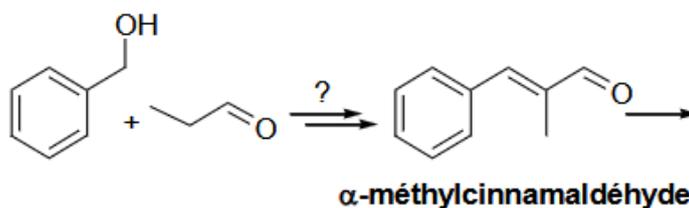


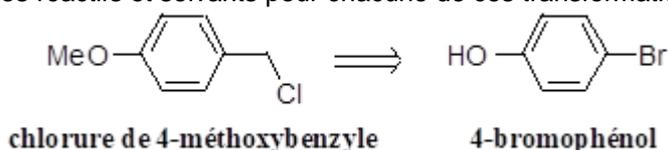
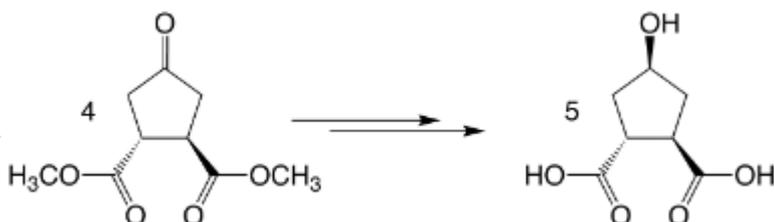
<b>Ex 1 : Quelques rétrosynthèses tombées ces dernières années</b>
--

**CCINP 2022 :**

**Q47.** Proposer une séquence réactionnelle en précisant les conditions opératoires requises pour réaliser la transformation de l'alcool benzylique et du propanal en  $\alpha$ -méthylcinnamaldéhyde, représentés **figure 17**.

**CCINP 2015**

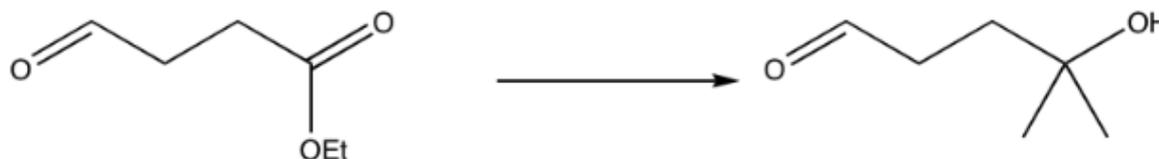
Proposer une suite de transformations chimiques pour préparer le chlorure de 4-méthoxybenzyle à partir de 4-bromophénol. Préciser les réactifs et solvants pour chacune de ces transformations chimiques :

**Centrale 2019**

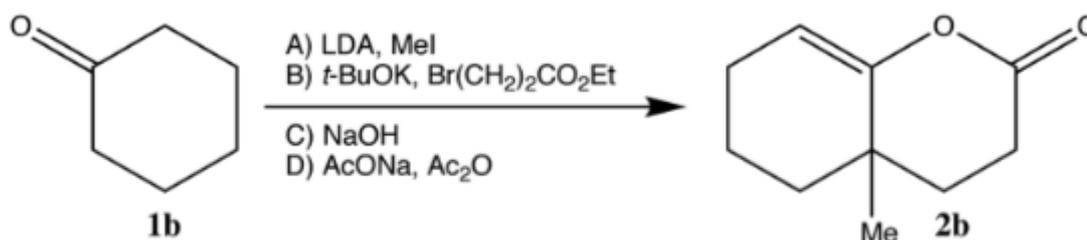
Proposer une séquence réactionnelle permettant de passer de 4 à 5. Les mécanismes ne sont pas demandés. Combien de stéréoisomères de 5 peut-on obtenir par cette séquence ?

**Centrale 2015**

Proposer une séquence réactionnelle permettant de réaliser la transformation représentée sur la figure 5.

**Figure 5**

Pour comprendre la stratégie des auteurs, on se propose d'étudier une séquence modèle simplifiée présentée figure 11.

**Figure 11**

Procéder à une analyse de cette séquence : préciser la nature des réactions, proposer une structure pour les composés intermédiaires. Étudier les problèmes de sélectivité posés par certaines étapes

## Ex 2 : Synthèse de la (+)-synargentolide B

Pour l'écriture des mécanismes, chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules lui permettant de se concentrer uniquement sur les groupes caractéristiques concernés.

## 1. - Présentation de la (+)-synargentolide B

La (+)-synargentolide B, figure 1, isolée de plantes d'Afrique du Sud, présente un fragment de type  $\delta$ -lactone  $\alpha,\beta$ -insaturée que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels. Elle possède des propriétés pharmacologiques des plus intéressantes (antitumoral, antibactérien, retardateur de croissance...). Afin d'établir sans ambiguïté sa stéréochimie, différents stéréoisomères ont été synthétisés. Leurs propriétés physico-chimiques ont pu être ainsi comparées à celle de l'espèce isolée. Ce problème a pour but d'étudier certaines de ces synthèses.

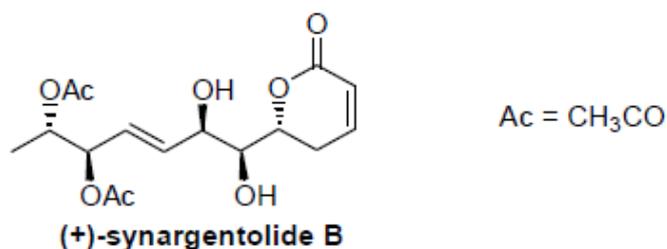


Figure 1

1. Quelle propriété physique présente la (+)-synargentolide B ? Pourquoi la (+)-synargentolide B présente-t-elle cette propriété ?

Les différentes synthèses, publiées à ce jour et dont s'inspire ce problème, ont été menées à partir d'espèces chimiques telles que l'acide (S)-lactique ou acide (2S)-2-hydroxypropanoïque (présent dans le lait, le vin et certains fruits et légumes ainsi que dans les muscles après un effort physique) ou l'acide (2S,3S)-tartrique (préparé pour la première fois par Louis Pasteur, dans le cadre de son doctorat, à partir du sel double de tartrate isolé des jus de fermentation de raisin) ou encore le D-mannitol (édulcorant naturel présent dans les algues marines) représentés figure 2 :

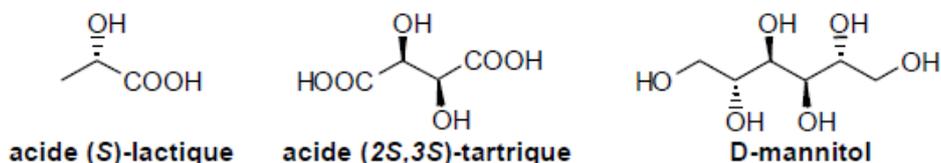


Figure 2

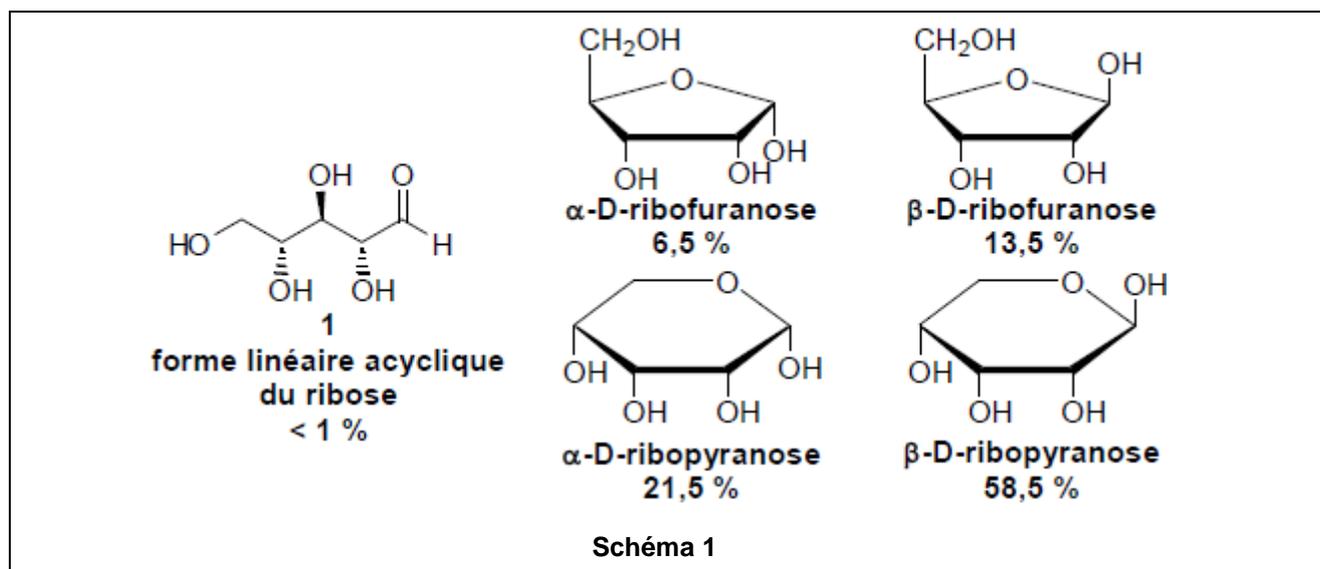
2. Expliquer pourquoi les synthèses publiées à ce jour sont menées à partir de ces différentes espèces chimiques.

## 2. - Étude du ribose

## Document 1 - Les oses

Les glycosides constituent une grande famille de molécules du vivant. Ce sont des biopolymères composés d'enchaînements de monosaccharides ou "sucres" liés par une liaison glycosidique. Selon la longueur de la chaîne constituée, on les nomme disaccharide (deux unités), oligosaccharides (quelques unités) ou encore polysaccharides (avec des masses molaires pouvant largement dépasser le million de g·mol<sup>-1</sup>).

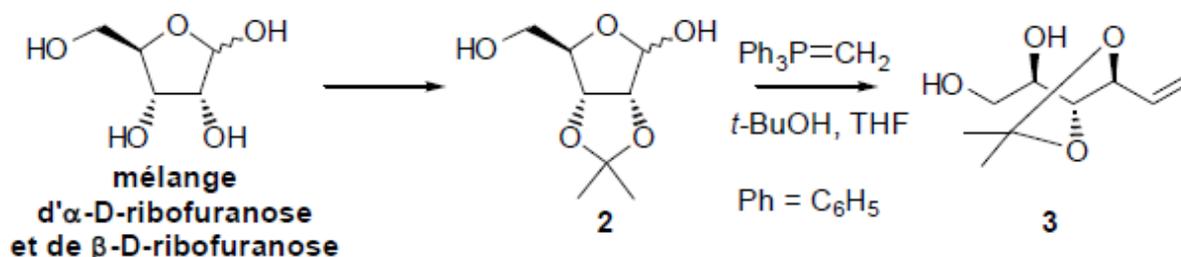
Le ribose, représenté schéma 1, est un aldopentose (pentose du type aldose), c'est-à-dire un ose, monomère de glucide, constitué d'une chaîne de 5 atomes de carbone ainsi que d'une fonction aldéhyde. Le ribose joue un rôle important pour les êtres vivants en tant que composant de l'ARN (acide ribonucléique) ou de l'ATP (adénosine triphosphate), du NADH (forme réduite de la nicotinamide adénine dinucléotide), et de diverses autres molécules importantes dans les processus métaboliques. En solution aqueuse légèrement acidifiée, la forme linéaire acyclique est minoritaire (<1 %), l'isomère prédominant étant le  $\beta$ -D-ribofuranose (58,5 %), forme cyclique à 6 atomes représentée ci-après en projection de Haworth. À noter qu'il existe d'autres isomères cycliques tels que les ribofuranoses  $\alpha$  et  $\beta$  :



- Déterminer le descripteur stéréochimique de chacun des centres stéréogènes de la forme linéaire acyclique du ribose **1**. Nommer cette forme en nomenclature systématique.
- Nommer la réaction qui est à l'origine de la formation en solution aqueuse acidifiée, à partir de la forme linéaire acyclique **1**, des formes cycliques de type ribofuranose et ribopyranose. Proposer un mécanisme réactionnel conduisant à la formation de l'une de ces formes cycliques.
- Préciser la relation de stéréochimie liant l' $\alpha$ -D-ribopyranose et le  $\beta$ -D-ribopyranose. Représenter en perspective le stéréoisomère de conformation le plus stable du  $\beta$ -D-ribopyranose. Justifier sa stabilité.
- Quelle grandeur physique permet de suivre la transformation de l' $\alpha$ -D-ribopyranose en  $\beta$ -D-ribopyranose ? Relier cette grandeur physique à l'avancement chimique volumique de la transformation de l' $\alpha$ -D-ribopyranose en  $\beta$ -D-ribopyranose.

### 3. - Synthèse du synthon 7 - Transformation du ribose

La synthèse de la (+)-synargentolide **B** ou de l'un de ses stéréoisomères débute par la préparation du composé **3**, à partir d'un mélange d' $\alpha$ -D-ribofuranose et de  $\beta$ -D-ribofuranose, selon la séquence réactionnelle suivante (schéma 2) :



- Nommer la réaction conduisant à la formation de l'acétonide **2** et écrire son équation. Proposer, à partir des informations fournies dans le **tableau 1**, des conditions opératoires (réactifs, solvant, précurseur de catalyseur éventuel...) permettant de réaliser la transformation conduisant à l'acétonide **2** à partir du mélange de ribofuranose.

	Masse molaire (g·mol <sup>-1</sup> )	Densité à 20 °C	Température de fusion (°C)	Température d'ébullition (°C)
Ribofuranose	150	0,83	99	331
Propanone	58	0,78	- 95	56
2,2-diméthoxypropane	104	0,85	- 47	83
HCl 12 mol·L <sup>-1</sup>		1,19	- 26	48
APTS (*)	172	1,24	103	140
Eau	18	1	0	100
Benzène	78	0,88	5,5	80
Dichlorométhane	85	1,33	- 95	40

(\*) APTS : acide *para*-toluènesulfonique CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>H

Tableau 1

Les diagrammes isobares d'équilibre liquide – vapeur eau-benzène et eau-dichlorométhane présentent un point hétéroazéotrope dont la composition, exprimée en fraction massique en eau, et la température d'ébullition T<sub>H</sub> sont données dans le **tableau 2** :

Hétéroazéotrope	Fraction massique en eau	T <sub>H</sub>
Eau-dichlorométhane	1 %	38 °C
Eau-benzène	9 %	69 °C

Tableau 2

8. Nommer et expliquer l'intérêt du dispositif expérimental permettant d'optimiser usuellement la formation d'un composé tel que l'acétonide **2**. Ce dispositif peut-il être utilisé pour la transformation étudiée ? Argumenter votre réponse et conclure.

Le composé **3** est ensuite traité par du periodate de sodium NaIO<sub>4</sub> dans un mélange eau-THF, puis par NaBH<sub>4</sub> dans le méthanol pour obtenir **4**. Ce dernier composé est alors transformé par du chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle (CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>Cl), appelé aussi chlorure de *para*-toluènesulfonyle ou chlorure de tosylo noté TsCl, en présence de triéthylamine Et<sub>3</sub>N. Le composé **5**, alors isolé, est traité par une solution de tétrahydruroaluminat de lithium LiAlH<sub>4</sub> dans le THF, puis par une solution d'acide chlorhydrique de concentration molaire 3 mol·L<sup>-1</sup>. On obtient alors le diol **6** qui est transformé en diester **7** (**schéma 3**) :

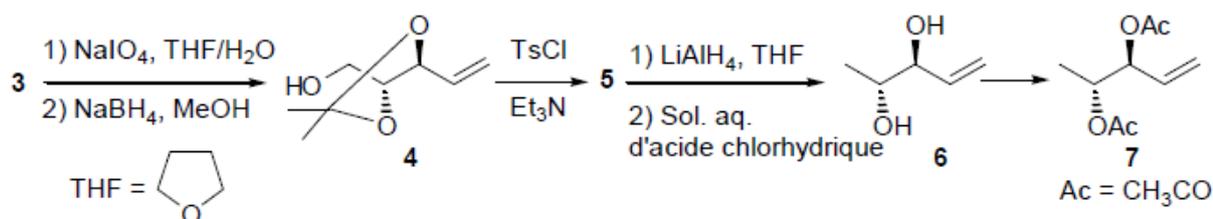
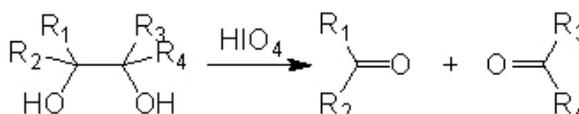


Schéma 3

**Document 2 :**

L'oxydation des alcools vicinaux par le periodate de sodium (ou l'acide périodique) a pour but de faire une coupure oxydante. C'est-à-dire que la liaison entre les deux fonctions alcools est coupée et il se forme deux composés carbonylés (aldéhyde et/ou cétone, tout dépend de la nature des groupements R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>).



9. A l'aide du document 2, effectuer une représentation spatiale topologique du composé obtenu par action du périodate de sodium NaIO<sub>4</sub> sur **3**. Quel est le rôle du mélange eau-THF ?

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **4** présente, entre autres, les signaux suivants : un signal [δ = 1,43 ppm, (singulet, 6H)] ; un signal [δ = 5,38 ppm, (doublet de doublets de doublets, 1H)].

10. Attribuer, en justifiant leur multiplicité, les signaux observés dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **4**. Quelle(s) bande(s) caractéristique(s) peu(ven)t être observée(s) dans le spectre infrarouge du composé **4** ?

Lors de la transformation du composé **4** en composé **5**, le protocole opératoire suivant est mis en œuvre :

À une solution du composé **4** (0,20 g, 1,3 mmol) dans du dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) anhydre, additionner de la triéthylamine  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,36 mL, 2,53 mmol). Refroidir cette solution à  $0^\circ\text{C}$  puis additionner, pendant 30 minutes, du chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyl (0,30 g, 1,6 mmol). Agiter, pendant 3 heures, tout en laissant revenir à température ambiante. Verser une solution aqueuse d'acide chlorhydrique ( $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 2 mL) et extraire avec du dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  technique ( $2\times 15\text{ mL}$ ). Laver successivement les phases organiques regroupées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) et de l'eau (10 mL). Sécher sur sulfate de magnésium anhydre  $\text{MgSO}_4$  et évaporer, sous pression réduite, le solvant. Le composé **5** (0,38 g, 1,2 mmol) isolé sous forme d'huile est ensuite purifié par chromatographie séparative sur colonne de silice  $\text{SiO}_2$  (éluant éthanoate d'éthyle / hexane, 1:9).

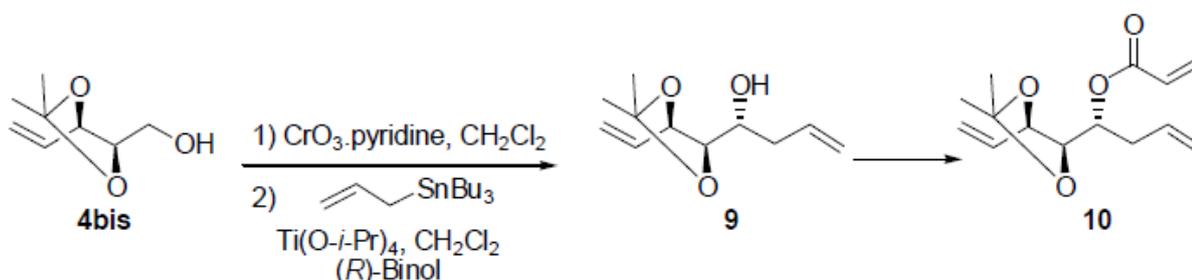
11. Effectuer une représentation spatiale topologique du composé **5**. Quel est l'intérêt de la transformation du composé **4** en composé **5** ?
12. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du composé **5** en précisant le rôle de la triéthylamine  $\text{Et}_3\text{N}$ . On suppose que  $\text{TsCl}$  réagit selon un mécanisme analogue à celui d'un chlorure d'acyle.
13. Analyser, dans le protocole opératoire décrivant l'obtention du composé **5**, les différentes opérations réalisées après les 3 h d'agitation à température ambiante.
14. Par analogie avec la chromatographie sur couche mince, expliciter le principe de la chromatographie sur colonne de silice. Quelle est la finalité de ce type de chromatographie ? Pourquoi utiliser un mélange éthanoate d'éthyle/hexane et non pas de l'hexane ou de l'éthanoate d'éthyle pur ?
15. Pourquoi, lors du passage du composé **5** au composé **6**, l'action de  $\text{LiAlH}_4$  se fait-elle dans le THF ? Pourrait-elle se faire dans le méthanol comme lors de l'utilisation de  $\text{NaBH}_4$  ? Expliciter l'enchaînement des transformations se produisant lors du passage du composé **5** au composé **6**.
16. Pourrait-on transformer le diol **6** en diester **7** avec de l'acide éthanoïque ? Argumenter votre réponse. Proposer, en cas de réponse négative, des conditions opératoires pour réaliser cette transformation.

La formation d'un stéréoisomère du composé **6** a été réalisée à partir du (*S*)-lactate d'éthyle, préparé à partir de l'acide (*S*)-lactique. Par chauffage et en présence de traces d'acide, l'acide (*S*)-lactique forme un lactide, de formule  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$ . Le spectre infrarouge de ce lactide ne présente pas de bandes au-delà de  $3\ 100\text{ cm}^{-1}$ . Son spectre RMN  $^1\text{H}$  présente deux massifs, un doublet peu déblindé d'intensité relative 3 et un quadruplet plus fortement déblindé d'intensité relative 1.

17. Proposer une structure plane du lactide en accord avec les données spectrales et en prenant soin de les analyser. Dénombrer les stéréoisomères de configuration possibles du lactide.
18. Proposer une suite de transformations mettant en jeu, entre autres, une synthèse magnésienne et conduisant à la formation d'un stéréoisomère du composé **6** à partir de l'acide (*S*)-lactique. Seules la nature et la finalité des transformations sont attendues ainsi que la structure de l'organomagnésien pour la formation duquel les conditions opératoires (choix des réactifs, solvant, précautions expérimentales particulières...) seront détaillées.

### 4. - Synthèse du synthon **9** - Formation d'alcool homoallylique

L'autre partie de la synthèse se fait à partir d'un stéréoisomère du composé **4** représenté au schéma **3**. Le stéréoisomère, noté **4bis** et représenté schéma **4**, est traité par un complexe de trioxyde de chrome  $\text{CrO}_3$  et de pyridine  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$  dans le dichlorométhane pour obtenir le composé **8**. Le spectre infrarouge de **8** présente, entre autres, une bande vers  $1\ 720\text{ cm}^{-1}$  et, son spectre RMN  $^1\text{H}$ , un signal vers 10 ppm, d'intensité relative 1. Le composé **8** est ensuite transformé, à l'aide d'une solution d'allyltributylstannane dans le dichlorométhane et en présence de quantités catalytiques de (*R*)-Binol et de  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ , pour former le composé **9**. Ce dernier est ensuite transformé en composé **10** :



19. Représenter le composé **8** formé à partir du composé **4bis** par action du complexe de trioxyde de chrome et de pyridine. Quelle est la nature de cette transformation ?
20. Quel composé, de réactivité analogue à celle de l'allyltributylstannane  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ , aurait-il été possible d'utiliser pour la transformation du composé **8** en composé **9** ? Quel serait le principal inconvénient de son utilisation pour la formation du composé **9** ? Quel est le rôle du (*R*)-Binol, représenté **figure 3** (les traits en gras représentant des liaisons en avant du plan de représentation), dans la formation du composé **9** ?

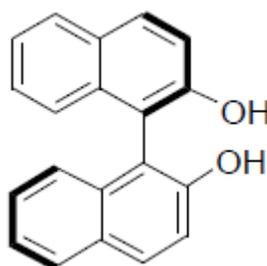


Figure 3

## Données relatives au problème 1

## Données RMN 1H

Proton H	-CH-C-	-CH-C=C-	H-C≡C-	-CH-C=O	-CH-OR	-CH=C-	-CH=O
δ (ppm)	0,9 – 1,3	1,6 – 2,5	1,8 – 3,1	2,0 – 3,0	3,3 – 3,7	4,5 – 6,0	9,5 – 10,0

Table 1 - Valeurs de déplacements chimiques δ du proton en RMN 1H

	-CH-CH-	cis-CH=CH-	trans-CH=CH-	HC≡C-CH-
J (Hz)	6 – 20	0 – 10	12 – 18	1 – 3

Table 2 - Valeurs de constantes de couplage en RMN 1H

## Données INFRAROUGE

liaison	OH	CH	C=C	C=O
σ (cm <sup>-1</sup> )	3 300 – 3 600	2 910 – 2 970	1 580 – 1 620	1 710 – 1 750

Table 3 - Nombres d'onde σ de vibration de quelques liaisons