

Concours Blanc 2021

Problème n° 1 : Formation et ouverture d'époxydes pour l'élaboration de structures originales.

Les époxydes sont des composés hétérocycliques à trois chaînons comprenant une liaison simple carbone-carbone et un atome d'oxygène (Figure 1). Leur haute réactivité permet, lorsqu'elle est correctement utilisée, d'accéder rapidement à des structures élaborées. Ce sujet propose de s'intéresser à la formation et aux ouvertures d'époxydes notamment au travers de la synthèse de la taxusine, un intermédiaire clé de la synthèse du taxol. Cette synthèse a été proposée par Robert A. HOLTON et coll. (*J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6558).

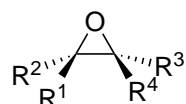


Figure 7.1. Représentation générique d'un époxyde

Le taxol, présenté Figure 7.2, est une molécule largement étudiée en biologie pour ses activités inhibitrices de la dépolymérisation des microtubules bloquant la mitose cellulaire. Cette formidable activité biologique a été mise au service de la médecine, notamment en chimiothérapie principalement pour le traitement des cancers des poumons, du sein et des ovaires.

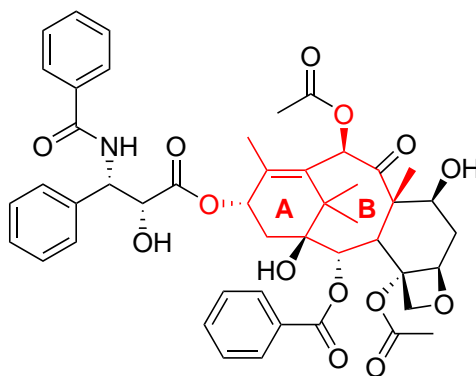


Figure 7.2. Structure du Taxol

De nombreuses synthèses totales de ce composé ont été proposées, nous nous cantonnerons dans ce sujet à la synthèse du bicyclic **AB** proposée par HOLTON dont la stratégie repose sur une alternance entre formations et ouvertures d'époxyde. Elle se décompose selon le schéma synthétique suivant :

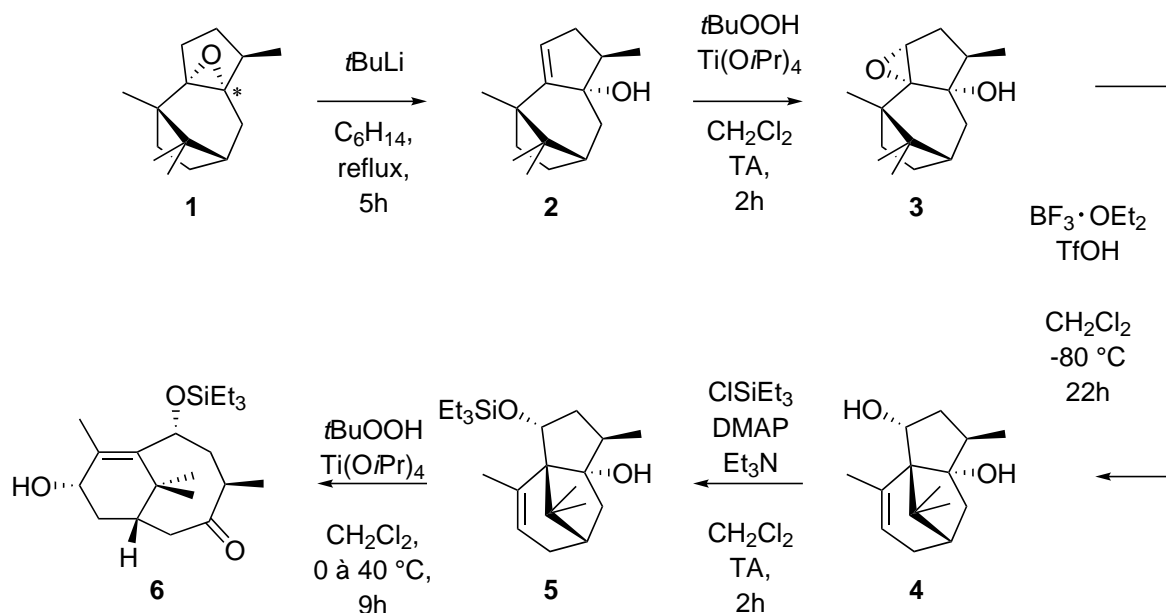


Figure 7.3. Schéma synthétique du bicyclic AB (TA : température ambiante, *t*Bu : *tert*-Butyl, *i*Pr : isopropyl, TfOH : acide trifluorométhanesulfonique, DMAP : N,N-diméthyl-4-aminopyridine)

- Combien de centres stéréogènes contient le composé **1** ? En prenant en compte les contraintes géométriques induites par la présence des cycles, combien de stéréoisomères du composé **1** existe-t-il ?
- Donner, en justifiant à l'aide des règles de Cahn, Ingold et Prelog, le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone marqué d'une étoile *.
- On note que le milieu réactionnel contenant le composé **1**, le *t*-BuLi et l'hexane est porté à reflux pendant 5 h. Proposer un schéma du montage de la réaction en adéquation avec les conditions opératoires décrites.
- (a) Sachant que le *tert*-butyllithium, *t*-BuLi, est utilisé comme base forte, proposer un mécanisme expliquant le passage de **1** à **2**. On prendra soin de justifier la régiosélectivité. Par commodité d'écriture, on pourra noter le *t*-BuLi, B⁻, dans le mécanisme.
(b) Justifier l'emploi du *tert*-butyllithium par rapport à une base moins encombrée telle que le *n*-BuLi.

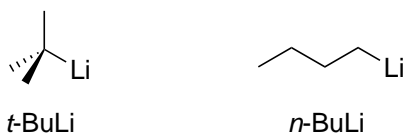


Figure 7.4. Structures du *t*-BuLi (à gauche) et du *n*-BuLi (à droite)

- Dans leurs travaux, les auteurs ont choisi d'utiliser une méthode stéréosélective pour former l'époxyde **3** avec *t*BuOOH comme réactif et Ti(OiPr)₄ comme catalyseur. Proposer un autre réactif qui permet de former des époxydes. On ne se souciera pas de la stéréosélectivité dans la réponse.
- (a) De manière générale, quel type de réactivité les époxydes présentés Figure 7.1 présentent-ils ? On peut activer l'électrophilie de la fonction époxyde en milieu acide par protonation de l'atome d'oxygène. Expliquer.
(b) Lors du passage de **3** à **4**, les auteurs ont utilisé du diéthylétherate de trifluorure de bore BF₃·OEt₂. Donner la formule de Lewis du trifluorure de bore BF₃. Quel type de réactivité présente ce composé ? En déduire la raison pour laquelle ce dernier est stocké dans l'éther diéthylique.
(c) Sachant que les carbocations peuvent se réarranger par transfert d'hydrogène, ou par transfert de groupe alkyle, proposer un mécanisme pour le passage de **3** à **4**.
On précise que l'activation par BF₃ est comparable à celle par H⁺ et que TfOH (acide trifluorométhanesulfonique CF₃SO₃H) est un acide de Bronsted qui n'intervient qu'à la dernière étape.
(d) Le composé **3** présente, en plus de la fonction époxyde, une fonction alcool. Pour passer de **3** à **4**, il faut ajouter de l'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) à -80 °C. Sachant que TfOH est un acide très fort (pKa(TfOH/TfO⁻) = -14,9), quelle autre réaction, non souhaitée ici, risquerait d'entrer en compétition si la température était élevée ?

7. Dans leur publication, les auteurs ont caractérisé le composé **4** avec la donnée suivante :

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^{25} = +67 \text{ (CHCl}_3\text{)}$$

Comment s'appelle cette grandeur? La valeur numérique est donnée dans son unité usuelle, et a ici volontairement été omise, vous préciserez son unité usuelle, ainsi que la signification des symboles « 25 » et « Hg ».

8. DMAP est l'écriture abrégée de *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine (cf. Figure 7.5)

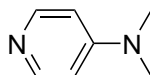


Figure 7.5. Structure de la *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine (DMAP)

- Justifier le caractère nucléophile de la DMAP en donnant ses formules mésomères.
- Pour former **5** à partir de **4**, la première étape du mécanisme consiste à former l'espèce **7** présentée Figure 7.6.

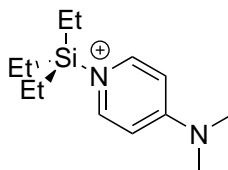


Figure 7.6. Structure de l'intermédiaire réactionnel **7**

- Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de **7** à partir du chlorotriéthylsilane.
- Proposer un mécanisme réactionnel pour former le produit **5** à partir de **4** et de l'intermédiaire réactionnel **7**. On notera, de façon simplifiée, R-OH le composé **4** afin d'alléger l'écriture du mécanisme.
 - Quel rôle joue la triéthylamine?
 - Quel type de sélectivité est observée lors de la formation de **5** à partir de **4**? Expliquer cette sélectivité.
 - Les auteurs de la publication ont choisi d'utiliser la DMAP pour activer l'électrophilie du chloroéthylsilane. Ils auraient pu choisir d'activer la nucléophilie de la fonction alcool. Proposer des conditions opératoires ainsi qu'un réactif pour activer la nucléophilie d'une fonction alcool.
9. L'étape de **5** à **6** commence par la formation de l'intermédiaire **5'** (cf. Figure 7.7). Proposer un mécanisme pour passer de **5'** à **6**. On pourra s'aider en numérotant les atomes de carbone.

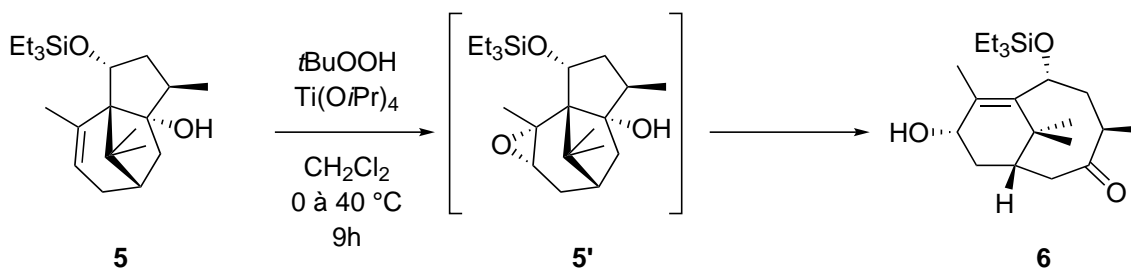


Figure 7.7. Transformation de **5** à **6** via l'intermédiaire **5'**.

* *

FIN

*