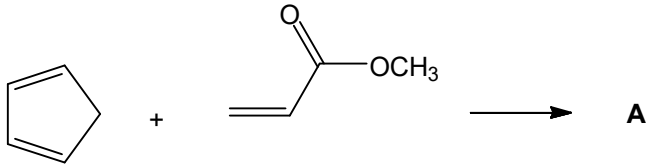
DS n°7
CHIMIE ORGANIQUE

Problème n°1 : Synthèse d'un antibiotique (CCP PC1 2003)

La sarcomycine est un antibiotique dont la synthèse est proposée ci-dessous.

1. Dans une première étape, le cyclopenta-1,3-diène réagit avec le prop-2-ènoate de méthyle selon une réaction de Diels-Alder pour donner le produit **A**.

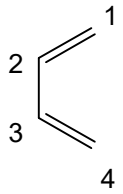


1.1. Écrire la structure plane du composé **A** sans s'intéresser ici à sa stéréochimie.

1.2. Sous combien de stéréoisomères de configuration peut exister ce composé indépendamment de la façon dont il est obtenu dans cette synthèse ?

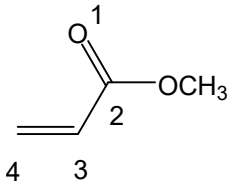
1.3. Préciser, sur cet exemple, la notion de réaction stéréosélective.

1.4. Le cyclopenta-1,3-diène est modélisé par le buta-1,3-diène dont les orbitales frontières calculées par la méthode de Hückel, sont indiquées ci-après :



$E_1 = \alpha + 0{,}68.\beta$ $\psi_1 = 0{,}60.2p_{z1} + 0{,}37.2p_{z2} - 0{,}37.2p_{z3} - 0{,}60.2p_{z4}$
$E_2 = \alpha - 0{,}68.\beta$ $\psi_2 = 0{,}60.2p_{z1} - 0{,}37.2p_{z2} - 0{,}37.2p_{z3} + 0{,}60.2p_{z4}$

Pour le prop-2-ènoate de méthyle, dont la numérotation est indiquée ci-dessous, les orbitales frontières selon Hückel sont les suivantes :



$E_3 = \alpha + 1{,}00.\beta$ $\psi_3 = 0{,}58.2p_{z1} + 0{,}00.2p_{z2} - 0{,}58.2p_{z3} - 0{,}58.2p_{z4}$
$E_4 = \alpha - 0{,}44.\beta$ $\psi_4 = 0{,}38.2p_{z1} - 0{,}54.2p_{z2} - 0{,}29.2p_{z3} + 0{,}67.2p_{z4}$

α et β sont deux paramètres **négatifs** utilisés pour exprimer les énergies des orbitales moléculaires par la méthode de Hückel.
Les deux molécules sont placées dans le plan (xy), les orbitales frontières des deux molécules s'expriment comme une combinaison linéaire des orbitales atomiques $2p_z$ des différents atomes.

1.4.1. Pour chaque molécule mise en jeu, indiquer quelles sont les orbitales moléculaires la plus haute occupée HO et la plus basse vacante BV.

1.4.2. Quelle est l'interaction HO-BV la plus importante ? Cette interaction sera la seule prise en compte dans la suite.

1.4.3. En admettant que le diène et le diénophile se rapprochent dans des plans parallèles, il y a deux modes d'approches possibles selon que le groupe $-CO_2CH_3$ du diénophile se place en vis-à-vis du cycle du diène ou à l'extérieur de celui-ci. Représenter les interactions orbitalaires principales dans les deux cas et montrer que l'une des deux approches est plus favorable que l'autre. En déduire le couple d'énantiomères majoritairement obtenu et le dessiner en s'inspirant de la représentation donnée à la question **4.3.**

2. Le composé **A**, ainsi obtenu, est mis en réaction avec le chloroacétate d'éthyle $ClCH_2CO_2Et$ (chloroéthanoate d'éthyle). En présence d'une base forte comme le LDA (diisopropylamidure de lithium) une réaction d'alkylation est observée.

2.1. Montrer que le molécule **A** possède un hydrogène mobile (ou hydrogène acide).

2.2. Donner la structure du produit **B** obtenu par cette alkylation ainsi que le mécanisme mis en jeu (la stéréochimie ne sera pas envisagée).

3. Obtention du composé **C**
Le composé **B** est mis en réaction, en milieu basique, avec le prop-2-ènoate de méthyle.

3.1. Mettre en évidence les sites électrophiles d'une α-énone (molécule possédant une double liaison carbone-carbone conjuguée avec un groupe carbonyle (C=O)).

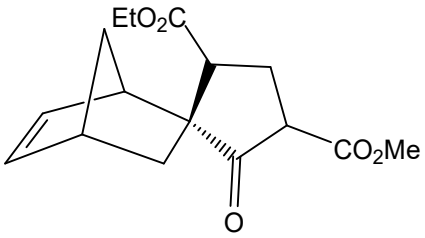
3.2. La molécule **B** possède un hydrogène mobile. L'anion résultant de la déprotonation du composé **B** réalise une addition de Michael sur le prop-2-ènoate de méthyle. Donner la structure du produit **C** obtenu ainsi que son mécanisme de formation.

4. Obtention du composé **D**

4.1. Donner un exemple de réaction d'un organomagnésien sur un ester : préciser la nature du produit obtenu après hydrolyse acide ainsi que le mécanisme de sa formation.

4.2. Montrer que la molécule **C** possède plusieurs atomes d'hydrogènes mobiles.

4.3. Le composé **C** subit une cyclisation en milieu basique pour conduire au composé **D** dont la structure est indiquée ci-dessous :



Cette cyclisation conduit préférentiellement à un cycle à cinq atomes. Donner la structure du carbanion qui par cyclisation sur l'un des groupes ester va conduire au composé **D**.

4.4. Par analogie avec la réactivité des esters vis-à-vis des nucléophiles, proposer un mécanisme pour la réaction de cyclisation.

5. L'ester méthylique est sélectivement saponifié ; après passage en milieu acide, le produit subit, par chauffage, une décarboxylation (c'est à dire que sa fonction acide carboxylique perd CO_2 selon R-COOH $\rightarrow$ R-H + $CO_{2(g)}$). Indiquer la structure du composé **E** obtenu.

6. La réaction de Diels-Alder est une réaction renversable.

6.1. Indiquer le signe de l'entropie standard de réaction $\Delta_r S°$ pour une réaction de Diels-Alder.

6.2. Cette réaction est généralement exothermique ; montrer qu'il existe une température au-delà de laquelle l'enthalpie libre standard de réaction est positive.

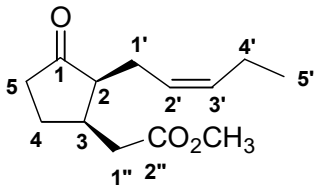
6.3. La rétro-Diels-Alder, effectuée sur le composé **E**, donne deux produits : le composé **F** et du cyclopenta-1,3-diène. Donner la structure du composé **F**.

7. Le produit **F** subit une saponification, puis après passage en milieu acide, la sarcomycine est obtenue. Donner la structure de la sarcomycine. Combien de carbones asymétriques la molécule possède-t-elle ? Par cette synthèse, cet antibiotique est-il obtenu sous forme d'un énantiomère pur ou sous forme d'un mélange racémique ?

Problème n°2 : Trois synthèses du jasmonate de méthyle (CCP PC1 2014)

Il est recommandé d'utiliser, uniquement pour l'écriture des mécanismes, des **représentations simplifiées** des molécules ne pouvant faire apparaître que le seul groupe caractéristique concerné par la transformation étudiée.

Les jasmonates sont des hormones végétales dont le rôle principal est de réguler la croissance et le développement des plantes. Les jasmonates comprennent l'acide jasmonique et ses esters, tel que le **jasmonate de méthyle** représenté ci-dessous :



jasmonate de méthyle

L'objectif de cette partie est d'étudier et de comparer trois synthèses du jasmonate de méthyle partant de la cyclopent-2-èn-1-one, composé **2**.

2.1. Étude préliminaire

- **Étude stéréochimique du jasmonate de méthyle**

2.1.1. Déterminer la configuration des atomes de carbone asymétriques, ainsi que celle de la double liaison C=C du jasmonate de méthyle. Justifier votre réponse.

2.1.2. Combien de stéréoisomères de configuration le jasmonate de méthyle possède-t-il ?

- **Préparation de la cyclopent-2-èn-1-one**

La cyclopent-2-èn-1-one **2** est formée par un chauffage prolongé du composé **1**, de formule brute $C_5H_8O_2$, dans le méthanol en présence de carbonate de sodium Na_2CO_3.

Le spectre infrarouge de **1** présente, entre autres, une bande large centrée vers 2900 cm^{-1}, une bande vers 2760 cm^{-1} et deux bandes voisines à 1735 et 1725 cm^{-1}. Aucune bande n'est observée au-delà de 3200 cm^{-1}. Le spectre RMN ^1H de **1** présente les signaux donnés dans le tableau ci-dessous :

protons	déplacement chimique en ppm	multiplicité	constante de couplage en Hz	intégration
H_a	2,1	singulet		3 H
H_b	2,7	triplet	7,4	2 H
H_c	2,9	***à définir***		2 H
H_d	9,6	triplet	2,5	1 H

Tableau 1

2.1.3. Déterminer le nombre d'insaturations du composé **1** et représenter les structures topologiques de **1** et **2**.

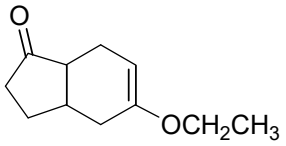
2.1.4. Attribuer les bandes IR aux liaisons concernées et l'ensemble des signaux observés en RMN aux différents protons notés H_a – H_d du composé **1**.

2.1.5. Quelle est la multiplicité attendue pour le signal à 2,9 ppm ?

2.1.6. Quel est le rôle du carbonate de sodium Na_2CO_3 pour la transformation **1** → **2** ? Proposer un mécanisme réactionnel pour cette transformation.

- **Réaction de la cyclopent-2-èn-1-one avec un diène**

La cyclopent-2-èn-1-one **2** est mise en solution dans le xylène (diméthylbenzène) en présence de 2-éthoxybuta-1,3-diène **3**. On obtient majoritairement le composé **4**.



4

Les conditions expérimentales de cette transformation ont été optimisées lors de l'étude d'une réaction modèle entre le prop-2-ènal et le diène **3** dont les orbitales π frontières sont précisées en données. On admet que les réactions entre ces différents réactifs ont lieu sous contrôle orbitalaire.

2.1.7. Nommer la réaction conduisant au composé **4**.

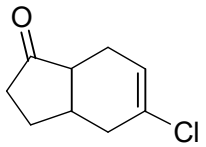
2.1.8. Identifier les orbitales frontières mises en jeu dans la réaction entre le prop-2-ènal et le diène **3**.

2.1.9. Représenter l'interaction orbitalaire prépondérante entre le prop-2-ènal et le diène **3**. En déduire la formule topologique du produit obtenu.

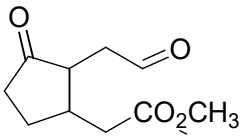
2.1.10. Représenter, en convention de Cram, le ou les stéréoisomère(s) du composé **4** formé(s) par réaction de la cyclopent-2-èn-1-one **2** avec le diène **3**. La solution obtenue présente-t-elle une activité optique ? Justifier votre réponse.

2.2. Une synthèse industrielle du jasmonate de méthyle

Une synthèse industrielle du jasmonate de méthyle utilise le chloroprène ou 2-chlorobuta-1,3-diène, dont la réaction avec la cyclopent-2-èn-1-one **2** donne la chloroindénone **5**. Cette dernière est ensuite transformée en deux étapes, décrites ci-après, en ester méthylique **7** :



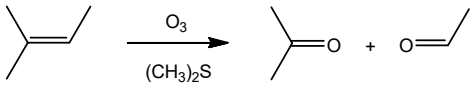
chloroindénone 5



7

- **Ouverture du cycle insaturé de la chloroindénone**

La chloroindénone **5** est traitée à basse température par l'ozone O_3 dans l'éthanoate d'éthyle. L'ajout d'un large excès de diméthylsulfure $(CH_3)_2S$ conduit au composé **6** de formule brute $C_9H_{11}ClO_3$. Cette réaction se nomme une ozonolyse, elle réalise une coupure de la double liaison C=C de manière à former deux doubles liaisons C=O.
Exemple d'une réaction d'ozonolyse :



Le composé **6**, mis en solution dans le méthanol en présence de pyridine C_5H_5N, est transformé en ester méthylique **7**.

2.2.1. Représenter la formule topologique plane du composé **6**.

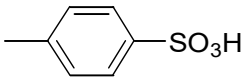
2.2.2. Proposer un mécanisme pour la réaction de transformation de **6** en **7**.

- **Obtention du jasmonate de méthyle**

L'ester **7** est ensuite transformé en jasmonate de méthyle par une réaction de Wittig. Cette étape ne sera pas étudiée dans ce problème.

2.3. Une deuxième synthèse avec cyclisation intermédiaire

Une autre voie de synthèse, également développée à partir de la cyclopent-2-èn-1-one **2**, consiste à transformer cette dernière en un composé **10** à l'aide d'éthane-1,2-diol en présence d'acide para-toluènesulfonique (ou APTS) représenté ci-après :



APTS

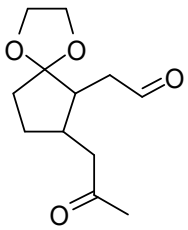
2.3.1. Représenter la formule topologique du composé **10**. Nommer la fonction formée.

2.3.2. Quel est l'intérêt d'utiliser l'acide para-toluènesulfonique dans la transformation de **2** en **10** ? Proposer un mécanisme pour la formation de **10**.

Le composé **10**, traité par le 2-méthylbuta-1,3-diène, conduit principalement au composé **11**.

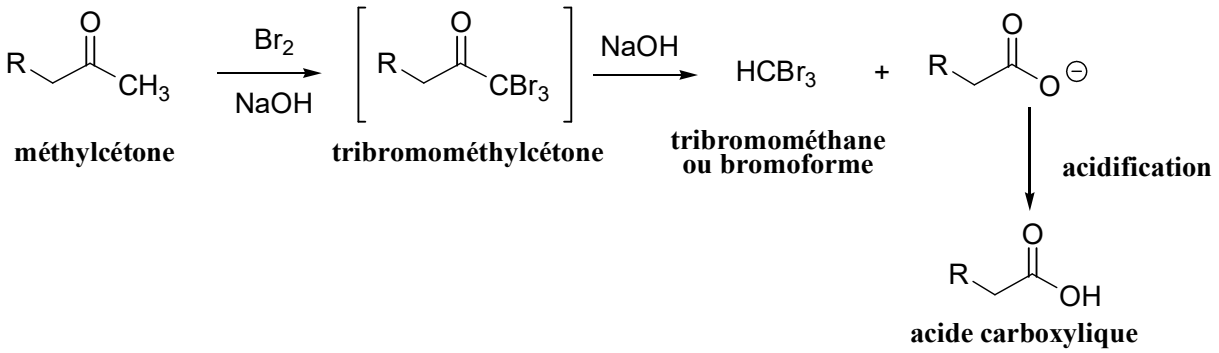
2.3.3. En admettant que la réaction de formation du composé **11** suit le même type de régiosélectivité que celle observée pour la formation du composé **4**, écrire la formule topologique plane de **11**.

L'action sur **11** de tétraoxyde d'osmium OsO_4 conduit au composé **12**. Ce dernier est transformé par un réactif adéquat en composé **13** :



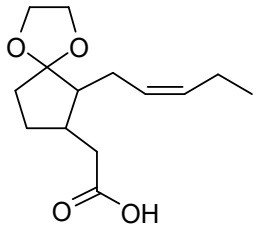
13

La suite de la synthèse met en jeu une réaction dite « haloforme ». Celle-ci consiste à transformer une méthylcétone en acide carboxylique par action du dibrome en milieu basique, suivie d'une acidification. Il se forme au cours de cette transformation une tribromométhylcétone, non isolée, qui se transforme *in situ* en tribromométhane ou bromoforme et en ion carboxylate :



2.3.4. Proposer, par analogie avec l'action d'un nucléophile sur un dérivé d'acide carboxylique, un mécanisme pour la transformation de la tribromométhylcétone en ion carboxylate.

Après la réaction haloforme, on réalise une réaction de Wittig afin d'introduire une chaîne carbonée au niveau de la fonction aldéhyde. On obtient alors **14** :

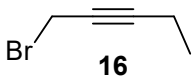


14

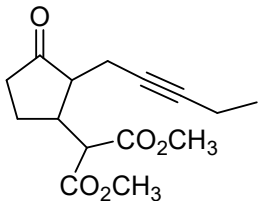
2.3.5. Proposer, en précisant les réactifs utilisés et les conditions opératoires, une suite de réactions pour transformer le composé **14**, en jasmonate de méthyle. Justifier l'ordre de ces réactions.

2.4. Une troisième synthèse par addition de Michael

Une autre synthèse utilise comme réactif dans la première étape l'acide malonique ou acide propanedioïque. Celui-ci est traité par le méthanol en présence d'acide sulfurique pour obtenir le composé **14**. Ce composé **14**, mis en solution dans le DMSO ou diméthylsulfoxyde, est traité par du méthanolate de sodium CH_3ONa. On ajoute ensuite la cyclopent-2-èn-1-one **2**. Il se forme alors un composé ionique **15** non isolé. On lui additionne alors le bromoalcyne **16** et on isole le diester **17**. Ces deux derniers composés sont représentés ci-après :



16



17

2.4.1. Écrire la formule topologique du composé **14**. Quel est l'intérêt de la transformation de l'acide malonique en **14** ?

2.4.2. Quelle est l'action du méthanolate de sodium sur le composé **14** ? Aurait-on pu utiliser pour cette même réaction l'éthanolate de sodium ? Justifier votre réponse.

2.4.3. Proposer un mécanisme pour la réaction de Michael de formation du composé ionique **15**. Représenter sa formule topologique plane.

Le bromoalcyne **16** est formé selon la séquence réactionnelle suivante :

1ère étape : le but-1-yne est traité à basse température par le chlorure de méthylmagnésium ; lorsque le dégagement gazeux observé cesse, on ajoute du méthanal. Après hydrolyse acide, on obtient **18**.
2ème étape : le composé **18** est transformé en **16** par action d'un réactif adéquat.

On rappelle qu'un alcyne de type R–C≡C–H possède un pK_a de l'ordre de 25.

2.4.4. Indiquer la nature du gaz formé lors de la première étape. À quelle famille de réaction appartient la transformation du but-1-yne par le chlorure de méthylmagnésium ?

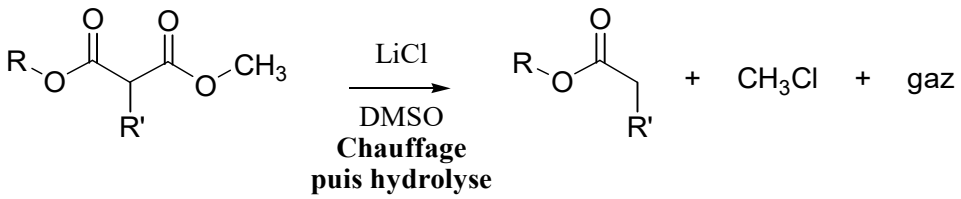
2.4.5. Représenter la formule topologique du composé **18**. Proposer un mécanisme pour sa formation.

2.4.6. Expliquer comment réaliser la transformation de **18** en **16**.

Cette synthèse se termine par une réaction de dihydrogénation de **17** en **19**, puis par une décarboxylation du diester **19**. Une décarboxylation est l'élimination de CO_2 d'une molécule.

2.4.7. Quel catalyseur utiliser pour hydrogéner **17** en **19** en vue de la synthèse du jasmonate de méthyle ? Représenter la formule topologique de **19**.

La réaction de décarboxylation à chaud du β-diester **19** a été réalisée selon des conditions opératoires développées par Krapcho : traitement de **19** en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) en présence d'un excès de chlorure de lithium LiCl. On obtient dans ces conditions un dégagement gazeux et du chlorométhane et, après hydrolyse, un ester :



2.4.8. Préciser le mécanisme de la réaction de décarboxylation dans les conditions opératoires développées par Krapcho, sachant que la première étape met en jeu l'anion chlorure et conduit à la formation de chlorométhane et d'un intermédiaire anionique.

Données à 300 K :

DONNÉES SPECTRALES :

Données RMN ^{1}H : gamme de déplacements chimiques δ en ppm :

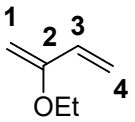
Proton H	-CH-C-	-CH-C=C-	-CH-C=O	-CH-OR	-CH=C-	-CH=O
δ (ppm)	0,9 - 1,3	1,6 - 2,5	2,0 - 3,0	3,3 - 3,7	4,5 - 6,0	9,5 - 10,0

Données INFRAROUGE : nombres d'onde σ (en cm^{-1}) de vibration de quelques liaisons :

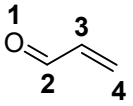
liaison	OH	CH	$CH_{aldéhyde}$	C=C	C=O
σ (cm^{-1})	3300 – 3600	2910 – 2970	2750 – 2900	1580 – 1620	1710 – 1750

Orbitales moléculaires π frontières du 2-éthoxybuta-1,3-diène et du prop-2-ènal :
Les coefficients représentent la contribution de chaque OA $2p_z$ de l'atome considéré à l'OM. Les molécules sont placées sont le plan (xy).

2-éthoxybuta-1,3-diène



prop-2-ènal



Énergie	α + 0,59β	α - 0,63β
C(1)	0,64	0,58
C(2)	0,37	- 0,37
C(3)	- 0,34	- 0,39
C(4)	- 0,57	0,61

Énergie	α + β	α - 0,35β
O(1)	0,58	0,43
C(2)	0	- 0,58
C(3)	- 0,58	- 0,23
C(4)	- 0,58	0,66

α et β sont deux paramètres négatifs.