

Mines PC 2020

Des données utiles à la résolution du problème sont fournies à la fin de l'énoncé.

Synthèse totale de la fusarisétine A

En 2011, l'équipe du professeur Ahn a isolé un composé naturel, la fusarisétine A, à partir d'un champignon terricole, le *Fusarium* sp. FN080326. La fusarisétine A a suscité l'intérêt pour ses propriétés anticancéreuses, sans être cytotoxique.

Ce composé a une structure complexe ; il contient en particulier une jonction spiranique, c'est-à-dire que deux de ses cycles sont reliés uniquement par un seul atome commun (figure 1). La stéréochimie de plusieurs des centres stéréogènes de la fusarisétine A a été intentionnellement omise.

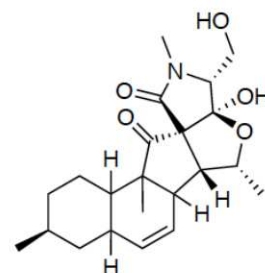
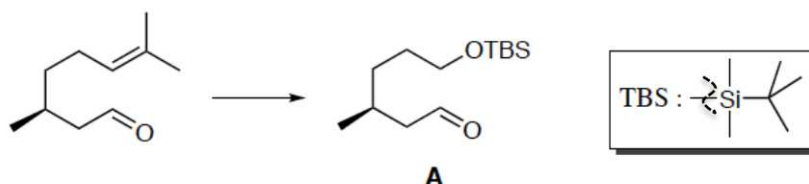


Figure 1 - Structure de la (-)-fusarisétine A

Ce problème est consacré à l'étude d'une partie de la synthèse totale de cette molécule. Il est composé de trois parties indépendantes.

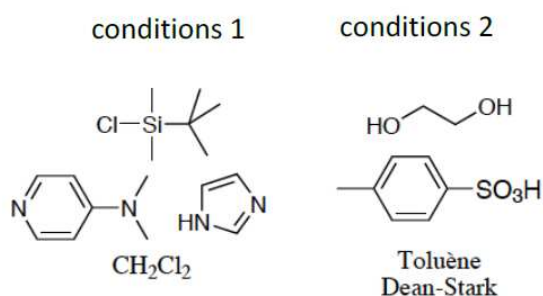
Stratégie de synthèse

On étudie dans un premier temps la synthèse de la molécule A réalisée à partir du (S)-(-)-citronellal dont la structure est proposée ci-dessous. La synthèse de A publiée par Inoue et coll. se déroule en cinq étapes.



Une partie des conditions opératoires utilisées pour réaliser deux des étapes de la transformation du citronellal en aldéhyde A sont rassemblées ci-après.

1- En détaillant le raisonnement, proposer une séquence réactionnelle mettant notamment en jeu les conditions opératoires données et permettant de convertir le (S)-(-)-citronellal en molécule A. Justifier l'ordre des étapes de la séquence réactionnelle proposée et préciser les réactifs, les solvants et les conditions opératoires.



2- Donner le mécanisme pour l'étape mettant en jeu les conditions 2. Expliquer le rôle du toluène et l'intérêt du montage Dean-Stark.

Synthèse stéréosélective de la décaline G

Le schéma synoptique de la synthèse du composé G à partir du composé A est présenté figure 2. Le composé A, énantiomériquement pur, est ajouté, à -78°C , à une solution contenant 1,0 équivalent molaire de LiHMDS (bis(triméthylsilyl)amidure de lithium) et un léger excès de

phosphonate (composé phosphoré). Le milieu est hydrolysé et on isole, après purification, le composé **B** avec un rendement de 71 %.
Le spectre de RMN ^1H du composé **B**, enregistré dans CDCl_3 à la fréquence de 400 MHz, est présenté dans la table 1 donnée en annexe.

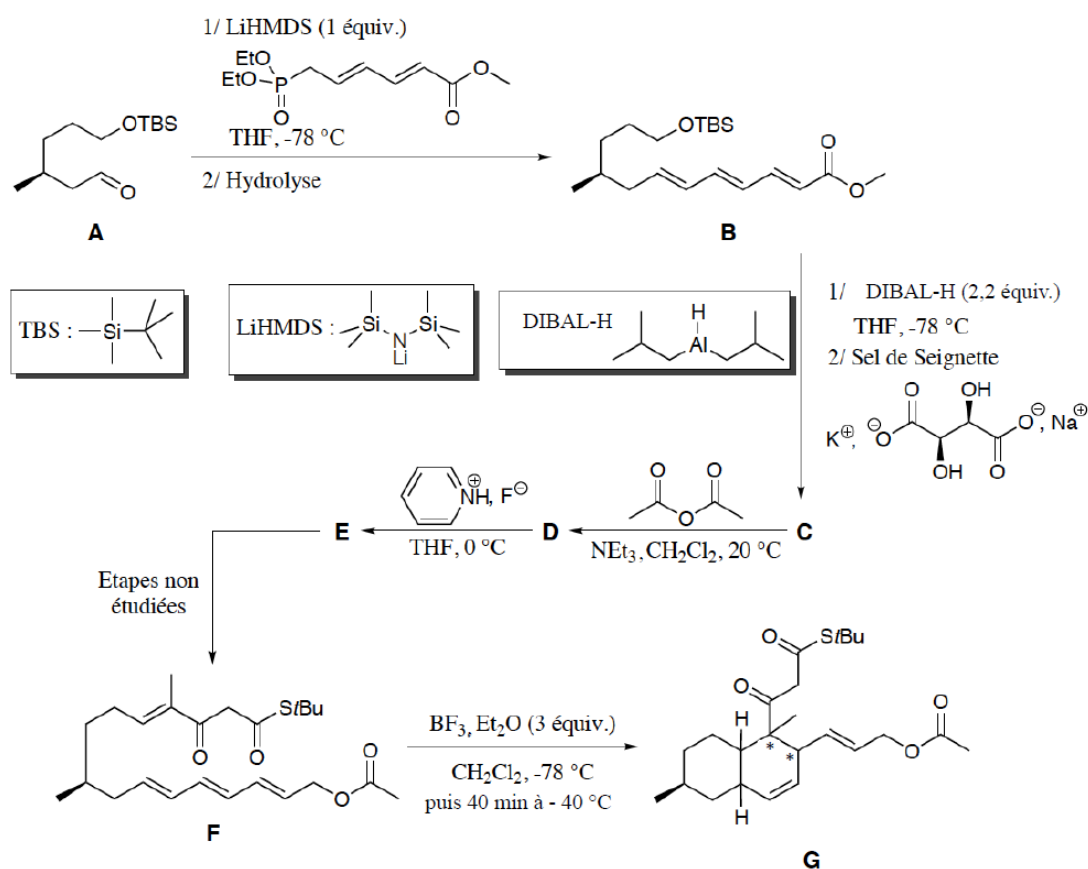


Figure 2 – Schéma synoptique de la synthèse de la décالية **G**.

3- À quelle réaction classique s'apparente cette transformation ? Combien de stéréo-isomères sont susceptibles d'être obtenus ? Quelle est la relation de stéréo-isomérisie qui les lie ?

4- En explicitant le raisonnement, attribuer les signaux n^{os} 1, 5, 6, 7 et 8 (cf. table 1) aux protons qui en sont responsables.

En solution dans le THF, le composé **B** est traité, à -78°C , par 2,2 équivalents molaires d'hydrure de diisobutylaluminium en solution dans l'hexane. Le milieu est agité à cette température pendant 30 min, puis une solution saturée de sel de Seignette (cf. figure 2) y est ajoutée. La suspension obtenue est alors agitée vigoureusement jusqu'à disparition complète du précipité. Le contenu de la phase aqueuse est extrait par de l'éthanoate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées, le solvant est évaporé, puis le produit **C** obtenu est purifié par chromatographie. Lors de la transformation de **B** en **C**, le spectre d'absorption IR montre la disparition d'une bande à 1720 cm^{-1} et l'apparition d'une bande à 3356 cm^{-1} .

5- Que peut-on déduire de la comparaison des spectres d'absorption IR de **B** et de **C** ? Donner la structure du produit **C**.

Le composé **C** est dissous dans du dichlorométhane contenant de la triéthylamine en léger excès. L'anhydride éthanoïque est ensuite ajouté goutte à goutte. Après deux heures d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée. Après traitement et purification, **D** est obtenu avec un rendement de 96 %.

6- Donner la formule de **D** et proposer un mécanisme pour sa formation.

Finale^{ment}, **D** est solubilisé dans le THF dans un récipient en plastique. Une solution contenant un mélange d'acide fluorhydrique et de pyridine est ajoutée goutte à goutte à 0 °C. L'hydrolyse du milieu réactionnel est suivie de l'extraction de la phase aqueuse par l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure, séchées, et le solvant est évaporé. **E** est obtenu, après purification, avec un rendement de 93 %. Par rapport au spectre de RMN ¹H de la molécule **D**, on observe, entre autres, la disparition des signaux intégrant respectivement pour neuf et six protons, et l'apparition d'un singulet intégrant pour un proton, de déplacement chimique égal à 2,30 ppm.

7- Donner la structure du composé **E**. Analyser le rôle du groupe *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) dans la stratégie de synthèse adoptée par les auteurs.

E est transformé en **F** par une séquence réactionnelle non étudiée ici. Ce composé est converti, en présence de trifluoroborane, en solution dans l'éthoxyéthane, en un seul composé bicyclique **G**. Cette réaction intramoléculaire, stéréosélective, permet de créer en une seule étape quatre centres stéréogènes. Les stéréodescripteurs des centres stéréogènes marqués d'une étoile sont tous les deux (*R*).

8- Compléter la structure de la molécule **G** en indiquant la position (par rapport au plan moyen de **G**) des substituants présents sur les centres stéréogènes contrôlés au cours de l'étape de cyclisation. On justifiera soigneusement le raisonnement utilisé pour expliquer les positions proposées.

9- Quel peut être le rôle du trifluoroborane dans cette synthèse ?

Étude de l'étape clé de la synthèse : formation d'un complexe η^3 -allyle du palladium

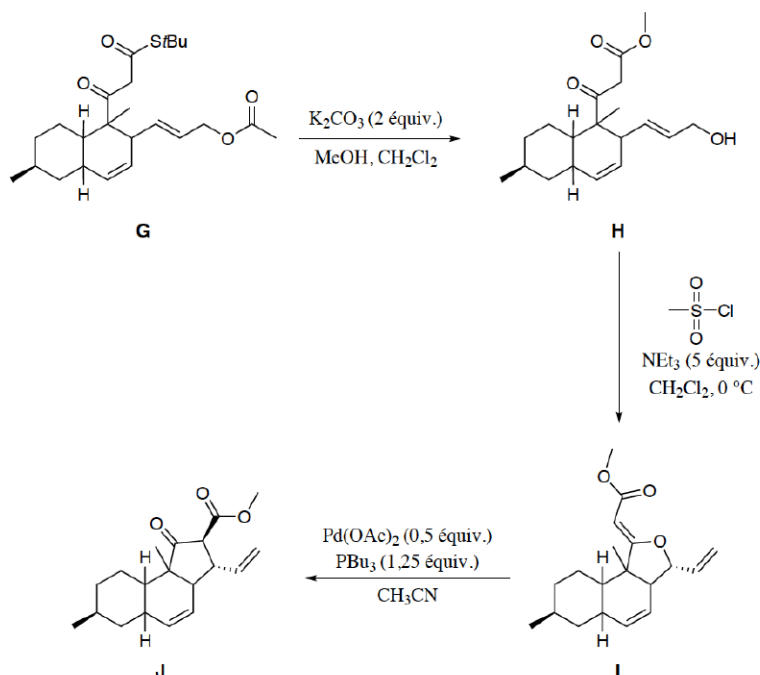


Figure 3 – Formation stéréosélective du cycle à cinq atomes de carbone à l'aide d'une réaction palladocatalysée.

Dans leur analyse rétrosynthétique, les auteurs ont proposé de former le cycle à cinq atomes de carbone à l'aide d'une réaction de substitution allylique. Cette transformation a été, en pratique, réalisée en trois étapes à partir du composé **G** (figure 3). Elle exploite la capacité qu'ont les complexes de palladium au degré d'oxydation 0 à former des complexes η^3 -allyle possédant un ligand appauvri en électron (η^3 indique ici la coordination de trois atomes contigus du ligand). L'objet de cette partie est d'étudier les caractéristiques de cette transformation.

L'ester **G** est traité par du carbonate de potassium dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane pour conduire après hydrolyse au cétoester **H**. L'analyse RMN du proton du produit **H** dans le chloroforme deutéré à température ambiante indique qu'il existe sous deux formes dans ces conditions. En plus des pics attendus pour la forme majoritaire (95 %) du cétoester **H**, on relève dans le spectre RMN obtenu deux signaux supplémentaires, un singulet intégrant pour un proton à δ égal à 12,3 ppm, et un singulet intégrant pour un proton à δ égal à 5,12 ppm.

10- Comment s'appellent les deux formes dont il est question pour le cétoester **H** ? Dessiner la structure de la forme minoritaire du composé **H**, puis attribuer les protons aux pics supplémentaires observés dans le spectre RMN du proton.

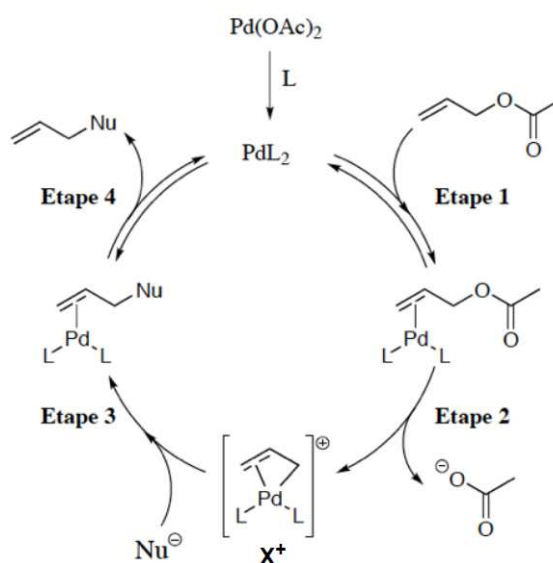
Le cétoester **H** est solubilisé dans le dichlorométhane. À la solution obtenue sont successivement ajoutés de la triéthylamine et le chlorure de l'acide méthanesulfonique. On suppose qu'il se forme transitoirement dans le mélange réactionnel un composé, noté **II**, qui réagit in situ pour conduire à l'ester tricyclique **I**.

11- Quel composé est habituellement préparé par action du chlorure de l'acide méthanesulfonique sur un alcool, et quel est son intérêt ? Proposer alors une structure pour l'intermédiaire réactionnel **II**.

12- Proposer un mécanisme schématisé pour la transformation de **II** en **I**.

Le cycle catalytique postulé pour la formation du cétoester **J** à partir de l'ester **I** (figure 3) est représenté figure 4.

Figure 4 – Cycle catalytique postulé pour la réaction de Tsuji-Trost.



13- Donner, en justifiant le raisonnement, le nom des étapes 1, 2 et 4 du cycle catalytique de la figure 4, dans lequel L est un ligand neutre.

Le complexe η^3 -allyle du palladium X^+ est composé formellement d'un complexe de palladium chargé positivement et d'un ligand allylure (prop-2-én-1-ure). Ce complexe X^+ présente une réactivité électrophile que nous allons essayer d'expliquer en étudiant son diagramme d'orbitales moléculaires (O.M.).

Le diagramme des O.M. du complexe X^+ est construit par interaction entre les orbitales du fragment PdL_2^{2+} – où l'angle (L-Pd-L) est égal à 90° – et celles du fragment allylure $C_3H_5^-$.

On suppose que ces deux fragments appartiennent à des plans perpendiculaires entre eux. L'atome de palladium et les deux ligands L appartiennent au plan (xOz), tandis que les trois atomes de carbone numérotés 1 à 3 du fragment allylure appartiennent à un plan parallèle au plan (yOz). On

suppose aussi que les atomes de carbone 1 et 3 du fragment allylure appartiennent au plan (xOz). Le diagramme d'interactions simplifié entre les O.M. des deux fragments est donné figure 5. Seules les O.M. pouvant interagir sont représentées.

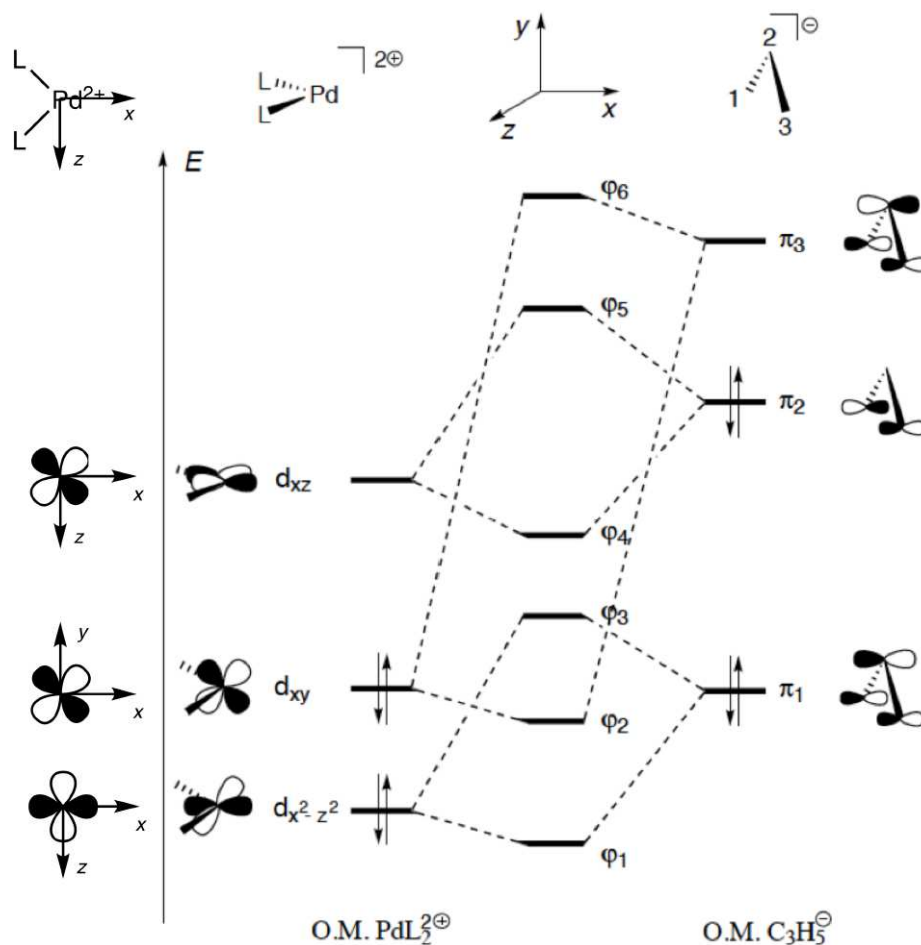


Figure 5 – Diagramme simplifié d'O.M. du complexe X^+ . Les O.M. du complexe PdL_2^{2+} sont indiquées en vis à vis pour plus de clarté.

14- Selon ce diagramme, quelles interactions permettent d'expliquer la formation du complexe η^3 -allyle du palladium ?

15- À partir du même diagramme d'O.M. justifier la réactivité du ligand allylure complexé illustrée à l'étape 3 du cycle catalytique (cf. figure 4).

16- Discuter la régiosélectivité observée lors de l'étape 3 (cf. figure 4).

On s'intéresse finalement aux caractéristiques stéréochimiques des étapes 2 et 3. Les documents 1 et 2 rassemblent les résultats expérimentaux relatifs à ces deux étapes.

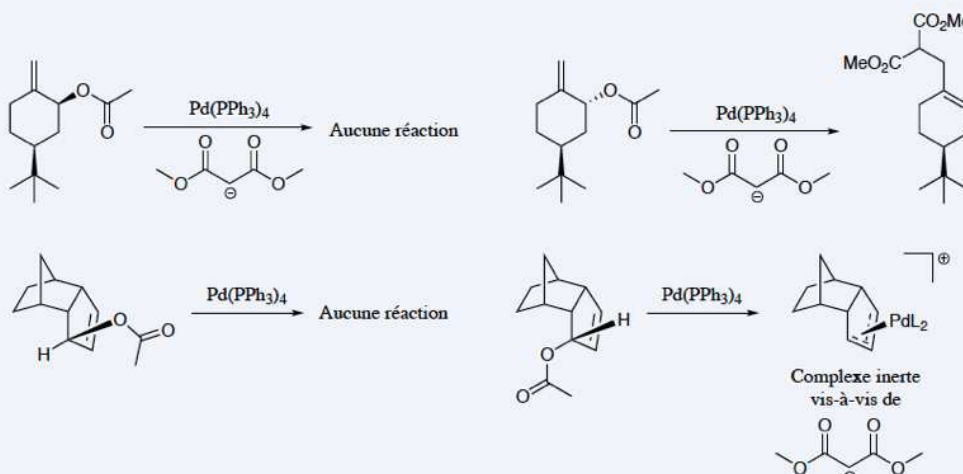
17- Expliquer les résultats expérimentaux fournis au document 1 (où $L = PPh_3$), et conclure quant à la stéréochimie de l'étape 2 (cf. figure 4). On pourra représenter dans leur conformation chaise les cyclohexanes substitués étudiés.

18- De la même manière, analyser les résultats du document 2 et discuter de la sélectivité de l'étape 3 (cf. figure 4) dans ce cas. Le dppe (1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane) est un ligand bidentate.

19- En exploitant les résultats des questions précédentes, proposer le cycle catalytique permettant d'expliquer la formation de **J** à partir de **I**. Préciser, à chaque étape, la configuration des différents intermédiaires réactionnels.

Document 1 – Première série d'expériences

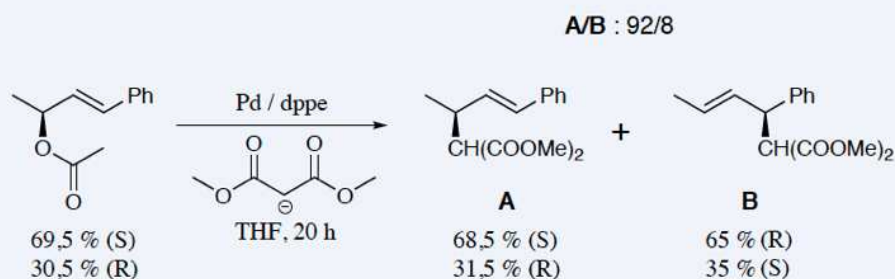
FIAUD et coll. ^a ont mis en évidence que la formation de l'intermédiaire **X**[⊕] dépendait de la structure du composé allylique.



^a. FIAUD et coll., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1986, 390 – 392 et FIAUD et coll., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1907 – 1911.

Document 2 – Seconde série d'expériences

HAYASHI et coll. ^a ont réalisé l'expérience suivante afin d'étudier la sélectivité de la réaction de TSUJI-TROST :



^a. HAYASHI et coll., *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 723 – 727.

Données :

Constantes d'équilibre acido-basiques :

Couple	pK_A
Ion pyridinium / pyridine	5
Et_3NH^+ / NEt_3	12
ROH / RO^-	17-19

(Valeurs données dans l'eau, à $T = 298\text{ K}$; R est un groupe alkyle)

Table de nombre d'ondes de vibrations de valence et de déformation :

Liaison ⁽¹⁾	Nature	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité ⁽²⁾
O-H alcool libre	Valence	3580–3670	m ; fine
O-H alcool lié	Valence	3200–3400	F ; large
N-H amine primaire : 2 bandes amine secondaire : 1 bande imine	Valence	3100–3500	m
N-H amide	Valence	3100–3500	F
C _{dig} -H	Valence	3300–3310	m ou f
C _{trig} -H	Valence	3000–3100	m
C _{trig} -H (composé aromatique)	Valence	3030–3080	m
C _{tétr} -H	Valence	2800–3000	F
C _{trig} -H (aldéhyde)	Valence	2750–2900	m ; 2 bandes
O-H (acide carboxylique)	Valence	2500–3200	F à m ; large
C≡C	Valence	2100–2250	f
C≡N	Valence	2120–2260	F ou m
C=O (anhydride)	Valence	1700–1840	F ; 2 bandes
C=O (chlorure d'acide)	Valence	1770–1820	F
C=O (ester)	Valence	1700–1740	F
C=O (aldéhyde et cétone)	Valence	1650–1730 ⁽³⁾	F
C=O (acide)	Valence	1680–1710	F
C=O (amide)	Valence	1650–1700	F
C=C	Valence	1625–1685 ⁽³⁾	m
C=C (aromatique)	Valence	1450–1600	variable ; 3 ou 4 bandes
N=O	Valence	1510–1580 et 1325–1365	F ; 2 bandes
C=N	Valence	1600–1680	F
N-H (amine ou amide)	Déformation	1560–1640	F ou m
C _{tétr} -H	Déformation	1415–1470	F
C _{tétr} -H (CH ₃)	Déformation	1365–1385	F ; 2 bandes
P=O	Valence	1250–1310	F
C-O	Valence	1050–1450	F
C-N	Valence	1020–1220	m
C-C	Valence	1000–1250	F
C-F	Valence	1000–1040	F

⁽¹⁾ tétr = tétraogonal ; trig = trigonal ; dig = digonal

⁽²⁾ F = fort ; m = moyen ; f = faible

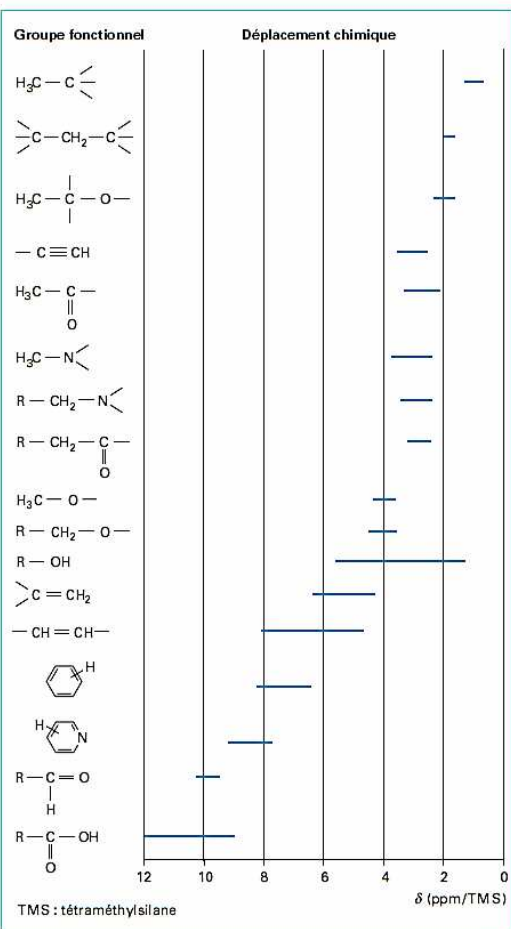
⁽³⁾ Abaissement de 20 à 30 cm⁻¹ si présence de conjugaison

TABLE 1 – Spectre de RMN ^1H du composé B enregistré à 400 MHz dans CDCl_3 .

Index	déplacement chimique δ /ppm	intégration relative	Multiplicité spectrale	Constante de Couplage J / Hz
1	7,26	1	dd	15,3 ; 10,7
2	6,47	1	dd	14,8 ; 10,7
3	6,15	1	dd	14,8 ; 10,7
4	6,07	1	dd	14,8 ; 10,7
5	5,83-5,88	1	m	
6	5,78	1	d	15,3
7	3,67	3	s	
8	3,53	2	t	6,5
9	2,04-2,15	1	m	
10	1,90-1,98	1	m	
11	1,38-1,57	3	m	
12	1,25-1,38	1	m	
13	1,03-1,17	1	m	
14	0,82-0,84	12	m	
15	-0,01	6	s	

Structure	$^3J_{\text{HH}}$ range	Typical value
$\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---}$	6-8	7
$\text{CH}_3\text{---CH}$	5-7	6
$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	5-8	7
>CH---CH	0-8	7
>C=CH---CH	4-11	6
>C=CH---CH=C	6-13	11§
>CH---CHO	0-3	2
>C=CH---CHO	5-8	7
<i>cis</i> - CH=CH---	0-12	8
<i>trans</i> - CH=CH---	12-18	15

Constantes de couplage entre protons portés par des carbones vicinaux (en Hertz)
 (source: Constantes des spectres RMN par Nicole Platzer – banque documentaire « Techniques de l'Ingénieur »)



déplacements chimiques en fonction de la nature chimique du groupement fonctionnel (en ppm par rapport au TMS)