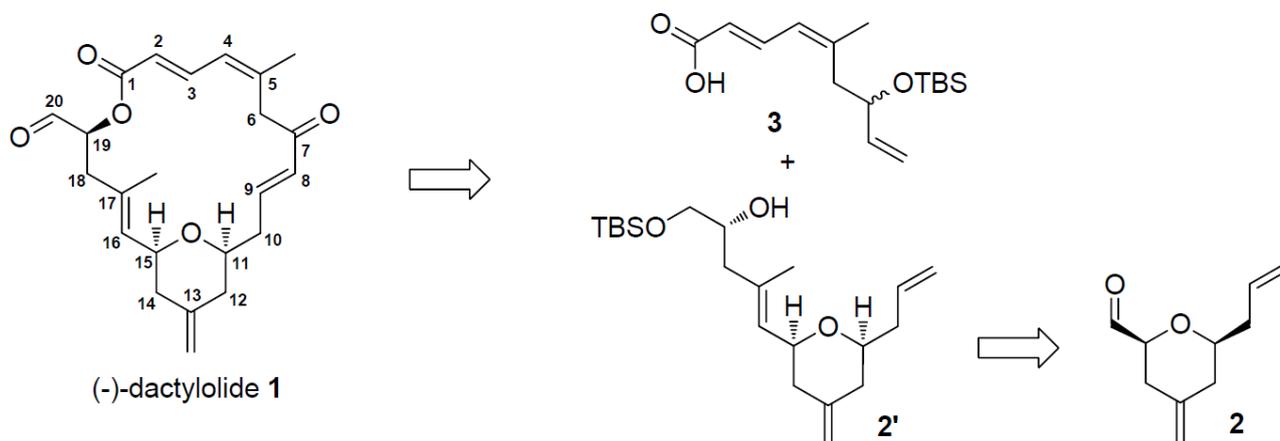


DM3 CHIMIE - RÉVISIONS CHIMIE ORGANIQUE

Le dactylole 1 a été isolé en 2001 d'une éponge marine trouvée sur la côte du VANUATU. Il présente une activité cytotoxique contre certaines tumeurs. Une synthèse totale récemment décrite (*Org. Lett.* **2006**, *8*, 1117) met en jeu les fragments 2 et 3.

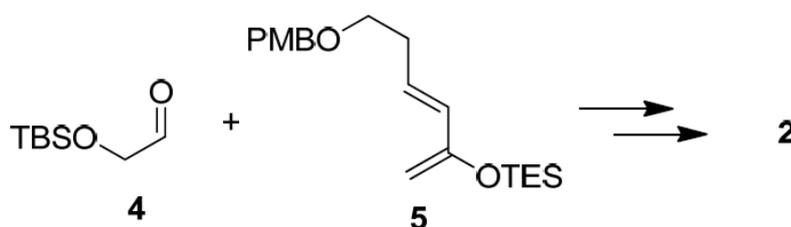


A. STEREOCHIMIE DU (-)-DACTYLOLE

- Q1.** Déterminer les descripteurs stéréochimiques des liaisons doubles $C = C$ en position 2 et 4 de la molécule de (-)-dactylole en justifiant la réponse (utiliser **impérativement** la numérotation de la molécule 1).
- Q2.** Déterminer le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone asymétrique en position 11 de la molécule de (-)-dactylole (on précisera l'ordre de priorité des substituants).
- Q3.** Prévoir le nombre de stéréoisomères de configuration que possède de dactylole (y compris celui présenté). Justifier.
- Q4.** Rappeler comment déterminer l'activité optique d'une molécule.

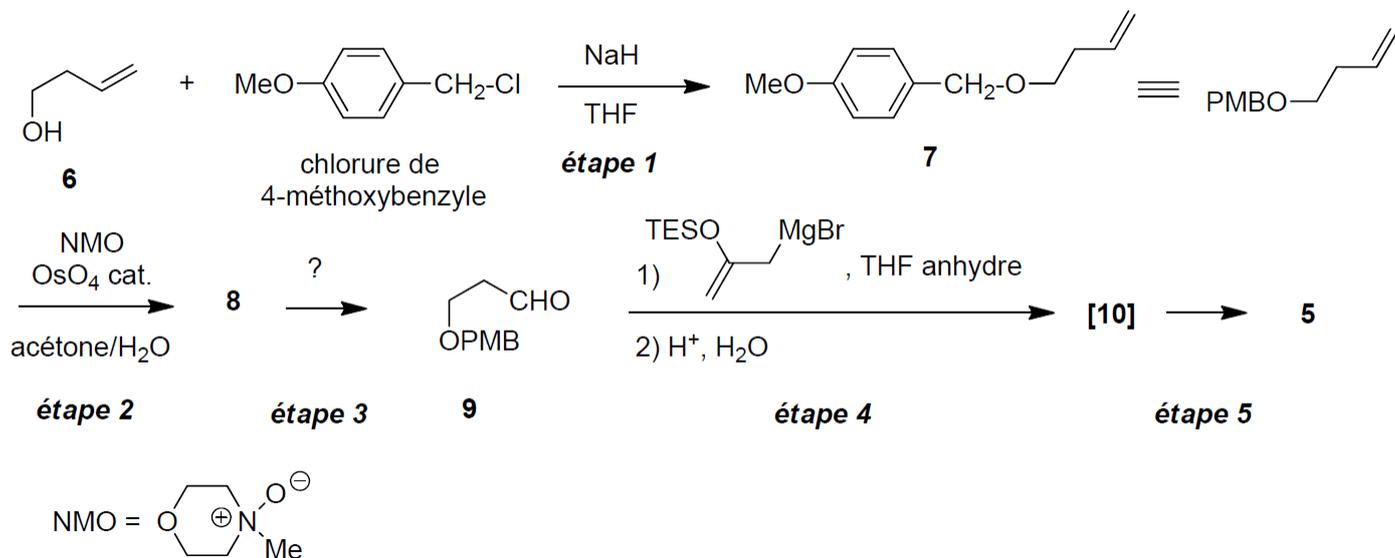
B. SYNTHÈSE DU FRAGMENT 5

Nous nous intéresserons tout d'abord à la synthèse du motif tétrahydropyranique 2 puis à la formation de la chaîne latérale. L'aldéhyde 2 est formé à partir des deux composés 4 et 5.



Les groupes *TBS*, *TES* et *PMB* sont des groupes protecteurs des fonctions hydroxyle. Ils représentent respectivement *TBS* = *ter*butyldiméthylsilyl, *TES* = triéthylsilyl et *PMB* = *p*-méthoxybenzyl. Les structures de ces différents groupements protecteurs ainsi que les méthodes de protection et de déprotection sont données sur le **DOCUMENT 1** à la page 6.

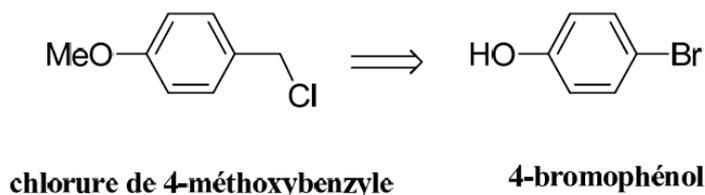
- Q5.** Rappeler l'intérêt de disposer de groupes protecteurs de différentes natures pour la même fonction chimique.
Le composé 5 est préparé en cinq étapes à partir de l'alcool éthylénique 6 selon le **SCHEMA 1**.



SCHEMA 1

La première étape de la synthèse est la protection de la fonction alcool du but-3-èn-1-ol **6** par le groupe *p*-méthoxybenzyle noté *PMB*. Pour cela, on ajoute au composé **6** de l'hydrure de sodium *NaH* (on observe alors un dégagement gazeux), puis on ajoute le chlorure de 4-méthoxybenzyle.

- Q6.** Indiquer la nature du gaz formé lors de la transformation de **6** en **7**. Préciser le rôle de l'hydrure de sodium. Indiquer s'il aurait pu être remplacé par de l'hydroxyde de sodium.
- Q7.** Donner le mécanisme complet pour la réaction de transformation de **6** en **7** et le nommer. Justifier.
- Q8.** Proposer une suite de transformations chimiques pour préparer le chlorure de 4-méthoxybenzyle à partir de 4-bromophénol. Préciser les réactifs et solvants pour chacune de ces transformations chimiques :



Pour accélérer la première étape de la synthèse, un sel, l'iodure de tétrabutylammonium Bu_4N^+, I^- est additionné en quantité catalytique au milieu réactionnel.

- Q9.** Prévoir à l'aide de la méthode *VSEPR* la géométrie du cation tétrabutylammonium autour de l'atome d'azote. Préciser la valeur des angles.
- Q10.** Identifier le produit formé intermédiairement. Expliquer pourquoi la vitesse de la réaction augmente et justifier le rôle de catalyseur de l'iodure de tétrabutylammonium.
- Q11.** Indiquer pourquoi il est nécessaire de protéger la fonction alcool dans le composé **6**. Illustrer cette notion de groupe protecteur avec une fonction différente de la fonction alcool et préciser dans quelles conditions cette protection peut être employée. Proposer une équation de réaction sur un exemple.

L'alcool protégé **7** est soumis à l'action du tétraoxyde d'osmium OsO_4 dans un milieu acétone-eau. Le tétraoxyde d'osmium étant un composé très toxique, il est utilisé en quantité catalytique en

présence d'un co-oxydant tel que le *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (*NMO*). La réaction conduit au diol vicinal **8** qui, traité par l'acide périodique, subit une coupure oxydante et conduit à l'aldéhyde **9**.

Q12. Proposer un schéma de LEWIS pour le tétraoxyde d'osmium. Indiquer la valeur du nombre d'oxydation de l'osmium dans cet oxyde.

Q13. Donner la structure du composé **8**. Justifier l'emploi d'un mélange de solvant dans cette étape.

Q14. En calculant les nombres d'oxydation des atomes de carbone fonctionnels de la fonction alcène, puis du diol vicinal, montrer que la transformation **7** → **8** est bien une oxydation.

L'aldéhyde **9** est transformé en l'intermédiaire **5** par action d'un organomagnésien mixte dans le tétrahydrofurane (*THF*) anhydre suivi d'une hydrolyse acide. On obtient, tout d'abord un composé [**10**], non isolé, se déshydratant spontanément dans les conditions de l'hydrolyse acide pour donner le composé **5** voulu.

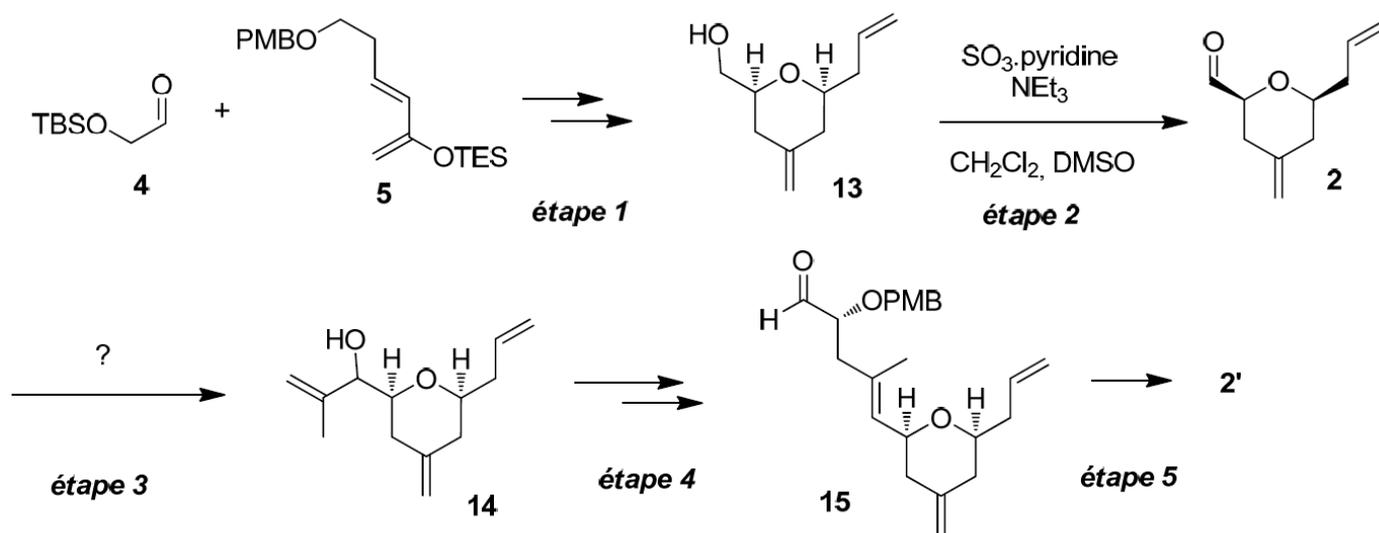
Q15. Donner la structure du composé [**10**] non isolé.

Q16. Proposer un schéma réactionnel pour le passage de [**10**] à **5**.

Q17. Expliquer pourquoi l'évolution du composé [**10**] vers **5** est très favorable et justifier la régiosélectivité.

C. ELABORATION DU CYCLE PYRANIQUE ET DE LA CHAÎNE LATÉRALE

La synthèse du cycle pyranique **13** et de la chaîne latérale se fait en neuf étapes selon le SCHEMA 2.



SCHEMA 2

La réaction de l'aldéhyde **4** avec l'énol protégé **5** en présence de catalyseur chiral, conduit (après déprotection des fonctions alcool) à la formation du cycle pyranique (*étape 1*) pour donner le composé **13**.

Les signaux observés sur le spectre de *RMN 1H* de l'éther d'énol silylé **5** enregistré en solution dans le chloroforme deutéré à la fréquence de 250 MHz sont présentés dans le **TABLEAU 1**.

δ (ppm)	Intégration	Allure du signal	Constantes de couplage en Hz
0,73*	6H	quadruplet	8,2
1,00*	9H	triplet	8,2
2,41	2H	quadruplet élargi	6,8 ; 6,4
3,51*	2H	triplet	6,8
3,80*	3H	singulet	
5,20 ; 5,26	1H ; 1H	singulet large, singulet large	
4,45*	2H	singulet	
5,94*	1H	doublet large	15,3
6,04*	1H	doublet de triplet	15,3 ; 6,4
6,87	2H	doublet	8,6
7,25	2H	doublet	8,6

TABLEAU 1

Q18. Attribuer les **signaux marqués d'une étoile** aux protons correspondants (présenter la réponse sous forme de tableau). Justifier leur multiplicité.

Q19. Par analogie avec le cyclohexane, représenter la conformation privilégiée du composé **13** en indiquant clairement la position des groupes substituants. Justifier la réponse.

L'alcool **13** est alors oxydé en aldéhyde **2** (*étape 2*) par la réaction de PARIKH-DOERING.

La description de la réaction de PARIKH-DOERING est présentée dans le **DOCUMENT 2** page 7.

Q20. Donner les schémas de LEWIS complets (avec l'ensemble des doublets) des deux formules mésomères du diméthylsulfoxyde (*DMSO*) notées **1a** et **1b** dans le mécanisme.

Cette réaction permet d'oxyder un alcool en aldéhyde.

Q21. Indiquer quelle espèce subit alors une réduction. Justifier.

Q22. Proposer la structure d'un réactif permettant de transformer **2** en alcool **14** (*étape 3*). Rappeler les conditions opératoires et le schéma mécanistique de la réaction.

Q23. Un mélange de stéréoisomères du composé **14** est formé à l'issue de l'*étape 3*. Préciser la relation qui les relie. Proposer une méthode physico-chimique permettant d'obtenir l'isomère ayant la bonne stéréochimie.

Q24. En admettant que le groupement protecteur *PMB* se déprotège dans les mêmes conditions que le groupe benzyle, proposer une séquence de trois réactions permettant de passer de **15** à **2'** (*étape 5*). On donnera les réactifs utilisés et on justifiera l'ordre des réactions.

D. COUPLAGE FINAL

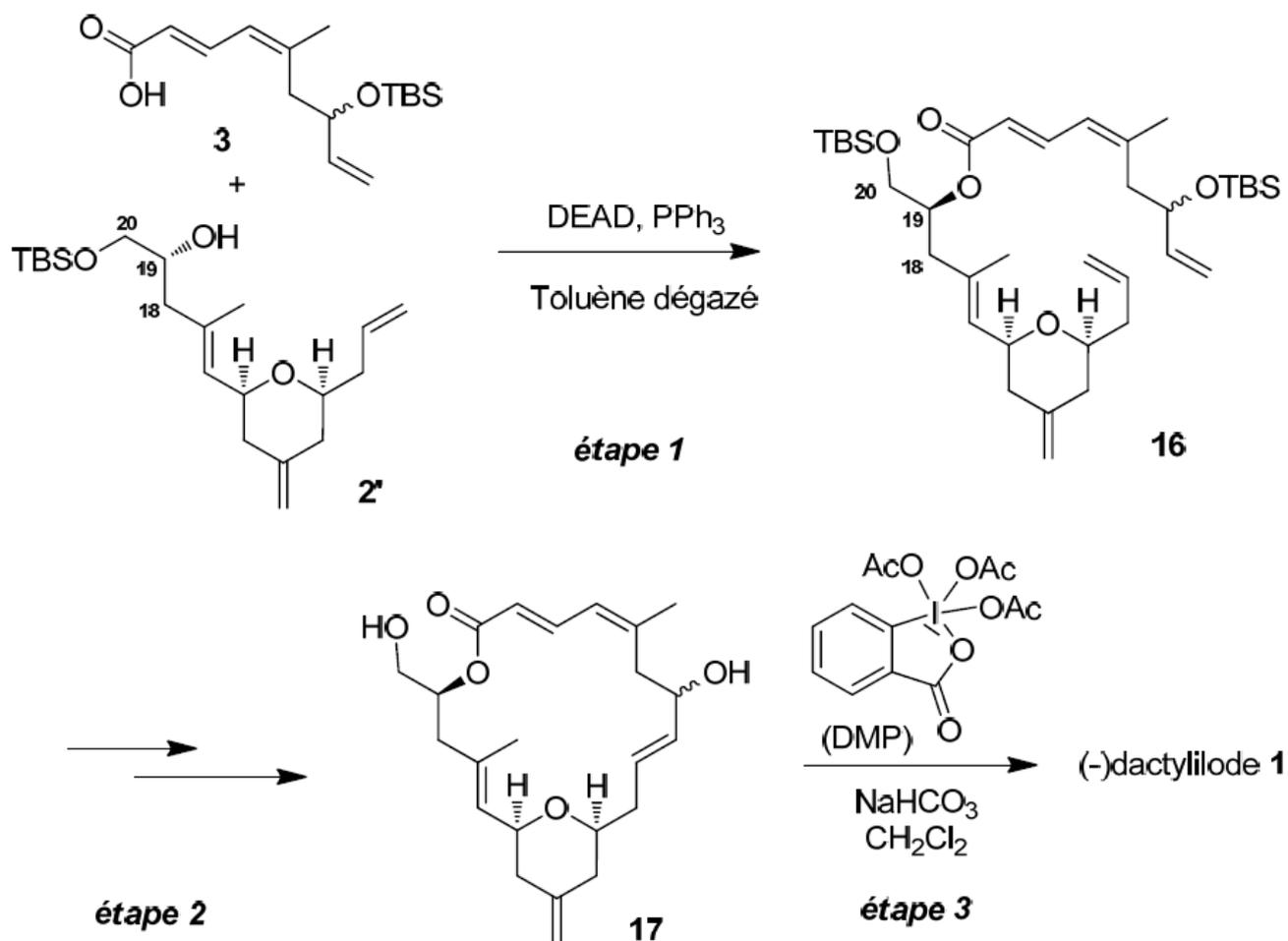
La fin de la synthèse du (-)-dactylolide est présentée sur le **SCHEMA 3**. Elle met, tout d'abord, en jeu le couplage des fragments **2'** et **3** avec une inversion de configuration en C19. Après clivage des groupements protecteurs, la fermeture du macrocycle est ensuite effectuée par une réaction de métathèse cyclisante. Dans une dernière étape, le composé **17** est converti en (-)-dactylolide par action du periodinane de DESS-MARTIN (*DMP*).

L'*étape 1* est une estérification de MITSUNOBU qui implique l'activation de l'alcool du composé **2'** à l'aide de l'azodicarboxylate de diéthyle (*DEAD*) et de la triphénylphosphane (*PPh₃*). L'action de l'acide carboxylique **3** sur cet alcool activé conduit à l'ester **16** avec inversion de configuration en C19. Une autre méthode, pour effectuer cette *étape 1*, consisterait à activer l'alcool à l'aide d'un ester sulfonique.

Q25. Proposer des conditions permettant la synthèse d'un ester sulfonique à partir de l'alcool **2'**. Nommer le mécanisme entre cet ester sulfonique et **3** pour conduire à **16**. Justifier le mécanisme.

La dernière étape est une oxydation douce à l'aide du periodinane de DESS-MARTIN (*DMP*).

Q26. Expliquer pourquoi les ions permanganate n'ont pas été utilisés pour effectuer cette réaction.



SCHEMA 3

DONNEES

RMN 1H : gamme des déplacements chimiques et constantes de couplage proton-proton :

	CH₃-C-	-CH₂-CH₂-	-CH₂-CH=	CH₃-Ar	-CH₂-Ar
δ en ppm	0,9 – 1,1	1,55 – 2,10	2 – 2,5	2 – 2,5	2,7 – 2,9
	-CH₂-CO-Ar	-CH₂-O-R	-CH₂-O-Ar	H-C=C	
δ en ppm	2,6 – 2,8	3,2 – 3,4	3,6 – 3,9	4,5 – 6,8	

Constantes de couplage			
<i>J</i> en Hz	6-8,5	8-12	13-18

Electronégativité (Echelle de Pauling) : **Si** : 1,8 **O** : 3,5

Numéros atomiques : **Os** : *Z* = 76 **O** : *Z* = 8

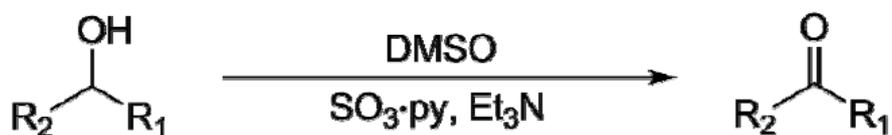
DOCUMENT 1 : PROTECTION/DEPROTECTION DU GROUPE HYDROXYLE

On donne dans ce document la structure des différents groupes protecteurs du groupe hydroxyle utilisés lors de la synthèse du (–)-dactylolide. On précise la méthode courante pour effectuer la protection et la déprotection, ainsi que les conditions auxquelles le groupement protecteur peut résister.

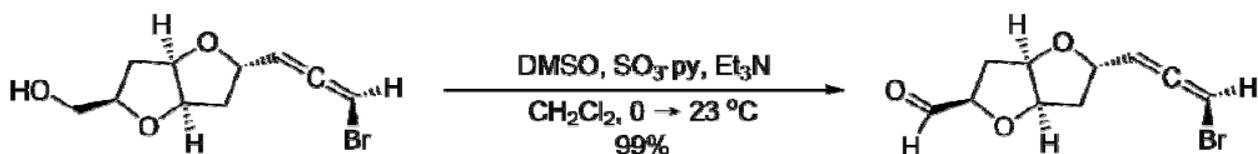
Groupement protecteur Nom et abréviation	Terbutyldiméthylsilyl TBS	Triéthylsilyl TES	<i>p</i> -méthoxybenzyl PMB
Structure	RO-TBS = 	RO-TES = 	RO-PMB =
Protection	TBS-Cl (imidazole)	TES-Cl (imidazole)	1) NaH 2) PMB-Cl
Déprotection	NBu ₄ ⁺ F [–] (TBAF) THF	NBu ₄ ⁺ F [–] (TBAF) THF	Mêmes conditions que la déprotection du groupe benzyle
Groupement résistant à	Bases Oxydants Réducteurs Nucléophiles forts	Bases Oxydants Réducteurs Nucléophiles forts (moins résistant que TBS)	Bases Oxydants Nucléophiles forts

DOCUMENT 2 : REACTION D'OXYDATION DE PARIKH-DOERING

The **PARIKH-DOERING oxidation** is an oxidation reaction that transforms primary and secondary alcohols into aldehydes and ketones, respectively. The procedure uses dimethyl sulfoxide (*DMSO*) as the oxidant, activated by the sulfur trioxide pyridine complex in the presence of triethylamine base.

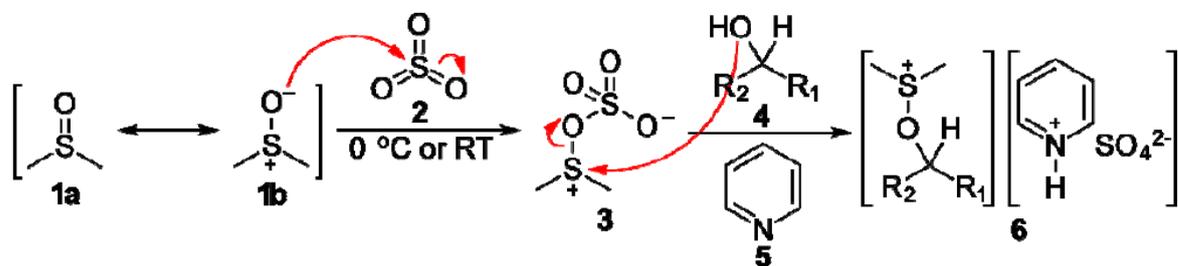


The reaction can be run at mild temperatures, often between 0°C and room temperature. The following example from the total synthesis of (-)-kumausallene by P.A. EVANS and coworkers illustrates typical reaction conditions:

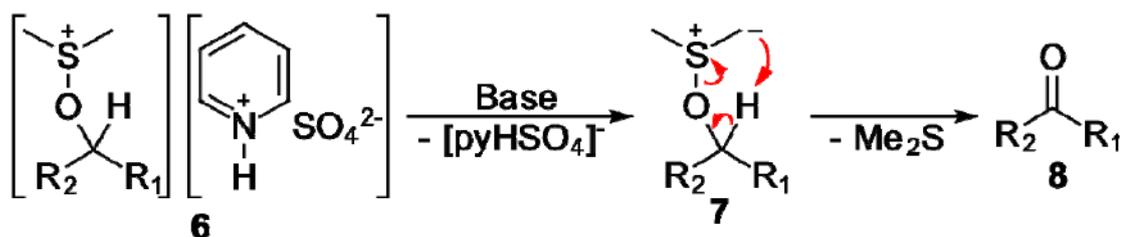


Mechanism

The first step of the **PARIKH-DOERING oxidation** is the reaction of dimethyl sulfoxide (*DMSO*), which exists as a hybrid of the resonance structures **1a** and **1b**, with sulfur trioxide (**2**), giving intermediate **3**. Nucleophilic attack by alcohol **4** and deprotonation by pyridine (**5**) gives intermediate **6**, an alkoxy-sulfonium ion associated with the anionic pyridinium sulfate complex.



The addition of at least two equivalents of base deprotonates the alkoxy-sulfonium ion to give sulfur ylide **7** and removes the pyridinium sulfate counterion. In the last step, the ylide goes through a five-membered ring transition state to give the desired ketone or aldehyde **8**, as well as an equivalent of dimethyl sulfide.



D'après : https://en.wikipedia.org/wiki/Parikh%E2%80%93Doering_oxidation (09/03/2016)