

DS n°5
CHIMIE ORGANIQUE

Problème n°1 : Synthèse de la cortisone (E3A PC 2008)

Une synthèse historique de la cortisone est celle de Woodward dont la première étape fait réagir le buta-1,3-diène sur le composé [A].

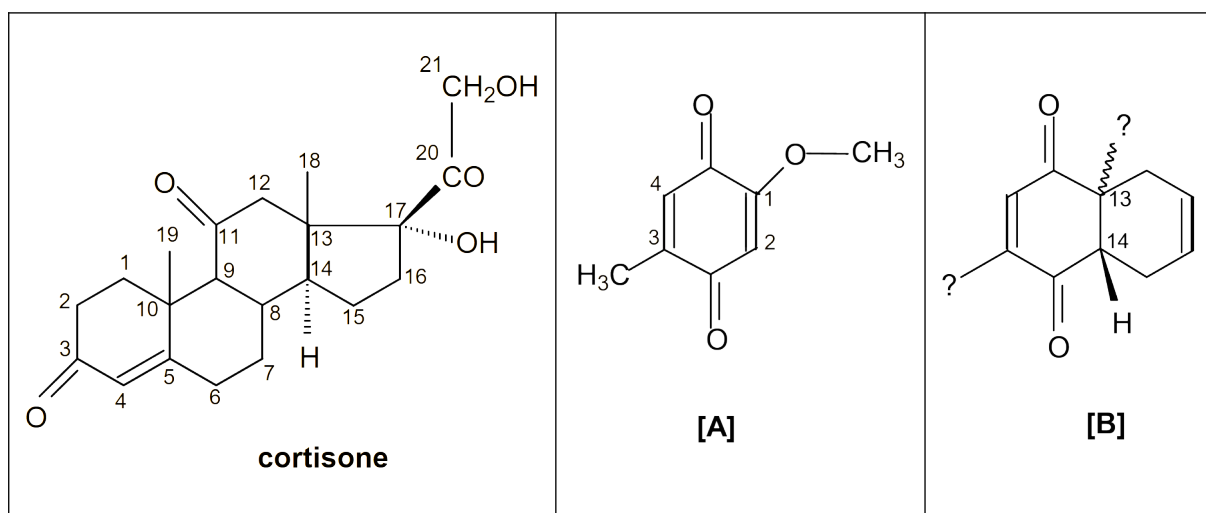


Figure 1 : Notations utilisées pour les molécules mises en jeu

A1. Quel est le nom de cette réaction ? Montrer qu'elle peut conduire à deux isomères de constitution sans tenir compte de la stéréochimie.

Les orbitales moléculaires haute occupée (HO) et basse vacante (BV) de chaque molécule ont respectivement pour énergie :

| Orbitale | butadiène | [A] |
|----------|-----------------------|-----------------------|
| BV | $\alpha - 0,62 \beta$ | $\alpha - 0,19 \beta$ |
| HO | $\alpha + 0,62 \beta$ | $\alpha + 0,77 \beta$ |

α et β sont deux paramètres négatifs utilisés dans la méthode de Hückel pour calculer les énergies des orbitales moléculaires.

A2a. Justifier l'interaction HO/BV à prendre en compte, en déduire la réactivité de chaque molécule.

Les coefficients relatifs aux orbitales atomiques $2p_z$ centrées sur les atomes de carbone (référéncés 1' à 4') du buta-1,3-diène (placé dans le plan xy) sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

| Atome C | 1' | 2' | 3' | 4' |
|---------|-------|-------|-------|------|
| BV | 0,60 | -0,37 | -0,37 | 0,60 |
| HO | -0,60 | -0,37 | 0,37 | 0,60 |

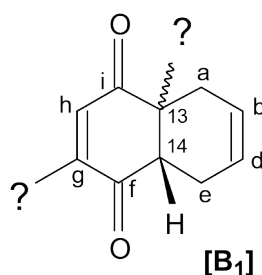
A2b. Représenter les orbitales frontières du buta-1,3-diène.

Les coefficients relatifs aux orbitales atomiques $2p_z$ centrées sur les atomes de carbone (référéncés 1 à 4) du composé **[A]** (placé dans le plan xy) sont, de même :

| Atome C | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------|-------|-------|------|-------|
| BV | -0,32 | 0,18 | 0,38 | -0,24 |
| HO | -0,40 | -0,58 | 0,33 | 0,45 |

A2c. Représenter, en le justifiant, l'isomère de constitution majoritaire **[B]** sur le modèle de la figure 1.

A3a. Cette réaction est stéréosélective ; représenter **[B₁]** l'un des stéréoisomères obtenus en complétant le schéma ci-dessous ; préciser l'orientation de la liaison du C₁₃ en la justifiant.



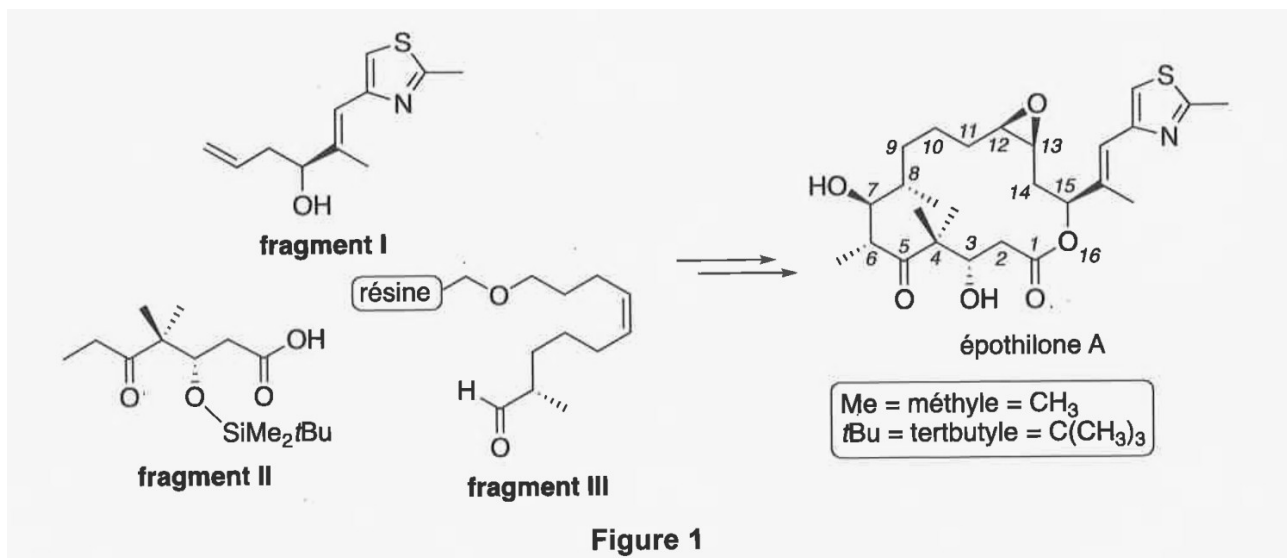
A3b. Quelles sont les configurations de ses carbones asymétriques ?

A3c. Représenter l'autre stéréoisomère obtenu **[B₂]**. Préciser la relation de stéréochimie entre **[B₁]** et **[B₂]**.

A3d. Le mélange obtenu est-il optiquement actif ?

Problème n°2 : Synthèse de l'épothilone A (CCINP PC 2023)

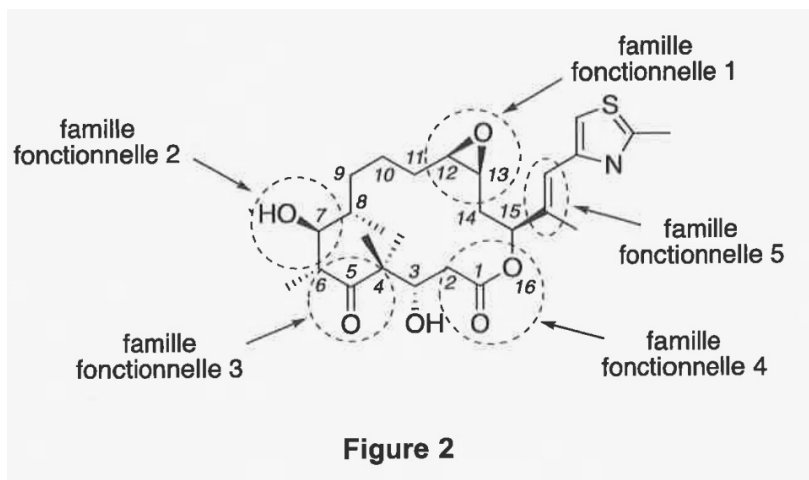
Les épothilones constituent une nouvelle classe de molécules macrocycliques cytotoxiques à 16 chaînons au fort potentiel en chimiothérapie. Plusieurs épothilones sont actuellement en cours de développement clinique pour le traitement de divers cancers. Ce problème s'intéresse plus particulièrement à la synthèse supportée sur résine de l'épothilone A par l'équipe de K. C. Nicolaou (*Journal of the American Chemical Society*, 1997, 119, 7960 et *Angewandte Chemie International Edition* 1997, 36, 2097) à partir des fragments suivants (**figure 1**) :



Les parties de ce problème sont indépendantes et le candidat est libre de les traiter dans l'ordre qu'il souhaite. 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.

Partie I – L'épothilone A

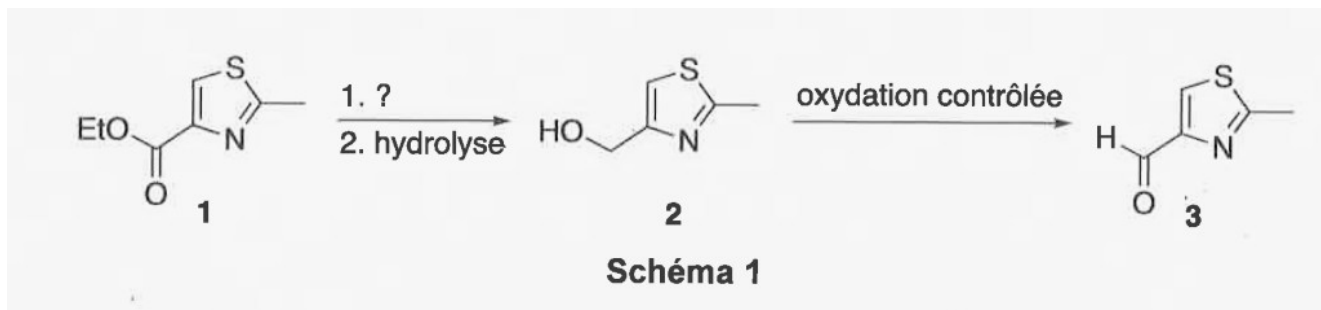
Q1. Nommer les cinq familles fonctionnelles entourées dans la structure de l'épothilone A (**figure 2**).



- Q2.** Attribuer le descripteur stéréochimique *R* ou *S* à l'atome de carbone asymétrique repéré par l'indice de position 7 sur la structure de l'épothilone A (**figure 2**). Justifier la réponse.
- Q3.** Attribuer le descripteur stéréochimique *E* ou *Z* à la double liaison carbone-carbone hors du cycle de l'épothilone A. Justifier la réponse.
- Q4.** Identifier tous les éléments stéréogènes de l'épothilone A et déterminer le nombre de stéréoisomères de configuration différents de l'épothilone A. Justifier la réponse.

Partie II - Synthèse du fragment I

La synthèse du **fragment I** peut être réalisée à partir du 2-méthyl-4-éthoxycarbonylthiazole **1** comme substrat de départ et débute ainsi (**schéma 1**) :

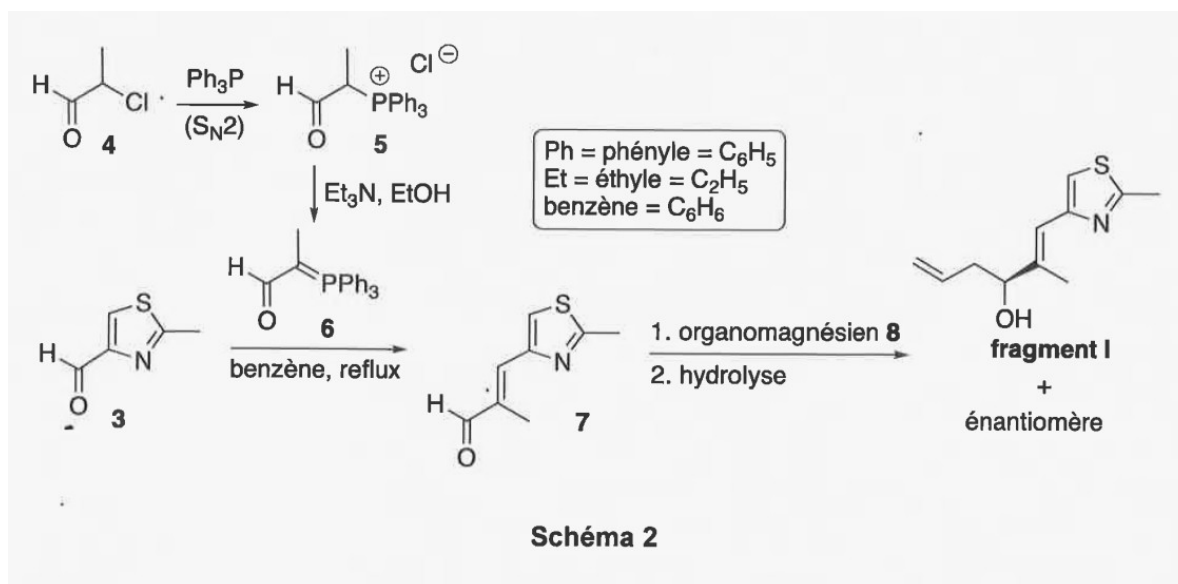


- Q5.** Proposer un réactif pour la transformation **1** → **2**.
Expliquer pourquoi une oxydation contrôlée est nécessaire pour la transformation **2** → **3**.

Le spectre infrarouge (IR) de l'espèce **3** présente, entre autres, une bande d'absorption de forte intensité au nombre d'onde 1695 cm^{-1} .

- Q6.** Proposer une attribution pour cette bande.

Le composé **3** permet d'accéder au **fragment I** à l'aide de la suite réactionnelle suivante (**schéma 2**) :

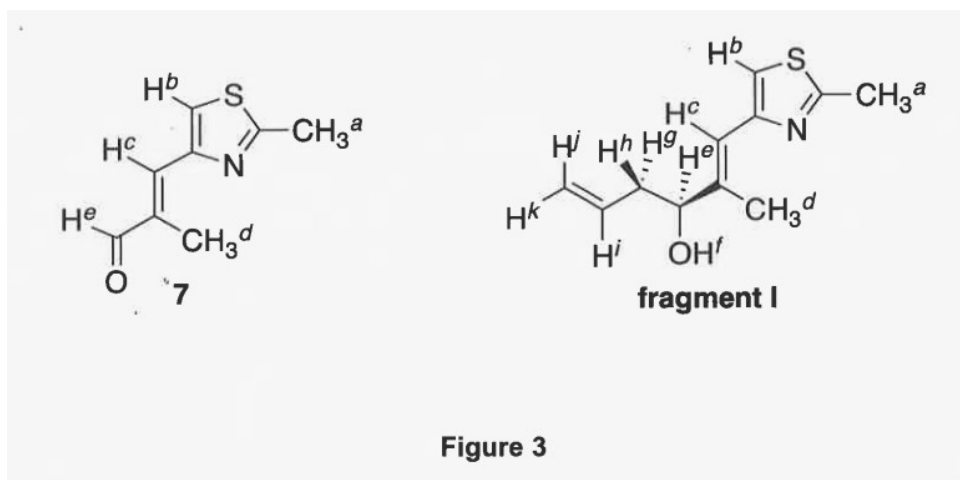


- Q7.** Repérer le(s) site(s) électrophile(s) de l'espèce **4**. Justifier la réponse.
Donner le type VSEPR (AX_pE_q) de l'atome de phosphore de la triphénylphosphine (Ph_3P).
Justifier le caractère nucléophile de cet atome.
- Q8.** Proposer une structure pour l'organomagnésien **8**.
Proposer un mécanisme modélisant la réaction de l'espèce **7** avec l'organomagnésien **8**. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
Indiquer si le mélange du **fragment I** et de son énantiomère est optiquement actif. Justifier la réponse.

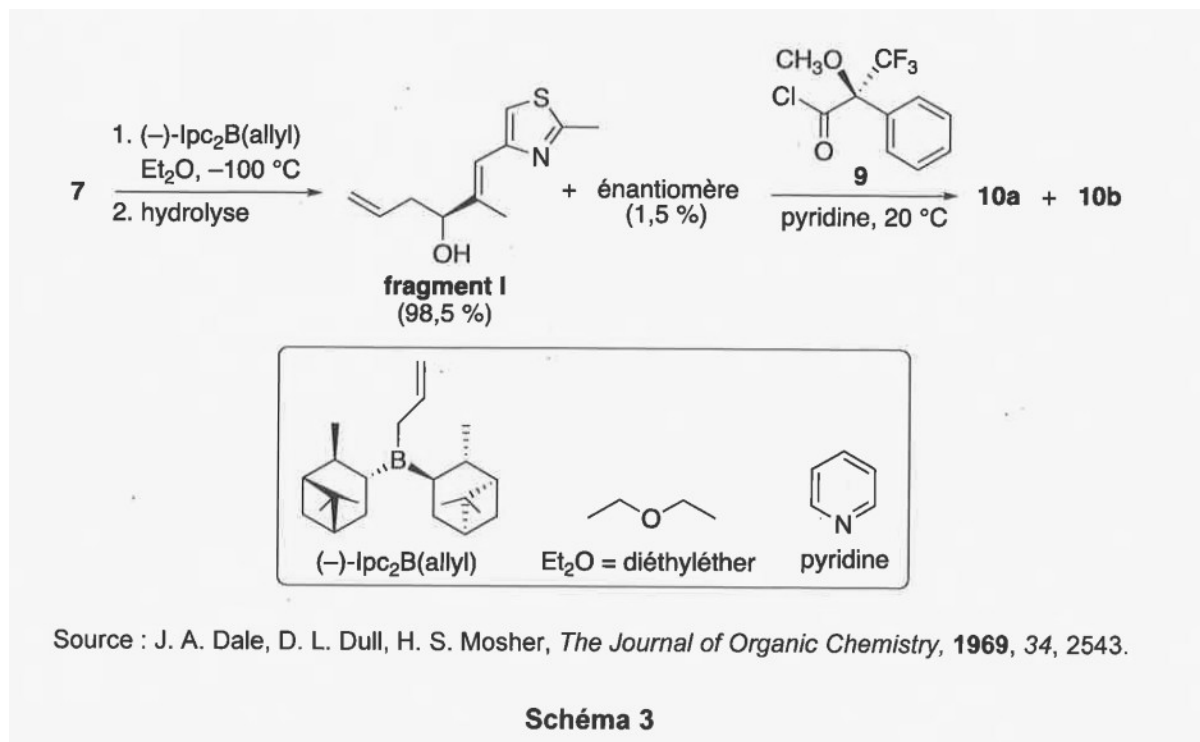
Lors de l'étude de la transformation de l'espèce **7** avec l'organomagnésien **8**, des prélèvements du milieu réactionnel sont effectués, à intervalles de temps réguliers, à l'aide d'une seringue. Après traitement, les prélèvements sont analysés par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN 1H) à 500 MHz dans le chloroforme deutérié ($CDCl_3$). Au cours du temps, on observe entre autres :

- un signal disparaissant à 9,57 ppm (singulet, 1H) ;
- des signaux apparaissant à 5,79 - 5,87 ppm (multiplet, 1H), 5,02 ppm (doublet, $J = 17,1$ Hz, 1H) et 4,97 ppm (doublet, $J = 10,3$ Hz, 1H).

- Q9.** Montrer que les prélèvements permettent de suivre l'avancement de la réaction en attribuant chacun des signaux à un ou des atomes d'hydrogène caractéristiques. Justifier la réponse.
On utilisera les notations de la **figure 3**.



L'allylborane chiral (-)-lpc₂B(allyl) réagit comme un organomagnésien. En l'additionnant à basse température sur le composé **7**, les auteurs sont parvenus à obtenir très majoritairement le **fragment I**. Ils ont pu déterminer les proportions du **fragment I** et de son énantiomère à l'aide de la méthode de dérivation de Mosher consistant à faire réagir quantitativement le mélange obtenu avec le chlorure d'acide chiral **9**. Dans le **schéma 3**, l'espèce **10a** provient de la réaction entre le chlorure d'acide **9** et le **fragment I** et l'espèce **10b** de la réaction entre le chlorure d'acide **9** et l'énantiomère du **fragment I** :



Q10. Représenter l'espèce **10a** et proposer un mécanisme rendant compte de sa formation.

Q11. Indiquer la relation d'isomérisie qui lie les composés **10a** et **10b**.

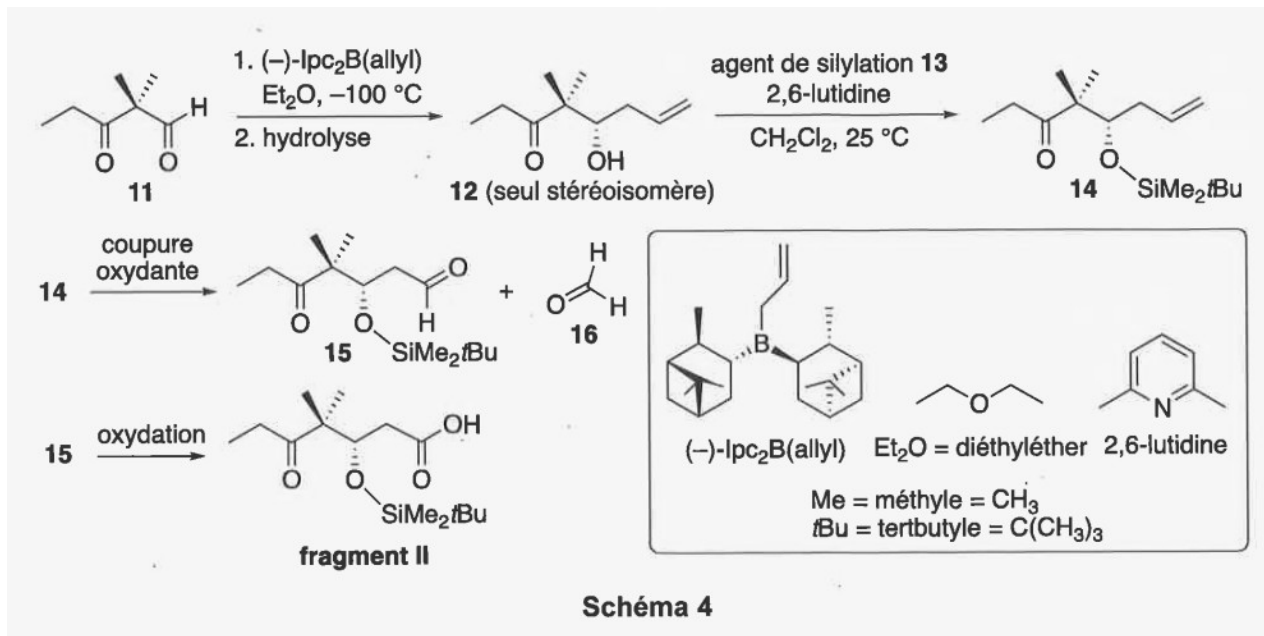
Expliquer pourquoi la réaction quantitative avec le chlorure d'acide **9** permet *a priori* de déterminer les proportions du **fragment I** et de son énantiomère par analyse en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H).

Le pouvoir rotatoire α du mélange obtenu lors de la réaction de l'espèce chimique **7** avec l'allylborane (-)-lpc₂B(allyl), composé de 98,5 % de **fragment I** et 1,5 % de son énantiomère, mesuré à 22 °C à une concentration de $1,00 \cdot 10^{-2} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ dans le chloroforme (CHCl₃) avec une cuve de 1,00 dm en utilisant la raie D du sodium, est égal à $-0,202^\circ$.

Q12. Déterminer le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{22}$ du **fragment I** dans les mêmes conditions.

Partie III - Synthèse du fragment II

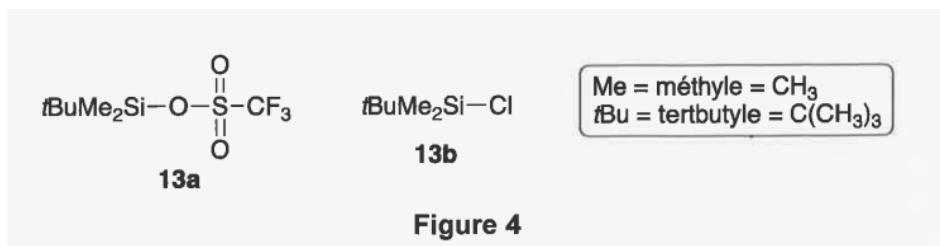
La synthèse du **fragment II** utilise le β -cétoaldéhyde **11** commercial comme substrat de départ (**schéma 4**) :



Q13. En assimilant la réactivité de l'allylborane $(-)-Ipc_2B(allyl)$ à celle d'un organomagnésien, justifier la chimiosélectivité de la réaction **11** \rightarrow **12**.

Q14. L'agent de silylation **13** est un donneur de silicium électrophile. La silylation de l'alcool du composé **12** (réaction **12** + **13** \rightarrow **14**) est beaucoup plus rapide avec le trifluorométhanesulfonate de tertbutyldiméthylsilyl **13a** qu'avec son analogue chloré **13b** (**figure 4** : source : E.J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D.H. Hua, *Tetrahedron Letters*, **1981**, *22*, 3455).

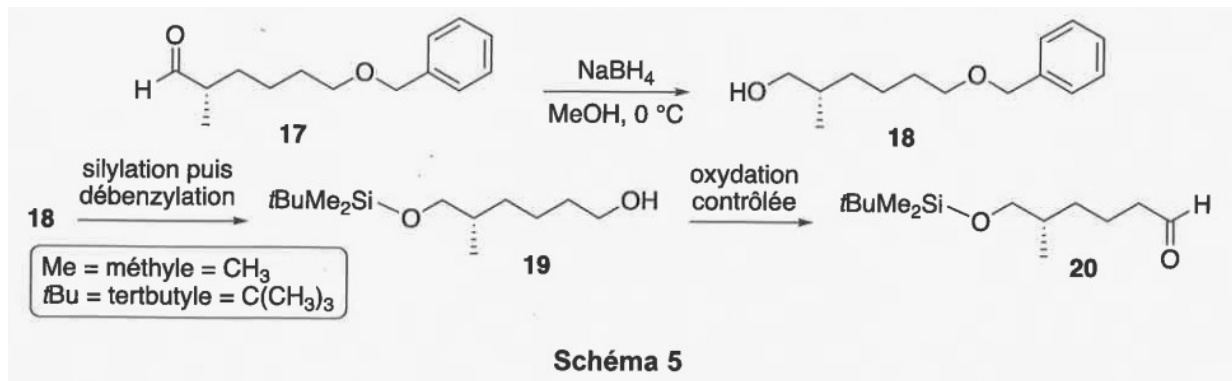
Justifier cette différence de réactivité.



Q15. Déterminer la variation du nombre d'oxydation des deux atomes de carbone de la double liaison de l'espèce **14** lors de la transformation **14** \rightarrow **15** + **16**. Justifier la réponse. Justifier l'adjectif "oxydante" pour qualifier cette transformation.

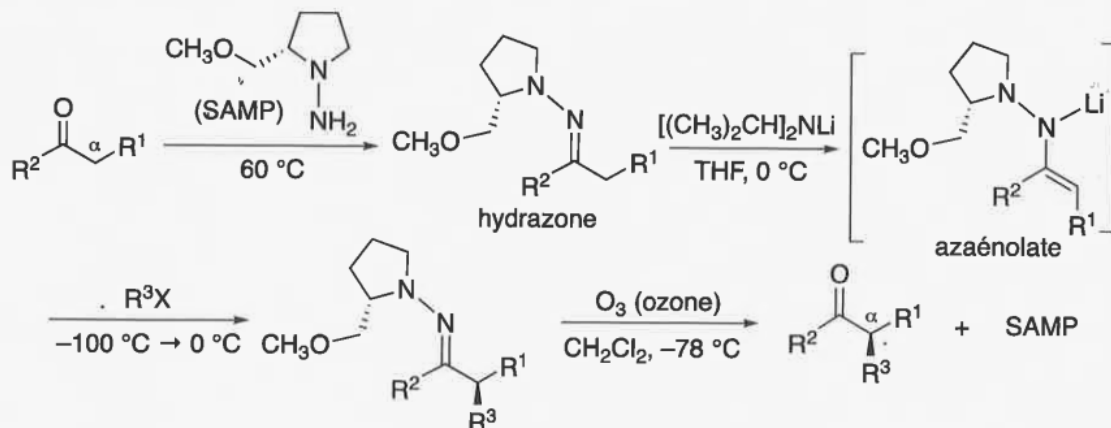
Partie IV- Synthèse du fragment III

La synthèse du **fragment III** débute à partir de l'espèce **17** selon la séquence de réactions ci-dessous (**schéma 5**) :



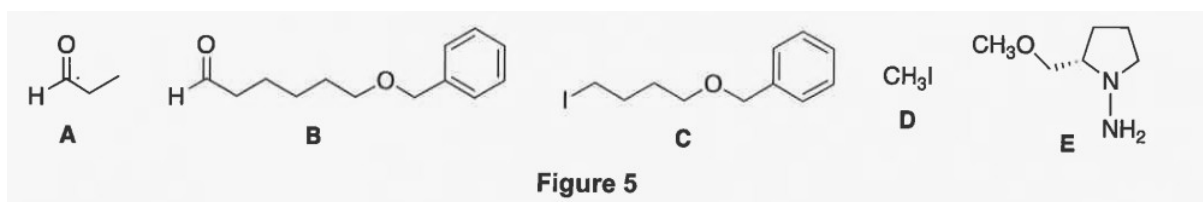
Document 1 - Les hydrazones chirales de Corey et Enders

L'introduction stéréosélective d'un substituant sur la position α des dérivés carbonyles a fait l'objet de nombreuses études. La méthode développée par E. J. Corey et D. Enders en 1976 repose sur une séquence réactionnelle comprenant la réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone avec la (2S)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine (SAMP) et la déprotonation de l'hydrazone chirale obtenue par le diisopropylamidure de lithium $[(CH_3)_2CH]_2NLi$ suivie du piégeage, avec un électrophile (R^3X), de l'azaénolate de configuration *E* généré. Ensuite, la fonction carbonyle et l'auxiliaire chiral SAMP sont régénérés par ozonolyse :



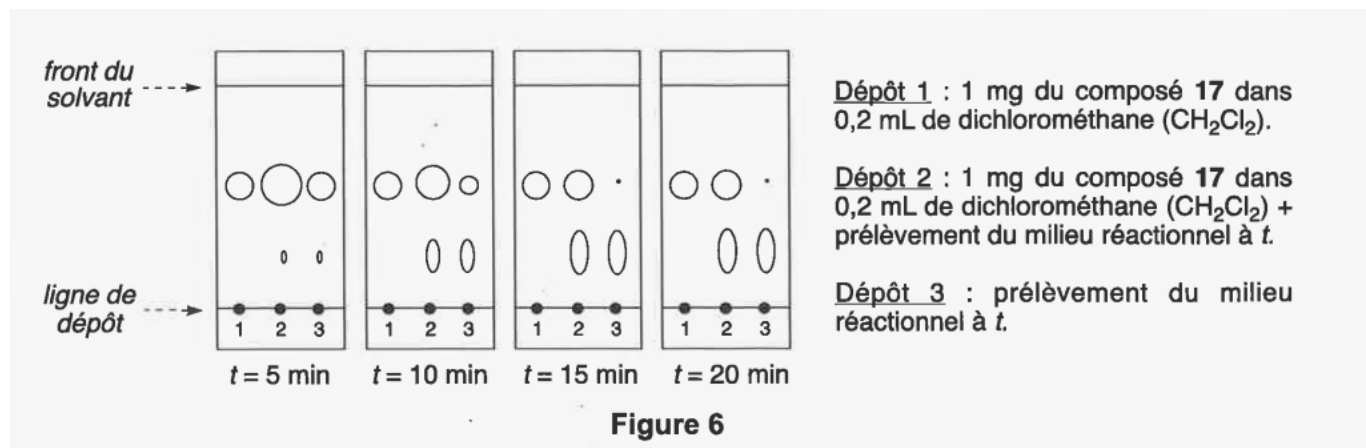
Source : E. J. Corey, D. Enders, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 17, 3.

Q16. En vous aidant du **document 1**, proposer une séquence réactionnelle, en représentant chaque intermédiaire pour la synthèse stéréosélective de l'espèce **17** en utilisant notamment certains des composés **A** à **E** représentés dans la **figure 5**.



Q17. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation de l'espèce **18**.

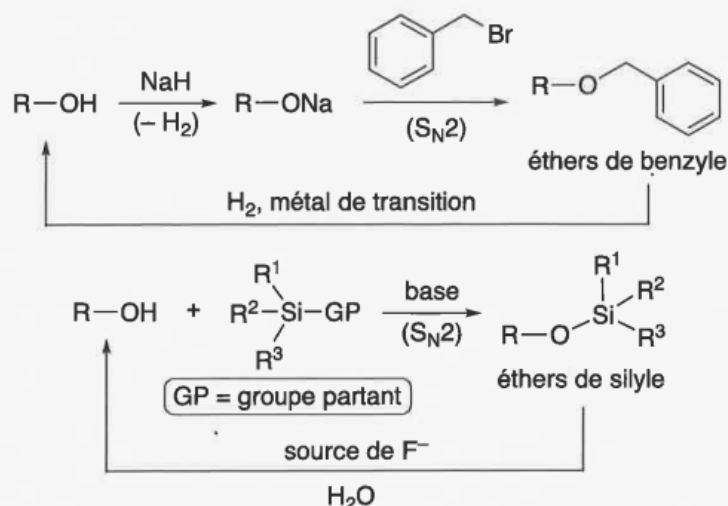
La transformation **17** → **18** est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) en effectuant des prélèvements du milieu réactionnel, à intervalles de temps réguliers ($t = 5, 10, 15$ et 20 min), à l'aide d'un capillaire. La phase stationnaire polaire est constituée d'une fine couche de gel de silice (SiO_2) avec indicateur de fluorescence. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et de diéthyléther (Et_2O) (3:2 en volume). Les tâches sont révélées avec une lampe à ultraviolets (UV) et entourées au crayon à papier (**figure 6**).



- Q18.** À chaque tâche révélée sur les plaques de chromatographie sur couche mince (CCM), attribuer le produit qui lui correspond. Justifier les positions relatives de ces tâches. Estimer le temps au bout duquel la transformation peut être considérée comme totale. Justifier la réponse.

Document 2 - Éthers de benzyle et de silyle

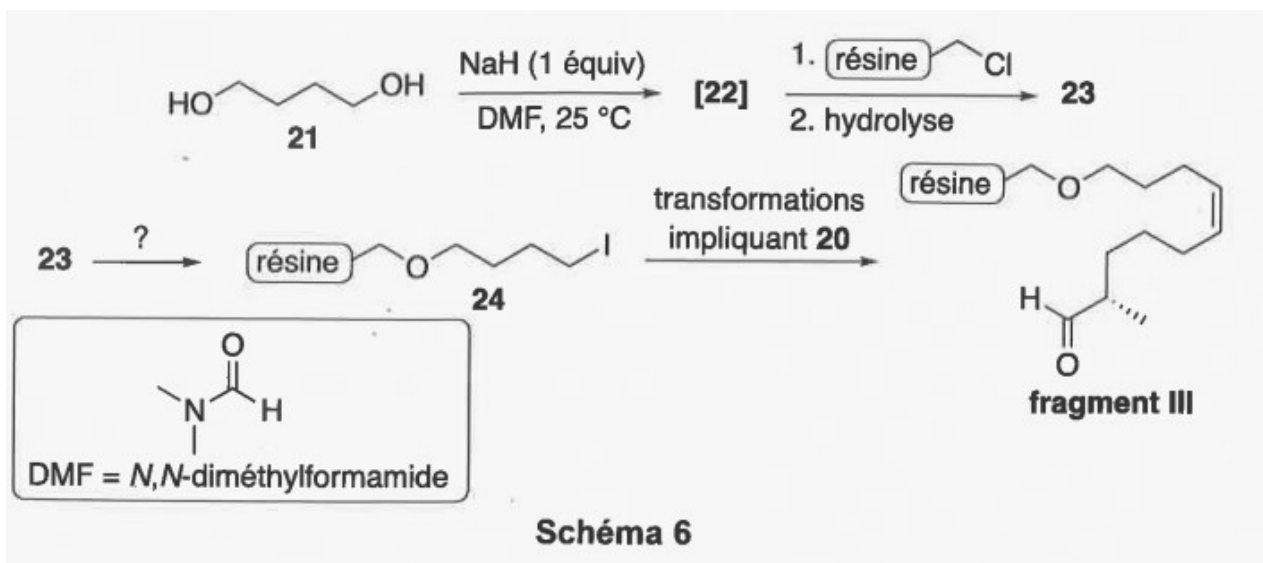
Un alcool peut être protégé sous forme d'éthers de benzyle ou de silyle, via des réactions de substitution nucléophile $\text{S}_{\text{N}}2$. La déprotection d'un éther de benzyle s'effectue sous atmosphère de dihydrogène (H_2) en présence d'un métal de transition, alors que celle d'un éther de silyle nécessite un traitement par une source d'ions fluorure (F^-) en présence d'eau. Ces deux protections des alcools sont dites " orthogonales " car les conditions de déprotection de l'une n'affectent pas l'autre.



Source : T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Edition, Wiley Interscience, New-York, 1999.

- Q19.** L'espèce est obtenue par silylation puis débenzylation du composé **18**. En vous aidant du **document 2**, justifier l'ordre choisi pour effectuer ces deux réactions pour une synthèse sélective de l'espèce **19**. Justifier la réponse.

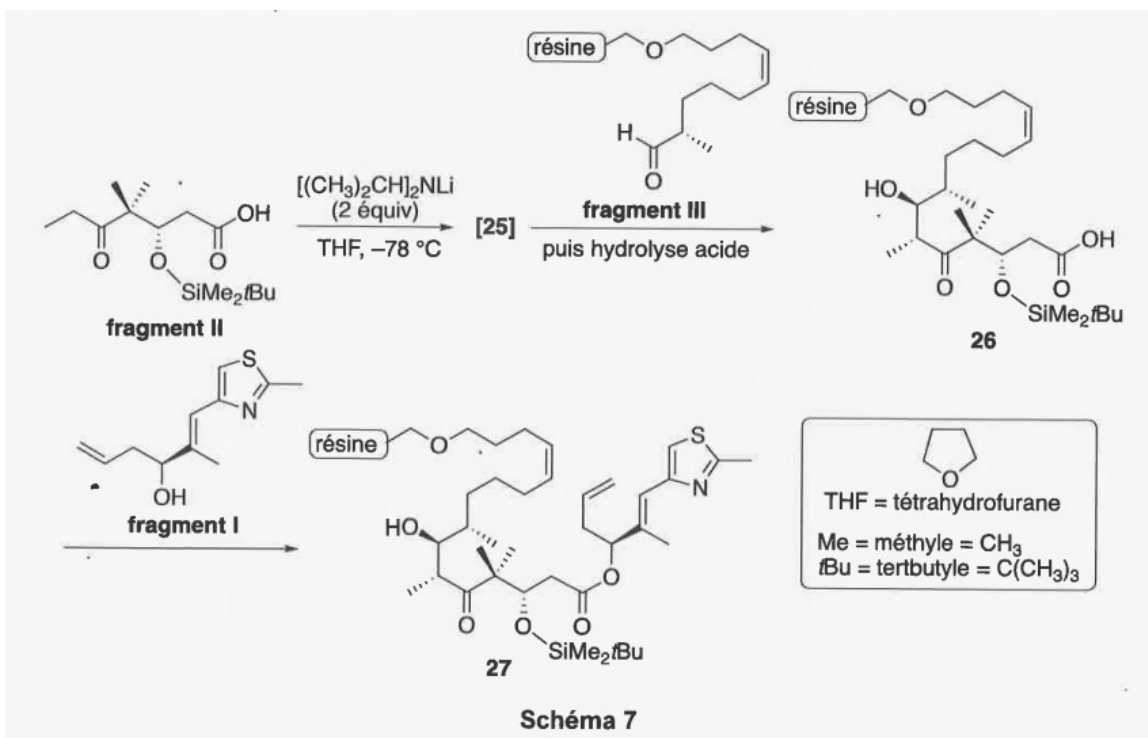
Le **fragment III** est finalement obtenu avec la séquence de réactions décrites ci-dessous (**schéma 6**) :



- Q20.** Représenter l'intermédiaire [22]. Quel gaz accompagne sa formation ?
- Q21.** Représenter l'espèce 23 et proposer un mécanisme rendant compte de sa formation (la résine utilisée est un polystyrène réticulé chimiquement inerte).
- Q22.** Proposer une séquence réactionnelle, en représentant chaque intermédiaire, pour la formation du composé iodé 24 à partir de l'espèce 23.

Partie V - Accès à l'épothilone A

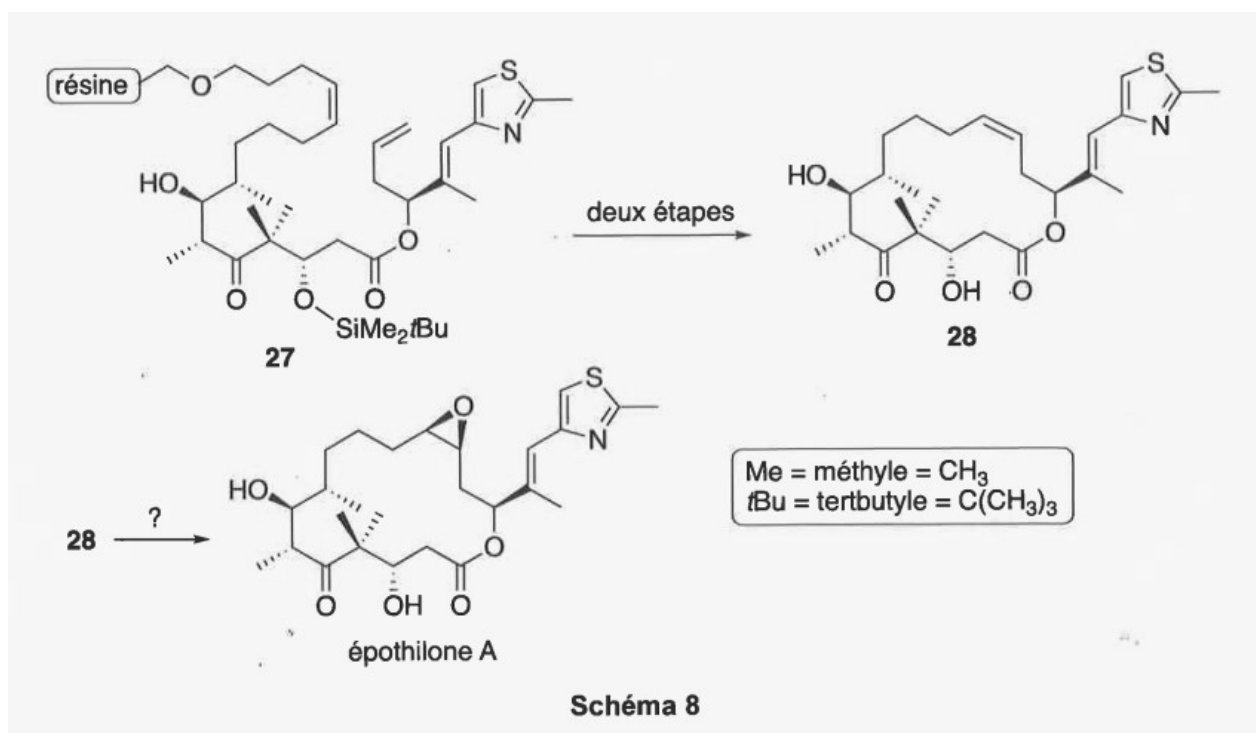
Les trois fragments sont tout d'abord assemblés selon la séquence réactionnelle suivante (**schéma 7**) :



Q23. Représenter l'énolate [25] et justifier l'emploi de 2 équivalents de diisopropylamide de lithium $[(CH_3)_2CH]_2NLi$ pour sa formation.
Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du composé 26. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.

Q24. Proposer des conditions opératoires pour optimiser le rendement de la formation de l'espèce chimique 27. On considérera que l'alcool du composé 26 n'est pas réactif en raison d'un important encombrement stérique.

Finalement, l'épothilone A est obtenue à partir du composé 27 en trois étapes décrites ci-dessous (schéma 8) :



Q25. Proposer un réactif pour effectuer la transformation 28 → épothilone A. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
Identifier, sans le représenter, le sous-produit, minoritaire et de formule brute $C_{26}H_{39}NO_7S$, qui accompagne la formation de l'épothilone A de formule brute $C_{26}H_{39}NO_6S$.

Données relatives au problème

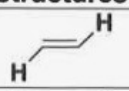

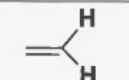
Numéros atomiques et électronégativités de Pauling

| Elément | H | C | N | O. | P | Cl |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| Z | 1 | 6 | 7 | 8 | 15 | 17 |
| χ | 2,20 | 2,55 | 3,04 | 3,44 | 2,19 | 3,16 |

Données RMN ^1H

Gamme de déplacements chimiques de quelques atomes d'hydrogène caractéristiques et valeurs typiques des constantes de couplage 2J et 3J des atomes d'hydrogène éthyléniques*

| Atomes d'hydrogène | δ (ppm) |
|--------------------|----------------|
| O-H | 1,0 – 6,0 |
| C=C-CH | 1,6 – 2,3 |
| -CH-O- | 3,5 – 4,8 |
| C=C-H | 4,6 – 7,0 |
| CHO (aldéhyde) | 9,1 – 10,3 |

| Structures | J (Hz) |
|---|---|
|  | $^3J = 12 - 18$ |
|  | $^3J = 5 - 12$ |
|  | 2J très faible (< 3 Hz) ; souvent non observée |

Données IR

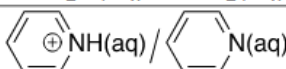
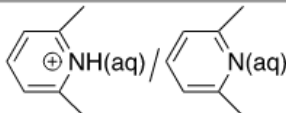
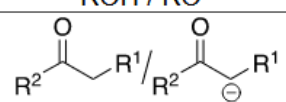
Gamme de fréquences de vibration de quelques liaisons caractéristiques*

| Liaisons | σ (cm^{-1}) | Intensité |
|-------------------------|-------------------------------|-----------|
| C=O (aldéhyde) | 1 720 – 1 740 | Forte |
| C=O (aldéhyde conjugué) | 1 660 – 1 705 | Forte |
| C=N (imine) | 1 640 – 1 690 | Variable |
| C=C (alcène) | 1 645 – 1 675 | Faible |
| C=C (alcène conjugué) | 1 620 – 1 650 | Faible |

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

Constantes d'acidité

(supposées indépendantes de la température ; les valeurs < 0 et > 14 sont extrapolées)

| Couple | pK _a |
|---|-----------------|
| $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} / \text{CF}_3\text{SO}_3^-$ | -14,7 |
| HCl / Cl^- | -5,9 |
| $\text{RCO}_2\text{H}(\text{aq}) / \text{RCO}_2^-(\text{aq})$ | 3 – 5 |
|  | 5,2 |
|  | 6,7 |
| ROH / RO^- | 16 – 18 |
|  | ~ 22 |
| H_2 / H^- | 35 |
| $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH} / [(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{N}^-$ | 36 |