Ex 2 : CCINP 2020 – Synthèse de la (+)-synargentolide B

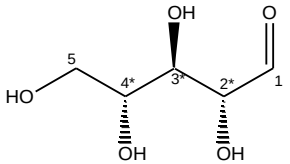
1. • La (+)-synargentolide **B** est **dextrogyre**, son pouvoir rotatoire spécifique est positif.

• Une solution contenant cette molécule fait **dévier le plan de polarisation d'une onde lumineuse polarisée rectilignement vers la droite** pour un observateur recevant le faisceau lumineux.

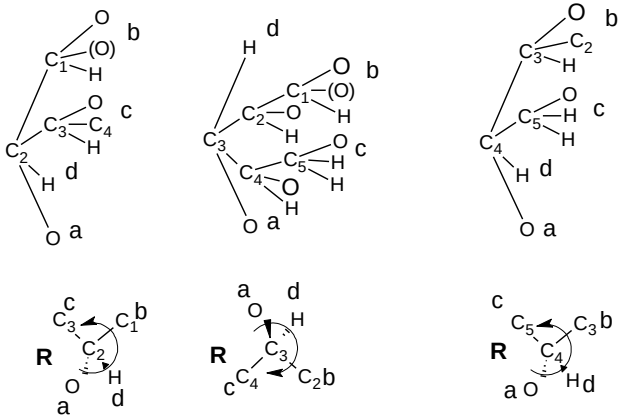
.• La (+)-synargentolide B possède cette propriété car elle est chirale car non superposable à son image spéculaire.

2. Ces synthèses utilisent ces espèces chimiques car elles appartiennent **au pool chiral**. Ces espèces chirales d'origine naturelles sont disponibles dans la nature avec une haute pureté et sont utilisés comme synthon dans de nombreuses synthèses.

3. Les carbones 2, 3 et 4 sont asymétriques.



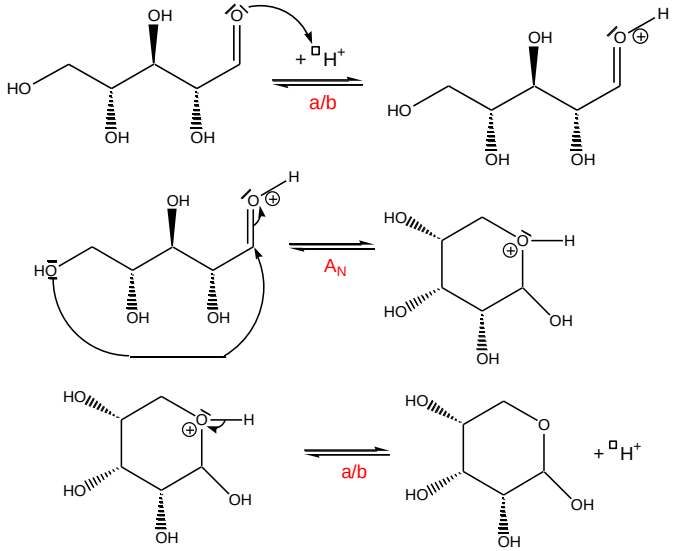
• D'après les règles de CIP classant suivant le numéro atomique :



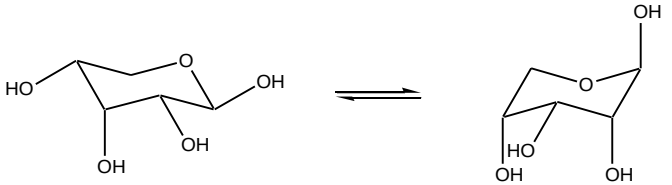
Le ribose acyclique se nomme : **(2R,3R,4R)-(2,3,4,5)-tétrahydroxypentanal.**

4. Il s'agit d'une **hémiacétalisation**.

• Proposition de mécanisme réactionnel :



5. • L'α-D-ribopyranose et le β-D-ribopyranose sont des molécules **diastéréoisomères**.



conformation la plus stable du β-D-ripopyranose

conformation la moins stable du β-D-ripopyranose

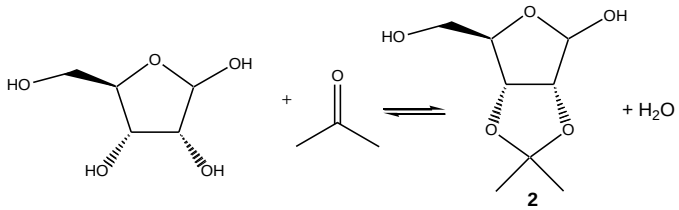
• La conformation la plus stable est celle où le nombre de groupement hydroxyle en position équatoriale est le plus grand (règle de Barton).

6. . • Le pouvoir rotatoire α de la solution permet de suivre la transformation. On pose C_0 la concentration molaire initiale en α-D-ribopyranose.

	α-D-ribopyranose	⇆	β-D-ribopyranose	Pouvoir rotatoire
I	C_0		0	$\alpha_0 = [\alpha_\alpha] \times l \times C_0 \times M$
	C_0 - ξ		ξ	$\alpha = [\alpha_\alpha] \times l \times M \times (C_0 - \xi) + [\alpha_\beta] \times l \times \xi \times M = \alpha_0 + \xi \times l \times M \times ([\alpha_\alpha] - [\alpha_\beta])$

7. . • Il s'agit d'une réaction **d'acétalisation**.

• L'équation de réaction s'écrit :



2

• Conditions opératoires :

✓ Réactifs : ribofuranose, propanone ;

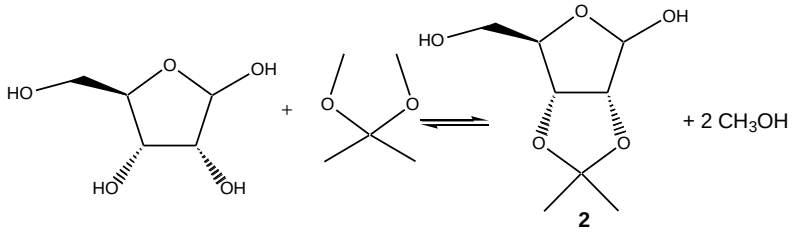
✓ Catalyseur acide : on utilisera de l'APTS car l'utilisation d'acide chlorhydrique apporte de l'eau non souhaitée ici et l'ion chlorure a aussi des propriétés nucléophiles qui pourraient concurrencer celles des groupes hydroxyles ;

✓ Solvant : il doit solubiliser les réactifs et doit être non miscibles à l'eau. Pour utiliser un Dean-Stark, le solvant doit être moins dense que l'eau. **On choisira le benzène**.

Rmq 1 : Le benzène étant cancérigène et très volatil, on lui préférera son grand frère : le toluène qui est moins volatil (et peu cancérigène)

Rmq 2 : on aurait pu penser aussi à une trans-acétalisation :

• L'équation de réaction s'écrit :



2

• Conditions opératoires :

✓ Réactifs : ribofuranose, 2,2-diméthoxypropane ;

✓ Catalyseur acide : APTS ;

✓ Solvant : il doit solubiliser les réactifs, aucune donnée sur les solubilités.

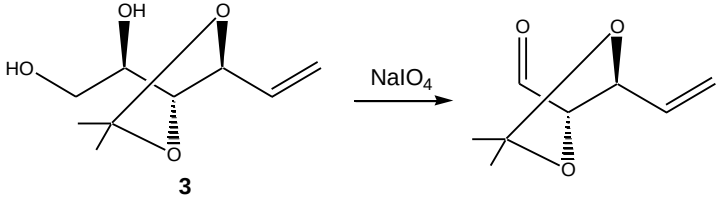
8. • Pour augmenter le rendement de l'acétalisation, un réacteur **Dean-Stark** est souvent utilisé.

L'objectif est d'utiliser un solvant qui forme avec l'eau un hétéroazéotrope à température d'ébullition faible. Par vaporisation du mélange hétéroazéotropique, on élimine l'eau du mélange réactionnel. Le solvant moins dense peut être recyclé par la suite dans le mélange réactionnel.

• En éliminant l'eau du mélange réactionnel, on déplace l'équilibre d'acétalisation et on augmente ainsi le rendement.

• Pour la transformation étudiée, la propanone a une température d'ébullition inférieure à la température d'ébullition de l'hétéroazéotrope. Il paraît donc inenvisageable d'éliminer le réactif donc l'**utilisation d'un Dean-Stark n'est pas possible.**

9. Rupture oxydante du diol vicinal

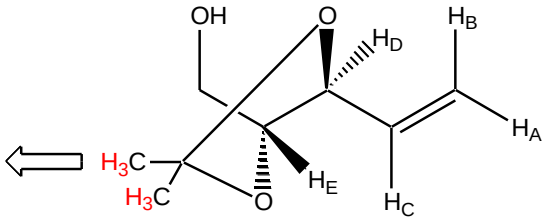


3

• Le solvant eau / THF permet de solubiliser les deux espèces réactives : periodate de sodium $NaIO_4$ et l'espèce chimique **3.**

10. Le signal à δ = 1,43 ppm est un singulet correspondant à la résonance de 6 H.

6 H équivalents
peu déblindés
et ne couplant avec
aucun autre H
δ = 1,43 ppm



• Le signal à δ = 5,38 ppm est fort déblindé et correspond à un hydrogène éthylénique. La multiplicité est un doublet de doublet de doublet.

✓ H_A couple avec 1 H_B et 1 H_C ⇒ multiplicité doublet de doublet,

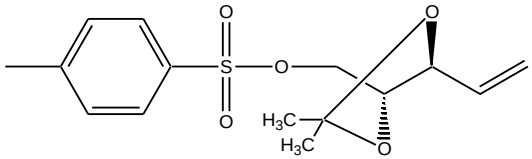
✓ H_B couple avec 1 H_A et 1 H_C ⇒ multiplicité doublet de doublet,

✓ H_C couple avec 1 H_B, 1 H_C et 1 H_D ⇒ multiplicité doublet de doublet de doublet.

⇒ Le signal à **δ = 5,38 ppm correspond à la résonance du noyau H_C**.

• En IR, les bandes observables sont celles correspondant aux vibrations des liaisons **OH, C=C** (et éventuellement CH).

11. . • Le composé **5** est :

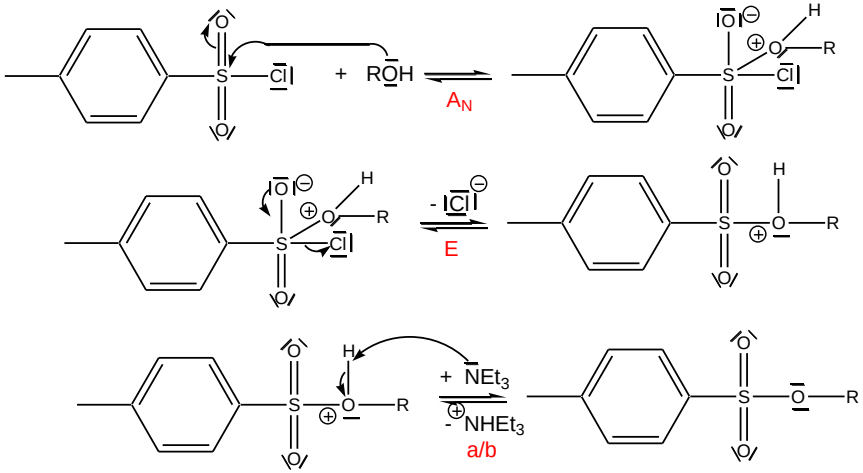


• La formation du composé 4 est une étape **d'activation électrophile du groupe hydroxyle.**

12. • Les chlorure d'acyle réagissent suivant un mécanisme d'addition suivie d'élimination, on admet que le chlorures sulfonyles réagissent de façon similaire.

• Simplifions 4 par ROH.

• On peut donc proposer le mécanisme suivant :



RQ : La triéthylamine **est un piège à HCl**.

Rmq : Elle permet également une assistance électrophile. En effet, en s'additionnant au chlorure de sulfonyle, elle forme une entité encore plus électrophile que le chlorure de sulfonyle.

13. . **Analyse du protocole :**

• **Ajout d'acide chlorhydrique :** la solution d'acide chlorhydrique permet de transformer le chlorure de tosyle en excès en acide sulfonique fort soluble en phase aqueuse. La triéthylamine en excès est protonée et tous les ions ammonium se solubilisent en phase aqueuse.

• **Extraction au dichlorométhane :** le dichlorométhane permet d'extraire de la phase aqueuse le composé organique **5**. La phase organique contient : le solvant d'extraction dichlorométhane, le composé organique **5,** des traces de composés **4,** des traces ioniques H^+ (aq), Cl^- (aq), des traces d'ammonium $NHEt_3^+$ et des traces d'eau. Le rendement d'extraction est meilleur avec 2×15 mL plutôt que 1×30 mL.

• **Lavage à la solution d'hydrogénocarbonate de sodium Na^+ (aq) + HCO_3^- (aq) :** les ions hydrogénocarbonate HCO_3^- (aq) permettent la neutralisation des ions H^+ (aq) et $NHEt_3^+$ (aq) de la phase organique. Un dégagement gazeux de dioxyde de carbone doit être observé ⇒ attention aux surpressions dans l'ampoule à décanter ! L'équation modélisant la transformation s'écrit :

$$HCO_3^-\ (aq) + H^+\ (aq) \rightarrow CO_2\ (g) + H_2O\ (l).$$

• **Lavage à l'eau de la phase organique :** l'objectif est d'extraire toutes les traces ioniques présentes dans la phase organique (Na^+ (aq), HCO_3^- (aq), Cl^- (aq), $NHEt_3^+$ (aq)). La phase organique contient : le solvant d'extraction dichlorométhane, le composé organique **5,** des traces de composés **4** et des traces d'eau.

• **Séchage sur du sulfate de magnésium anhydre :** les traces d'eau présentes dans la phase organiques sont éliminées. La phase organique contient : le solvant d'extraction dichlorométhane, le composé organique **5,** des traces de composés **4.**

• Évaporation du solvant : le solvant est éliminé.

• Chromatographie colonne : les traces de **4** sont éliminées : le composé **5** est purifié.

14. • La chromatographie sur colonne est une méthode permettant la séparation de composés organiques.

Elle repose sur les différences d'affinités entre les espèces organiques du milieu à purifier et la phase stationnaire, la silice. Par élution, l'éluant entraîne plus ou moins rapidement les espèces chimiques. Plus celles-ci ont des interactions fortes avec la silice, moins rapide sera leur élution. On peut ainsi séparer les espèces organiques et permettre une purification du composé **5**. Cette chromatographie est donc **séparative** alors que la chromatographie sur couches minces est le plus souvent **analytique**.

• Un mélange éthanoate d'éthyle/hexane est utilisé pour obtenir une certaine polarité de l'éluant. Si l'hexane, apolaire, pur avait été utilisé, les composés organiques auraient peu élué et auraient été retenus. Si l'éthanoate d'éthyle, polaire, pur avait été utilisé, les composés organiques auraient tous élué et leurs vitesses d'élution auraient été similaires empêchant toute séparation d'autant que le composé **4** (réactif restant) semble plus polaire et risquerait d'être entraîné avec le produit d'intérêt.

15. • $LiAlH_4$, hydrure complexe plus puissant que $NaBH_4$, réagit violemment avec tout solvant protique (AH) d'où la nécessité d'utiliser un **solvant aprotique tel le THF**.

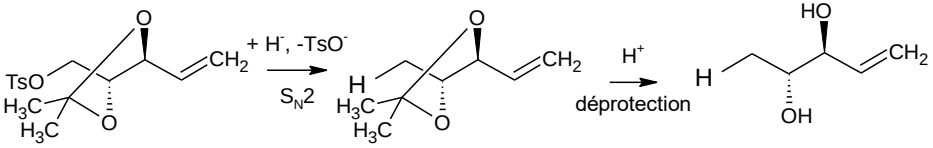
Réaction parasite violente et totale : $LiAlH_4 + 4\ AH \rightarrow LiAlA_4 + 4\ H_2$

• Il faut donc proscrire l'emploi du méthanol utilisable pour la réduction avec $NaBH_4$ (s).

• Lors du passage de **5** à **6**, les transformations suivantes ont lieu :

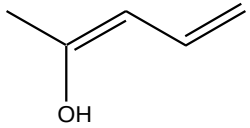
✓ **réduction par $LiAlH_4$ correspondant à une S_N2** sur le carbone portant le groupement tosyle : Le carbocation éventuellement formé est instable : il aurait été primaire sans effet +M pour le stabiliser ⇒ S_N2. Le nucléophile est H^- apporté par $LiAlH_4$.

✓ **déprotection du groupe acétal** par l'hydrolyse acide.



16. • Pour réaliser l'estérification avec l'acide éthanoïque, un milieu acide et un chauffage prolongé sont nécessaires**.**

La réaction parasite de déshydratation est alors possible. La force motrice étant l'obtention de deux doubles liaisons conjuguées et la formation par exemple comme produit parasite de :



En outre, cette double **estérification de Fischer est limitée car équilibrée**.

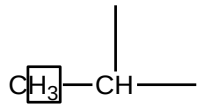
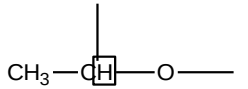
• Il vaut donc mieux **passer par un chlorure d'acyle** suivant le schéma de synthèse ci-dessous :

6 $\xrightarrow{CH_3COCl,\ 2\ éq,\ pyridine}$ **7**

17. . • Le lactide est équivalent en insaturation au composé hydrocarboné de formule C_6H_8 d'indice d'insaturation *i* égal à : $i = \frac{6\times 2+2-8}{2} = 3$

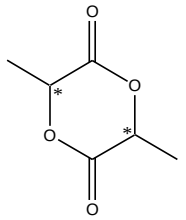
• Il n'y a pas de bandes d'absorption pour des nombres d'onde supérieurs à 3100 cm^{-1}. **Le lactide ne possède donc pas de groupe hydroxyle et de groupe carboxyle**.

• Tableau RMN :

	multiplicité	couplage	intégration	attribution
δ faible	doublet	1 seul couplage	3 H	
δ élevé	quadruplet	3 couplages	1 H	

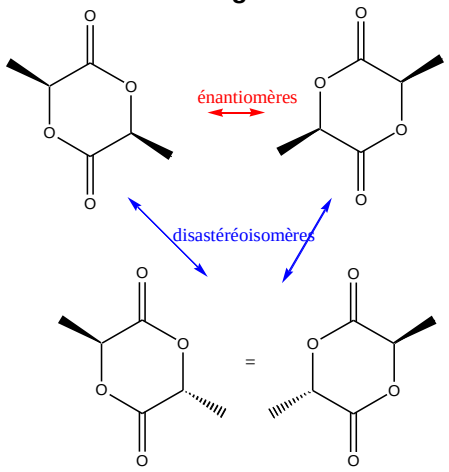
⇒ la molécule possède 8 H. L'intégration relative en donne 4 la molécule doit présenter une certaine symétrie.

• Les trois insaturations correspondent à 2 C=O et il doit y avoir un cycle. On peut donc proposer :



lactide

• Le lactide présente deux carbones asymétriques et donc au maximum 4 stéréoisomères de configuration. Cependant une des molécules présente un centre de symétrie, son image spéculaire lui est donc identique : **composé méso**. Seuls **3 stéréoisomères de configuration du lactide existent**.



18. On peut proposer le schéma de synthèse suivant :

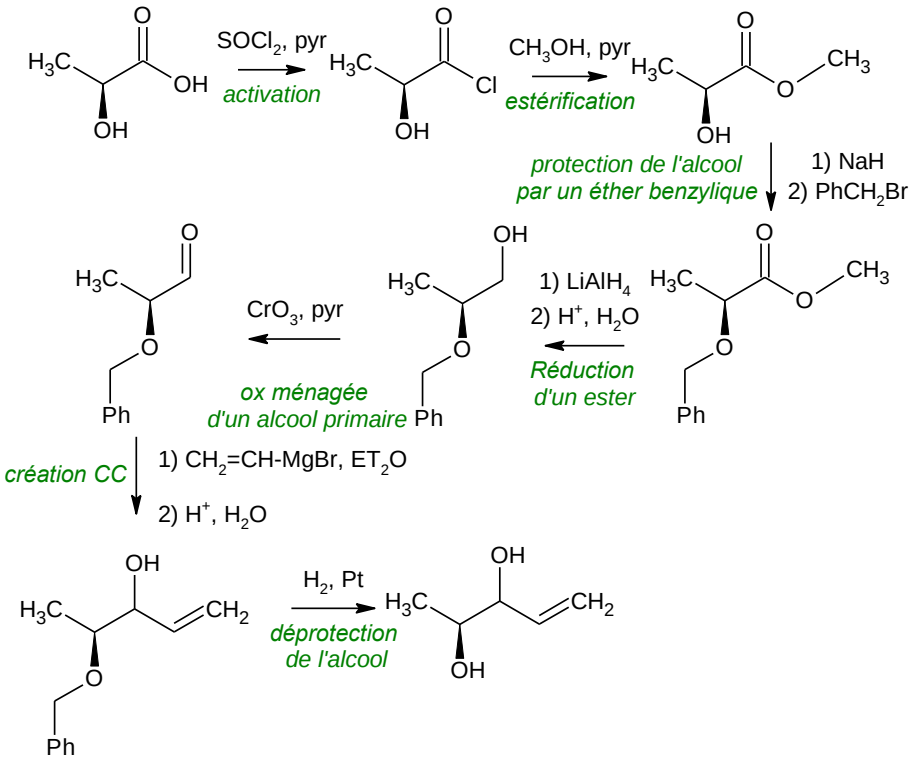
Méthode sans passer par le lactide

Il faut donc :

• Transformer un AC en carbonyle (sur lequel on pourra faire l'A_N du RMgX) ⇒ réduction en passant par un ester

• Protéger l'alcool qui possède un H acide (pKa≈17) qui réagirait donc avec RMgX ou $LiAlH_4$. La fonction de protection doit résister à la réduction (donc pas l'ester) et à l'hydrolyse acide (donc pas l'ester, ni l'acétal) ⇒ on doit prendre l'éther benzylique !

•



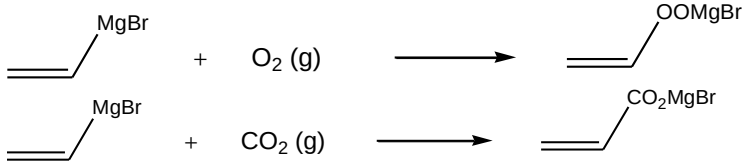
Rmq : pour passer de l'ester à l'aldéhyde, l'utilisation du DIBALH est possible.

Pour préparer l'organomagnésien :

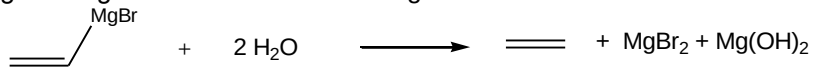
• les réactifs sont le magnésium Mg et le bromoéthène ;

• le solvant utilisé est polaire aprotique (ex : éther ou THF) pour ne pas réagir avec l'organomagnésien et base de Lewis pour stabiliser l'organomagnésien ;

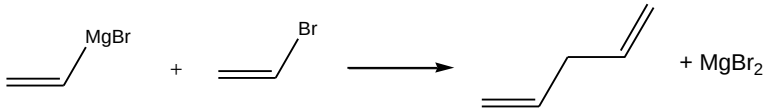
• si nécessaire, on se placera sous atmosphère inerte pour éviter la réaction avec le dioxygène ou le dioxyde de carbone gazeux :



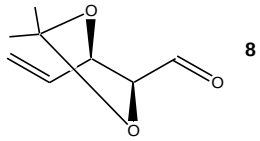
• on utilisera de la verrerie sèche pour éviter la réaction de l'organomagnésien avec l'eau et une garde au chlorure de calcium :



• l'addition du bromoéthène se fera goutte-à-goutte afin éviter la réaction de Wurtz :

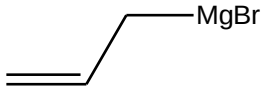


19. . • Il s'agit d'une réaction d'oxydation ménagée de l'alcool primaire en aldéhyde.



8

20. . • On peut proposer :



• L'utilisation de cet organomagnésien dans la formation du composé 9 pose **un problème de stéréosélectivité**. **En effet, il ne peut être utilisé avec le (R)-binol qui est un compose acide.**

• Le (R)-binol a pour objectif de permettre une **induction asymétrique** et d'obtenir la configuration de l'ester désirée.