

Problème 1 : Étude de quelques étapes de la synthèse du composé (-)-polycavernoside A

La (-)-**polycavernoside A** est une molécule isolée dans une algue rouge *polycavernosa tsundai* par Yasumoto. Cette algue rouge a été responsable d'intoxications alimentaires dans les années 90. La structure de cette molécule est présentée ci-dessous en figure 1.

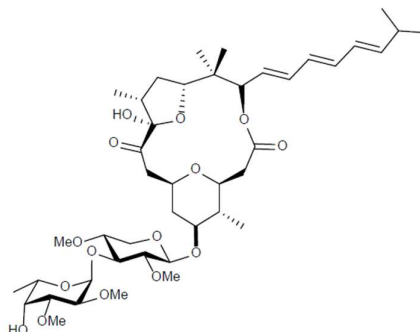


Figure 1 – Structure de la (-)-**polycavernoside A**

On s'intéresse uniquement à la synthèse d'un synthon permettant de former la polycavernoside A : il s'agit du composé **1**. La synthèse du composé **1** s'effectue en partant de l'acide 2-méthylpropanoïque **2**. Le schéma global de la synthèse est présenté en figure 2.

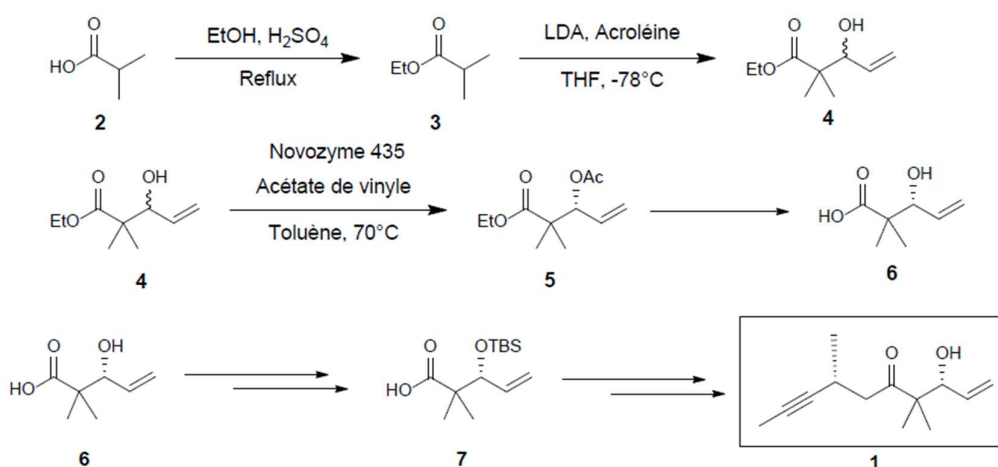


Figure 2 – Schéma global de la synthèse du composé **1**

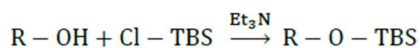
- Donner la configuration absolue (stéréodescripteur) des atomes de carbone asymétriques du composé **1** en justifiant.

Partie 4 : Transformation 5 → 1

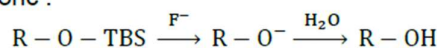
Banque de réactions

Protection et déprotection d'un groupement TBS

La protection d'un alcool peut s'effectuer avec un groupement protecteur silylé.

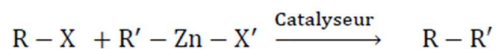


Cette protection résiste aux bases, aux hydrures, aux oxydants, aux organométalliques, mais cette protection est sensible à un milieu acide et fluoré. Les conditions de déprotection de ce groupement sont donc :



Couplage de Negishi

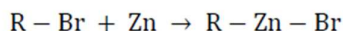
Le couplage de Negishi est une réaction de couplage entre atome de carbone d'un dérivé halogéné X (halogénoalcane ou chlorure d'acyle) et d'un organozincique R'-Zn-X'.



Cette réaction s'effectue en présence d'un catalyseur à base de nickel ou de palladium.

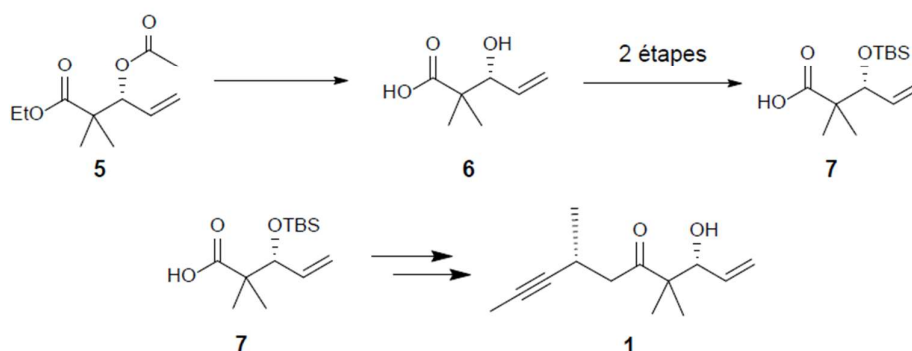
Insertion du zinc dans une liaison carbone-brome

Par analogie aux organomagnésiens, il est possible d'effectuer une insertion d'un métal tel que le zinc pour effectuer une inversion de polarité du carbone.



L'utilisation d'organozincique à la place d'organomagnésien est effectuée lorsque l'on a besoin d'un composé organométallique moins réactif qu'un organomagnésien.

On s'intéresse aux dernières étapes pour former le synthon 1. Le schéma suivant propose les grandes étapes de cette synthèse :

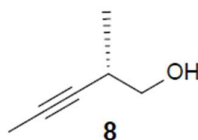


17. Proposer des conditions expérimentales permettant l'obtention du composé 6.

18. Proposer un mécanisme réactionnel justifiant la formation du composé 6.

La conversion du composé 6 en composé 7 n'est pas étudiée. On identifie néanmoins que ces étapes ont été utiles pour protéger uniquement la fonction alcool par un groupement protecteur silylé. Enfin, après quelques étapes, on obtient le synthon 1 souhaité.

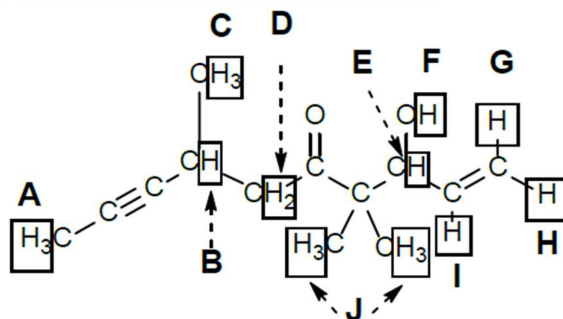
19. Proposer une synthèse multi-étape pour obtenir le composé 1 à partir du composé 7. **Votre séquence multi-étape** sera présentée à l'aide de tout solvant, catalyseur et composé inorganique de votre choix et **seul le composé 8** ci-dessous sera utilisé en tant que composé organique, en plus du composé 7. Il est conseillé de s'aider de la **banque de réaction** en page précédente.



20. L'analyse en RMN 1H du composé 1 conduit aux données présentées sur le **DOCUMENT-RÉPONSE 1**. Compléter le **DOCUMENT-RÉPONSE 1** en attribuant chaque signal A à J à la bonne case de la colonne « signal » du tableau.

DOCUMENT – RÉPONSE 1 à rendre obligatoirement avec la copie

RMN du composé 1 : La figure présente dans chaque rectangle les différents groupes d'hydrogène correspondant à une ligne de l'attribution dans le tableau ci-dessous.



Signal	δ (ppm)	Intégration	Multiplicité	Couplage
	5,68	1H	Multiplet	$^3J = 17 \text{ Hz}$ $^3J = 10 \text{ Hz}$ $^3J = 6,3 \text{ Hz}$
	5,13	1H	Multiplet	$^3J = 17 \text{ Hz}$ $^2J = 1,8 \text{ Hz}$
	5,00	1H	Multiplet	$^3J = 10 \text{ Hz}$ $^2J = 1,8 \text{ Hz}$
	4,09	1H	Doublet	$^3J = 6,3 \text{ Hz}$
	3,20	1H	Multiplet	Non renseigné
	2,47	2H	Doublet	Non renseigné
	1,99	1H	Singulet large	/
A	1,52	3H	Doublet	Non renseigné
C	1,12	3H	Doublet	Non renseigné
	0,90	6H	Singulet	/

Pour faire l'attribution de des constantes de couplage des protons éthyléniques, on pourra s'aider du tableau suivant.

Couplage entre protons éthyléniques			
Constante de couplage	$^2J < 3 \text{ Hz}$	$6 \text{ Hz} < ^3J < 14 \text{ Hz}$	$11 \text{ Hz} < ^3J < 18 \text{ Hz}$

1 / 2

Table RMN :

Type de proton	Déplacement chimique en ppm	Type de proton	Déplacement chimique en ppm
ROH	0,70 – 5,5	R-CH-	1,3 – 1,6
RCH ₂ CO	2,1 – 2,6	R-CH ₂ -	1,10 – 1,25
R-CH=	4,8 – 6,5	R-CH ₃	0,8 - 0,9