpréter la régiosélectivité observée.

E22. À partir des résultats précédents, proposer un mécanisme pour la formation du tricycle **19** à partir du composé **18**.

Fin de la synthèse

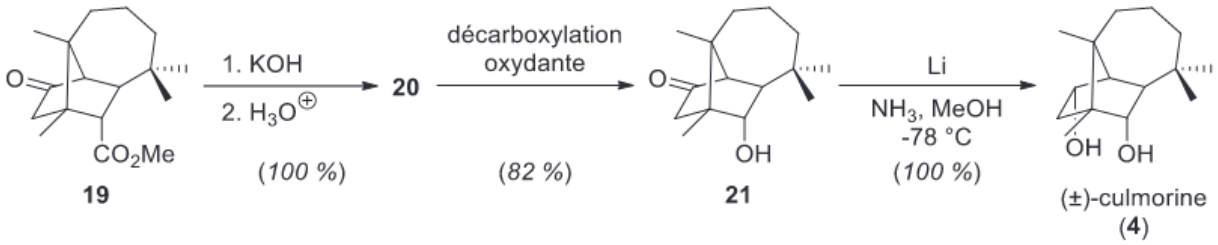


SCHÉMA 9

E23. Donner la structure du composé **20** ainsi que le mécanisme de sa formation.

Le composé **20** subit ensuite une réaction de décarboxylation oxydante pour conduire à l'alcool **21**. La fonction cétone est finalement réduite en présence de lithium métallique dans un mélange ammoniac/méthanol à -78 °C permettant d'accéder à la culmorine racémique (**4**).

E24. Sans considérer les aspects stéréochimiques, quel autre réactif aurait-on pu utiliser pour réaliser la transformation **21** → **4** ?

Données du problème :

couple acide/base	pKa	couple acide/base	pKa
$ArSO_3\mathbf{H}/ArSO_3^{\ominus}$	-2,6	$RC\mathbf{H}_2C(O)R'/$ $RCH^{\ominus}C(O)R'$	16 – 18
$\mathbf{H}_3O^{\oplus}/H_2O$	-1,7	$(Me_3Si)_2N\mathbf{H}/(Me_3Si)_2N^{\ominus}$	26
$RCO_2\mathbf{H}/RCO_2^{\ominus}$	4 – 5	$CH_3S(O)C\mathbf{H}_3/CH_3S(O)CH_2^{\ominus}$	35
$R_3N\mathbf{H}^{\oplus}/R_3N$	10 – 11	$\mathbf{H}_2/H^{\ominus}$	36
$\mathbf{H}_2O/HO^{\ominus}$	15,7	$(Me_3Si)_2N\mathbf{H}/(Me_2CH)_2N^{\ominus}$	36
$RO\mathbf{H}/RO^{\ominus}$	16 – 18	$C\mathbf{H}_4/CH_3^{\ominus}$	≈ 50

TABLEAU 4 - Couples acido-basiques en chimie organique

Protons	δ (ppm)	Protons	δ (ppm)
$(C\mathbf{H}_3)_4Si$ (référence)	0	-C**H**-O-	3,5 – 4,5
-C-C$\mathbf{H}_3$	0,8 – 1	-O-**H** (alcool)	1 – 6 (large)
-C-C$\mathbf{H}_2$-C-	1,3 – 1,5	-C**H**=C**H**-	5,0 – 6,8
-C**H**-C=C-	1,6 – 2,2	-C**H**O (aldéhyde)	9,5 – 9,9
-C**H**-C(O)-	2,5 – 2,7	-CO_2**H**	10,5 – 12,5

TABLEAU 5 - Table de déplacements chimiques en RMN-^{1}H

Groupe fonctionnel	σ (cm^{-1})	Intensité
O–H alcool	3200 – 3600	Forte et large
O–H acide	2500 – 3300	Forte et large
C=O acide carboxylique saturé	1710 – 1790	Forte
C=O ester saturé	1735 – 1750	Forte
C=O aldéhyde saturé	1720 – 1740	Forte
C=O cétone saturée	1705 – 1725	Forte
C=C alcène saturé	1640 – 1690	Faible

La conjugaison abaisse les nombres d'onde de 20 à 40 cm^{-1} par rapport aux valeurs indiquées pour les liaisons non conjuguées (saturées).

TABLEAU 6 - Table de nombres d'onde de vibration en infrarouge