

# Centrale PC 2017 Chimie organique

## IV Synthèse d'une hormone juvénile

### IV.A – Schéma général de la synthèse

En 1970, Meyer et Hanzmann ont isolé, à partir de la soie d'un papillon de nuit *Hyalophora cecropia*, un mélange d'hormones juvéniles, hormones contrôlant le développement post-embryonnaire des insectes. En 1971, la configuration des centres stéréogènes du groupe caractéristique époxy de l'hormone juvénile Cécropia a été clairement identifiée<sup>1</sup>.

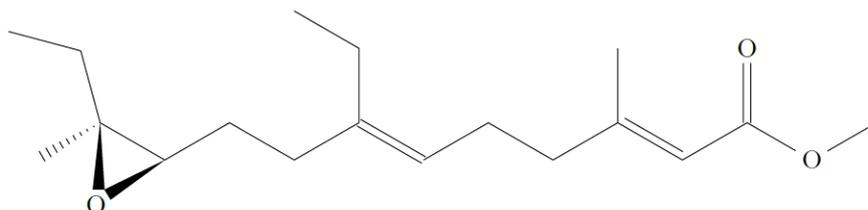


Figure 8 Hormone juvénile Cécropia

En 1973, Faulkner et Peterson ont proposé une synthèse stéréosélective de l'hormone juvénile Cécropia<sup>2</sup>. Leur stratégie de synthèse a consisté à construire 3 unités (A, B, C) à 6 atomes de carbone dans le squelette carboné et à les assembler tout en contrôlant la stéréochimie des centres stéréogènes.

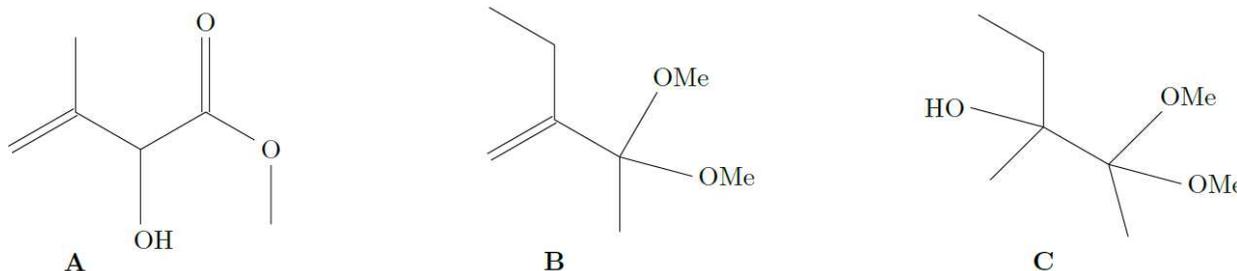


Figure 9 Unités A, B et C

IV.A.1) Donner les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes de l'hormone juvénile Cécropia.

IV.A.2) Repérer sur la molécule de l'hormone juvénile Cécropia, représentée figure B du document réponse, les parties de la molécule provenant des unités A, B et C.

### IV.B – Synthèse de l'unité A

Le produit de départ est un dérivé du MMA, la méthacroléine **1** (figure 10).

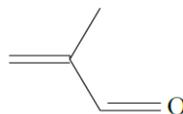


Figure 10 Méthacroléine 1

Le protocole de synthèse de l'unité A mis en oeuvre est le suivant.

- Du cyanure de sodium NaCN (40 g) et du diéthyléther anhydre (500 mL) sont placés dans un tricol de 1 L sur lequel sont adaptés un réfrigérant et deux ampoules de coulée.
- De l'acide éthanóïque (48 mL) et de la méthacroléine fraîchement distillée (33,0 g) sont ajoutés séparément, mais simultanément, sous vive agitation durant 30 minutes.
- La température du milieu réactionnel est maintenue à 20 °C avec un bain d'eau. Le milieu réactionnel est agité toute la nuit, puis filtré sous vide pour éliminer l'éthanoate de sodium.
- Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. On récupère le composé **2**.

<sup>1</sup> Proc Natl Acad Sci U S A. 1971 Sep; 68(9): 2312–2315

<sup>2</sup> Faulkner D. J., Peterson R. M., J. Am. Chem. Soc. **1973**, 95, 553

Le spectre IR du composé **2** comporte une large bande à  $3440\text{ cm}^{-1}$  et une fine bande à  $2250\text{ cm}^{-1}$ . Le spectre de RMN du proton du composé **2** présente un singulet à 1,67 ppm intégrant pour 3H, un singulet large à 4,25 ppm intégrant pour 1H, un multiplet à 4,83 ppm mal résolu intégrant pour 2H, un singulet à 5,10 ppm intégrant pour 1H.

- Le composé **2** est ensuite dissous dans du méthanol sec (250 mL). Du chlorure d'hydrogène sec est mis à buller dans la solution durant 15 minutes.
- La solution est ensuite portée à reflux durant 6 heures, refroidie et versée dans une solution froide de chlorure d'ammonium.
- Le mélange est extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées pour être séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé et le résidu est distillé sous pression réduite. On obtient 27,4 g de l'unité **A** (température d'ébullition  $114\text{--}116\text{ °C}$  sous 25 mbar).

Le spectre IR de l'unité **A** comporte une large bande à  $3500\text{ cm}^{-1}$  et une bande intense à  $1735\text{ cm}^{-1}$ . Le spectre de RMN du proton de **A** présente un singulet à 1,42 ppm intégrant pour 3H, un singulet à 3,40 ppm intégrant pour 3H, un singulet à 4,05 ppm intégrant pour 1H, un singulet large à 4,30 ppm intégrant pour 1H et un multiplet mal résolu à 4,66 ppm intégrant pour 2H.

**IV.B.1)** Proposer une structure pour le composé **2** compatible avec les données spectroscopiques fournies.

**IV.B.2)** Dans les données figurent des informations sur quelques orbitales moléculaires de la méthacroléine. La réaction conduisant à la formation du composé **2** à partir de la méthacroléine est-elle sous contrôle frontalier ?

**IV.B.3)** La formation du composé **2** n'est possible que si la méthacroléine est fraîchement distillée. On observe en effet la formation de dimère au cours du temps. Proposer une structure pour le dimère et justifier le rôle de la distillation préalable de la méthacroléine.

**IV.B.4)** Pourquoi la distillation du résidu contenant l'unité **A** a-t-elle été réalisée sous pression réduite ?

**IV.B.5)** Attribuer les signaux observés en spectroscopie IR et RMN du proton pour le composé **A**.

#### **IV.C – Synthèse de l'unité C**

L'unité **C** est obtenue à partir du 3-méthylpent-1-yn-3-ol en solution dans le méthanol sec placé en présence d'acide trifluoroéthanique et d'oxyde mercurique. Afin de contrôler la stéréochimie du groupe caractéristique époxy lors de la synthèse de l'hormone, il est nécessaire de travailler avec du 3-méthylpent-1-yn-3-ol optiquement pur. Pour cela, une résolution racémique du 3-méthylpent-1-yn-3-ol a été mise en oeuvre.

– *Première étape (texte modifié car pas précis)*

Le mélange racémique du 3-méthylpent-1-yn-3-ol (82,0 g, 0,835 mol), la pyridine (1,65 mol) et l'anhydride phtalique (0,878 mol) sont chauffés sous agitation durant 7 heures à  $90\text{ °C}$ . Le mélange réactionnel est acidifié avec de l'acide chlorhydrique à  $3\text{ mol.L}^{-1}$  avant d'être extrait avec  $2 \times 100\text{ mL}$  d'éther ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). Les phases étherées réunies sont extraites avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée ( $2 \times 100\text{ mL}$ ).

La phase aqueuse est lentement acidifiée avec de l'acide chlorhydrique à  $3\text{ mol.L}^{-1}$  et est extraite par du chloroforme (trichlorométhane). La phase organique est séchée et évaporée pour conduire à un solide dont la recristallisation dans le benzène conduit à des cristaux incolores (température de fusion  $94\text{--}96\text{ °C}$ ). On isole ainsi le composé **3** obtenu avec un rendement de 27%.

– *Deuxième étape*

Le composé **3** (0,22 mol) et la brucine (0,22 mol) sont dissous à chaud dans une solution propanone/méthanol (20 : 1) et on procède à six cristallisations fractionnées successives. Les cristaux issus de la troisième cristallisation ont une température de fusion comprise entre  $109\text{ °C}$  et  $130\text{ °C}$ , ceux de la cinquième cristallisation ont une température de fusion comprise entre  $115\text{ °C}$  et  $135\text{ °C}$  et ceux de la sixième recristallisation ont une température de fusion comprise entre  $135\text{ °C}$  et  $150\text{ °C}$ .

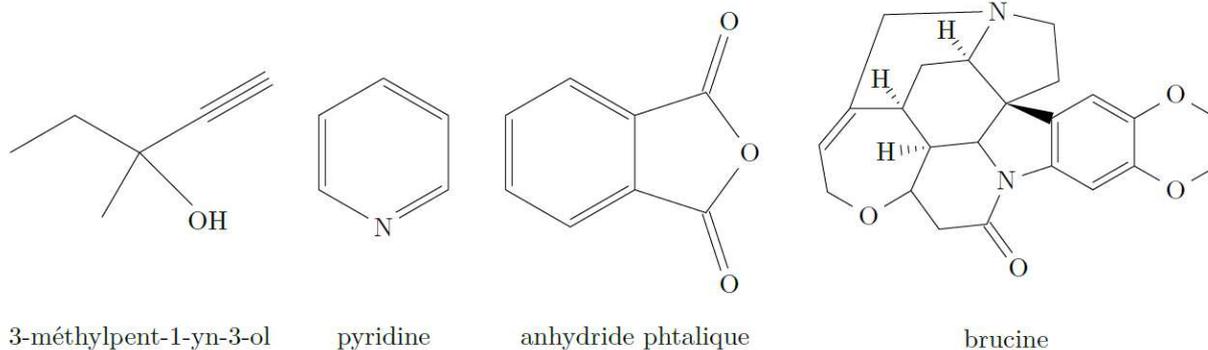
– *Troisième étape*

Le sel de brucine ainsi recueilli est décomposé par traitement à l'acide chlorhydrique dilué. Le composé **3** résolu est extrait par le diéthyléther. Après recristallisation, on obtient le (S)-(+)-**3**.

– *Quatrième étape*

Le (S)-(+)-**3** (16,3 mmol) est dissous dans une solution d'hydroxyde de potassium ( $K^+$ ,  $OH^-$ ) à  $10 \text{ mol.L}^{-1}$  et agité durant 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans le diéthyléther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et distillée pour conduire au (S)-(+)-3-méthylpent-1-yn-3-ol.

Ce protocole permet, à l'aide d'étapes complémentaires, de récupérer aussi le (R)-(-)-3-méthylpent-1-yn-3-ol.



**Figure 11** Réactifs mis en jeu dans les différentes étapes de la synthèse de l'unité C

**IV.C.1)** Donner une représentation topologique du composé **3** obtenu lors de la première étape ainsi que le mécanisme réactionnel qui a conduit à sa formation.

**IV.C.2)** Quel est le rôle, dans la première étape, de l'acidification du milieu réactionnel par l'acide chlorhydrique à  $3 \text{ mol.L}^{-1}$  ?

**IV.C.3)** Pourquoi, dans la première étape, l'ajout de la solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium constitue-t-il une extraction ?

**IV.C.4)** Quel est le rôle de l'acidification, par l'acide chlorhydrique à  $3 \text{ mol.L}^{-1}$ , de la phase aqueuse obtenue après extraction dans la première étape ? Pourquoi l'ajout de l'acide chlorhydrique doit-il se faire lentement ?

**IV.C.5)** Justifier la formation d'un sel de brucine lors de la deuxième étape.

**IV.C.6)** Justifier le protocole mis en oeuvre lors de la troisième étape.

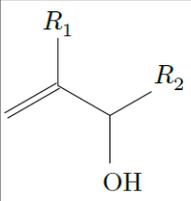
**IV.C.7)** Nommer la transformation mise en jeu lors de la quatrième étape et en donner le mécanisme réactionnel.

**IV.C.8)** Décrire le principe de la résolution racémique et l'illustrer sur l'exemple de la résolution du 3-méthylpent-1-yn-3-ol.

**IV.C.9)** Quelles étapes complémentaires permettraient de récupérer le (R)-(-)-3-méthylpent-1-yn-3-ol ?

#### **IV.D – Réarrangement de Claisen**

L'assemblage des unités **A**, **B** et **C** a été mené à bien via deux réarrangements de Claisen au cours desquels les deux double liaisons C=C des carbones C-2 et C-6 de l'hormone juvénile Cécropia ont été formées. Il était essentiel de contrôler, lors de ces étapes, la configuration de la double liaison C=C. Faulkner et Peterson ont donc cherché les facteurs qui déterminent la stéréochimie du réarrangement de Claisen. Pour cela, ils ont réalisé, à partir de différents alcools vinyliques disubstitués notés **4a**, **4b** et **4c**, des synthèses mettant en jeu des réarrangements de Claisen.

	Alcool vinylique disubstitué	$R_1$	$R_2$
	<b>4a</b>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$
	<b>4b</b>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
	<b>4c</b>	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$

**Tableau 2**

Ces alcools ont été traités par l'éthylvinyl éther en présence d'acétate de mercure pour conduire, par transéthérification, aux allylvinyl éthers **5a**, **5b** et **5c**. Le réarrangement de Claisen, effectué par pyrolyse en tube scellé, des allylvinyl éthers a conduit à un mélange de deux stéréoisomères des aldéhydes  $\gamma$ - $\delta$ -insaturés **6a**, **6b** et **6c**.

Le schéma général des synthèses est représenté figure 12.

L'étape de pyrolyse a été suivie par RMN du proton et la proportion des deux stéréoisomères Z et E des aldéhydes  $\gamma$ - $\delta$ -insaturés **6a**, **6b** et **6c** a été déterminée par chromatographie en phase gaz. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3.

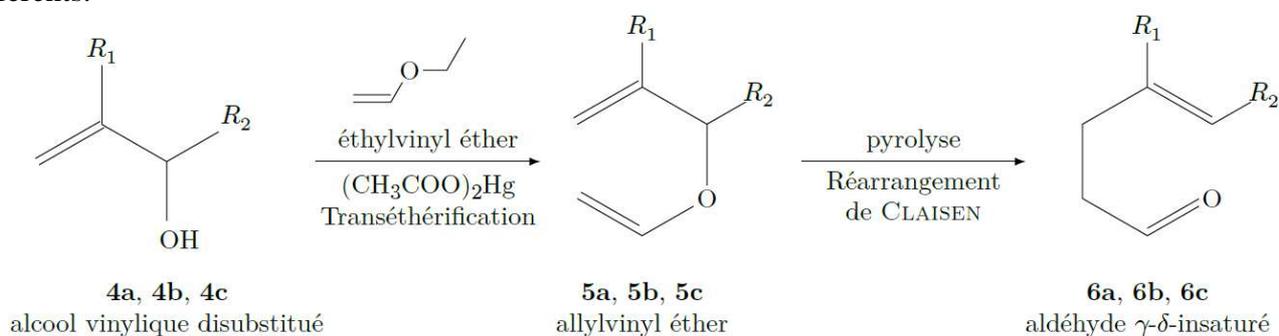
**IV.D.1)** Proposer une synthèse de l'alcool vinylique **4a** à partir du MMA. Le MMA est  $H_2C=C(Me)COOMe$  ou 2-méthylpropénoate de méthyle. phrase ajoutée car partie sur le mma pas donnée

**IV.D.2)** Proposer un mécanisme réactionnel pour le réarrangement de Claisen (passage de **5** à **6**).

**IV.D.3)** Expliquer pourquoi la spectroscopie RMN du proton permet le suivi du réarrangement de Claisen.

**IV.D.4)** Faulkner et Peterson ont proposé un état de transition cyclique pour le réarrangement de Claisen.

Deux états de transition (ET1 et ET2 représentés figure 13) sont envisagés suivant la stéréochimie de l'aldéhyde  $\gamma$ - $\delta$ -insaturé obtenu. Montrer que ces deux états de transition conduisent à des stéréoisomères différents.



**Figure 12** Synthèse d'aldéhydes  $\gamma$ - $\delta$ -insaturés à partir d'alcools vinyliques disubstitués

Alcool	Transformation	Température (°C)	Rapport Z : E
<b>4a</b>	<b>5a-6a</b>	110	10 : 90
<b>4a</b>	<b>5a-6a</b>	205	14 : 86
<b>4b</b>	<b>5b-6b</b>	110	7 : 93
<b>4c</b>	<b>5c-6c</b>	110	10 : 90

**Tableau 3**



**Figure 13** États de transition pour le réarrangement de Claisen

#### **IV.D.5) Supprimé car trop d'erreurs d'énoncé**

#### **IV.E – Synthèse de l'hormone juvénile Cécropia**

L'assemblage des unités **A** et **B** se fait à 110 °C dans le toluène en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS). La catalyse acide permet la formation in situ, à partir de l'unité **B**, de l'éther vinylique **7**. La transéthérification de l'éther vinylique **7** sur l'unité **A** permet la formation d'un nouvel éther vinylique **8** dont le réarrangement de Claisen conduit au cétoester **9**. Le cétoester **9** est aussitôt traité par le tétrahydroborate de sodium dans le méthanol à 0 °C pour conduire au composé **10**.

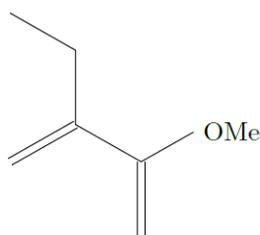


Figure 15 Éther vinylique 7

IV.E.1) Donner une représentation topologique des composés 8, 9 et 10.

L'assemblage de l'unité C, dont le centre stéréogène est de configuration S, au composé 10 se fait de la même manière. Le composé 10 et l'unité C sont placés à 110 °C dans le toluène en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS) pour former l'éther vinylique 11 dont le réarrangement de Claisen conduit au composé 12. Le composé 12 est aussitôt traité par le tétrahydroborate de sodium dans le méthanol à 0 °C pour conduire à un mélange de stéréoisomères 13. Les stéréoisomères sont séparés ; le traitement du stéréoisomère de configuration (10S, 11S) par un équivalent de chlorure de tosyloxy (TsCl) dans la pyridine conduit à un mélange 14. Le traitement de 14 par le méthanolate de sodium dans le méthanol conduit, entre autre, à l'hormone juvénile Cécropia.

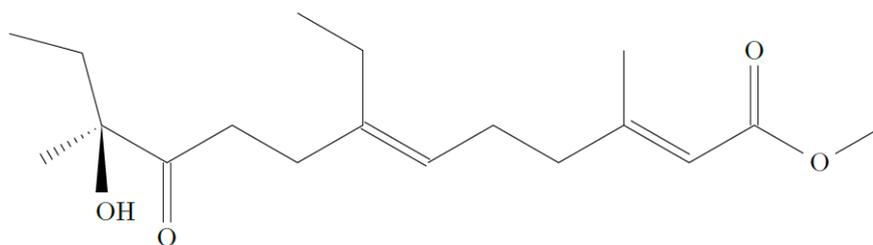


Figure 16 Composé 12

IV.E.2) Donner une représentation topologique spatiale du composé 11.

IV.E.3) Donner une représentation topologique spatiale des stéréoisomères 13 et indiquer la relation de stéréoisomérisation qui les lie.

IV.E.4) Donner le mécanisme réactionnel de la formation de l'hormone juvénile Cécropia à partir d'un des composés du mélange 14.

IV.E.5) Justifier le fait que l'hormone juvénile Cécropia ne puisse pas être obtenue exclusivement.

## Données

### Extrait du tableau périodique

Numéro atomique	1	6	7	8	16	17	56
Symbole	H	C	N	O	S	Cl	Ba
Masse molaire atomique (g·mol <sup>-1</sup> )	1,01	12,0	14,0	16,0	32,1	35,5	137

### Constantes d'acidité (à 298 K)

	CO <sub>2</sub> (aq)/HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (aq)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (aq)/CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> (aq)	ion pyridinium (aq)/pyridine (aq)	RCO <sub>2</sub> H(aq)/RCO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (aq)
pK <sub>a</sub>	6,3	10,2	5,2	4 à 5
	R <sub>3</sub> NH <sup>+</sup> (aq)/R <sub>3</sub> N(aq)	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> (aq)/NH <sub>3</sub> (aq)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (aq)/HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (aq)	HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (aq)/SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (aq)
pK <sub>a</sub>	9 à 10	9,2	acidité forte	1,9

### Données spectroscopiques

Infrarouge : nombre d'onde de vibration de quelques liaisons

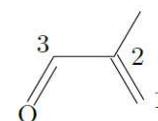
Liaison	OH (alcool)	$C \equiv N$	$C = O$ (ester)	$C = O$ (aldéhyde conjugué)	$C = C$
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3200-3600	2240-2260	1700-1740	1680-1690	1640-1690
	forte - large	moyen	fort	fort	moyen

**RMN 1H** : déplacement chimique de quelques protons (proton correspondant noté en gras)

$C = C - \mathbf{H}$	$-\text{CH}_2 - \mathbf{OH}$	$N \equiv C - \mathbf{CH}$	$O = C - \mathbf{CH}$	$C = C - C - \mathbf{H}$
4,6 - 8,0 ppm	0,5 - 5,5 ppm	2,2 - 3,0 ppm	2,0 - 4,0 ppm	1,3 - 2,0 ppm
$-\mathbf{CH} - \text{OH}$	$C(\text{tétra}) - \mathbf{H}$	$O = C - \mathbf{H}$ (aldéhyde)	$O = C - O - \mathbf{CH}$ (ester)	
3,2 - 5,0 ppm	1,4 - 1,8 ppm	9,0 - 10,0 ppm	3,3 - 4,1 ppm	

### Quelques orbitales moléculaires de la méthacroléine

La géométrie de la molécule dans les différentes représentations d'OM est celle représentée sur la structure en haut de la colonne gauche du tableau. Pour chacun des atomes de carbone C1, C2, C3 (numérotation ci-contre) et pour l'atome d'oxygène, on donne  $\sum C_i^2$  la somme des carrés des coefficients des différentes orbitales atomiques (de l'atome considéré) dans l'orbitale moléculaire i étudiée.



Énergie	-10,5 eV	-10,2 eV (HO)	-0,3 eV (BV)
$\sum C_i^2$ sur C <sub>1</sub>	0,43	0,01	0,36
$\sum C_i^2$ sur C <sub>2</sub>	0,38	0,14	0,18
$\sum C_i^2$ sur C <sub>3</sub>	0,00	0,06	0,27
$\sum C_i^2$ sur O	0,08	0,67	0,18

### Oxydants couramment utilisés en chimie organique

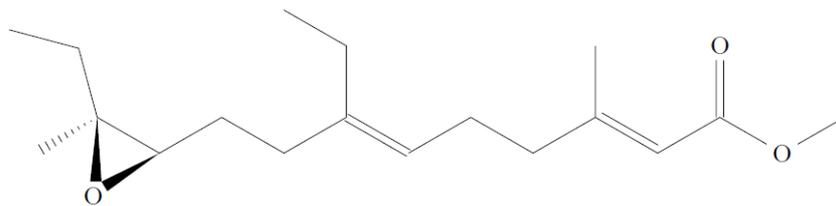
Oxydants	Conditions d'utilisation
CrO <sub>3</sub> (s), H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Oxydation d'alcools simples non fonctionnalisés, suroxydation possible
Complexe trioxyde de chrome-pyridine	Oxydation ménagée d'alcools (sans suroxydation), composé sensible aux acides forts
Chlorochromate de pyridinium	Oxydation des alcools allyliques en aldéhydes correspondant, oxydation des alcools primaires en aldéhydes ou en acides carboxyliques suivant les conditions

### Réactivité relative des agents réducteurs donneurs d'hydrure

	Chlorure d'acyle	Aldéhyde ou cétone	Ester	Ion carboxylate
LiAlH <sub>4</sub>	alcool	alcool	alcool	alcool
LiAlH(OtBu) <sub>3</sub>	aldéhyde	alcool	alcool	
NaBH <sub>4</sub>		alcool		
DIBAL		alcool	aldéhyde	alcool

••• FIN •••

ANNEXE



**Figure B** Hormone juvénile Cécropia