

SECONDE PARTIE

SYNTHÈSE DU (–)-DIVERSONOL

Le (+)-diversonol **1** est un métabolite isolé à partir des champignons *Claviceps purpurea* et *Penicillium diversum*. Son squelette s'apparente à celui de l'acide sécalonique **2** – issu lui aussi de *Claviceps purpurea* – qui présente des propriétés antibactériennes, cytostatiques et anti-VIH.

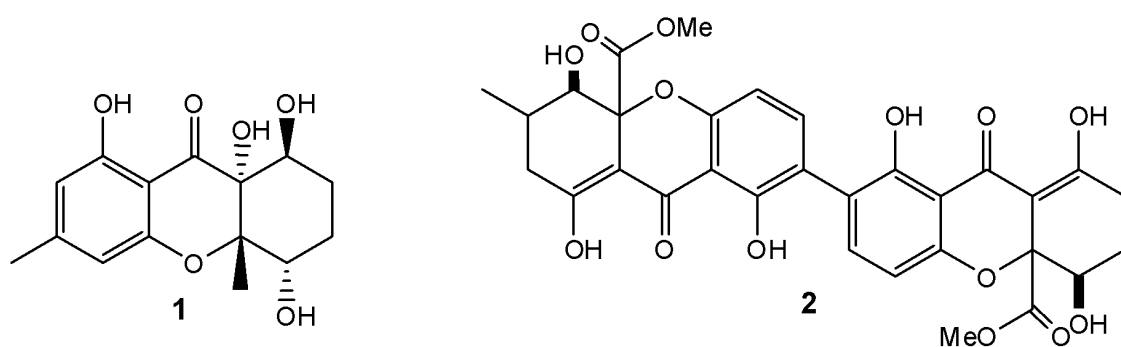
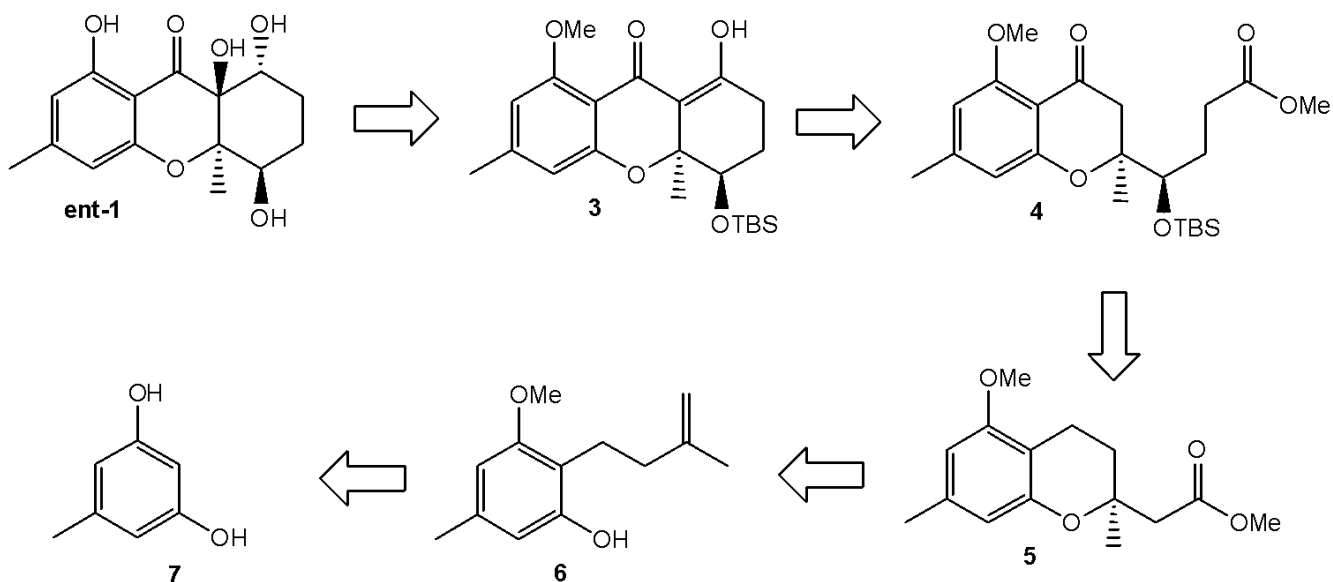


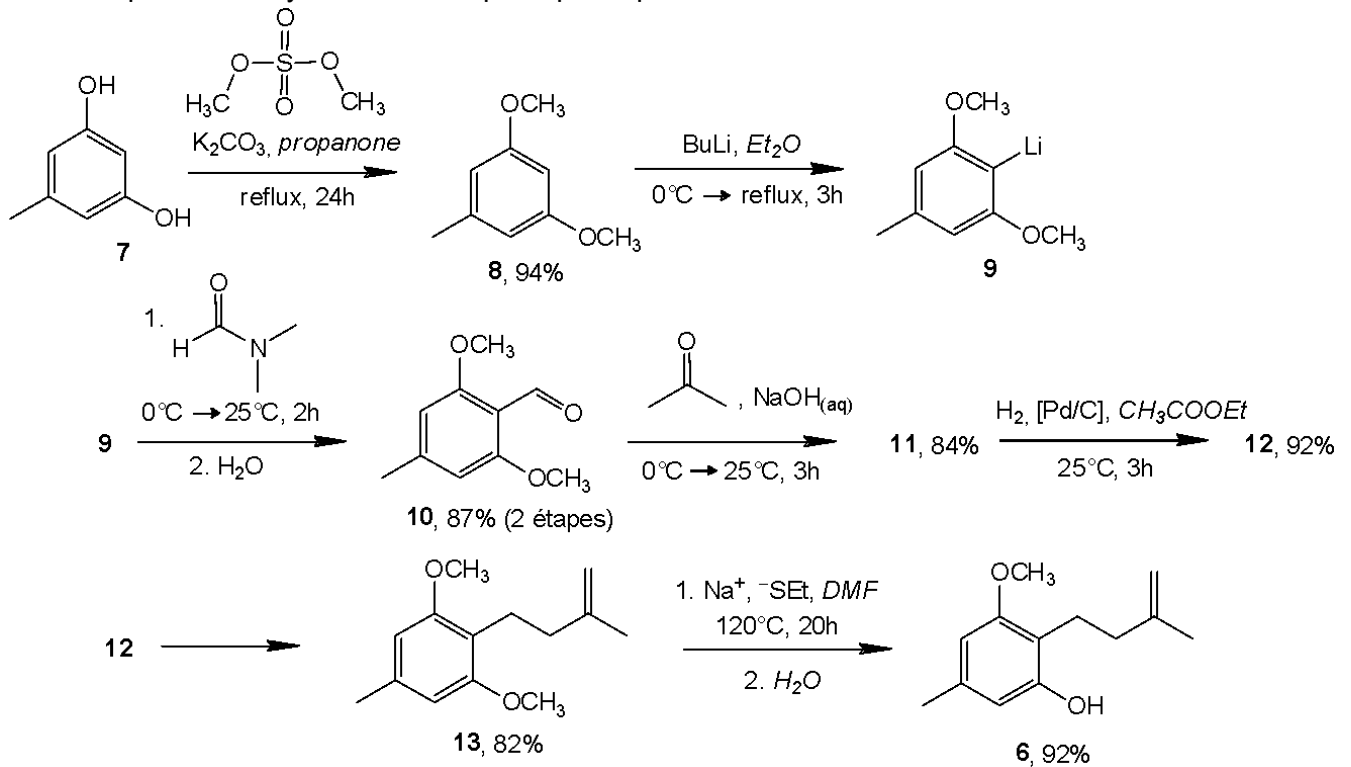
FIGURE 1

Ce problème étudie une synthèse totale et énantiosélective du (–)-diversonol **ent-1**, énantiomère du composé naturel **1**¹. La synthèse proposée repose sur l'approche rétrosynthétique suivante (**SCHEMA 1**) :



SCHEMA 1

Le composé **6** est synthétisé en sept étapes à partir de l'orsinol **7** :



SCHEMA 2

DOCUMENT 5 – TRANSFORMATION 7 → 8 : MODE OPERATOIRE

Du sulfate de diméthyle Me_2SO_4 (54,0 mL, 72,4 g, 575 mmol) est ajouté goutte à goutte à un mélange d'orsinol **7** monohydraté (35,5 g, 250 mL, 250 mmol) et de carbonate de potassium anhydre K_2CO_3 (70,0 g, 507 mmol) dans la propanone (500 mL) à température ambiante. Le mélange obtenu est chauffé à reflux pendant 24 h avant que le sulfate de diméthyle en excès ne soit éliminé par l'addition d'une solution concentrée d'ammoniac NH_3 (25 mL). Après refroidissement, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est dilué dans l'eau (400 mL) et dans l'éthoxyéthane (100 mL), les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'éthoxyéthane (2 × 100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (100 mL), par une solution d'hydroxyde de sodium NaOH de concentration 3 mol.L⁻¹ (2 × 100 mL) et par une solution saturée en chlorure de sodium NaCl (100 mL) avant d'être séchées par un sel inorganique anhydre. Après évaporation du solvant et distillation sous pression réduite, le composé **8** est obtenu sous forme d'un liquide incolore (35,8 g, 235 mmol, 94%).

Le sulfate de diméthyle Me_2SO_4 est un agent méthylant ayant la même réactivité que l'iodométhane CH_3I et générant à l'issue de la synthèse des ions sulfate SO_4^{2-} .

1. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du composé **8** à partir du sulfate de diméthyle Me_2SO_4 et de l'orsinol **7** en spécifiant le rôle du carbonate de potassium K_2CO_3 .
2. Dans le mode opératoire précédent (**DOCUMENT 5**), préciser :
 - a. Le rôle du lavage à l'eau
 - b. Le rôle du lavage à la solution d'hydroxyde de sodium
 - c. Le rôle du lavage à la solution saturée en chlorure de sodium

Proposer un sel inorganique anhydre permettant de sécher la phase organique.

- 3.** Indiquer quelle observation en spectroscopie IR permet de vérifier que la transformation **7** → **8** a bien eu lieu.

Les organolithiens RLi ont une réactivité apparentée à celles des organomagnésiens mixtes RMgX.

- 4.** Préciser quelle propriété du butyllithium est exploitée lors de la transformation **8** → **9**.
- 5.** Préciser quelle propriété de l'organolithien **9** est exploitée lors de la transformation **9** → **10**.

La pureté du composé **11** est vérifiée par spectroscopie RMN ^1H dans le chloroforme deutéré CDCl_3 à 300 MHz. Les caractéristiques du spectre obtenu sont données dans le **TABLEAU 2**. Sur ce spectre deux singulets de déplacements chimiques égaux à 2,36 ppm se superposent.

protons	δ (ppm)	multiplicité	constante de couplage	intégration
H ₁	2,36	singulet		3 H
H ₂	2,3 6	singulet		3 H
H ₃	3,8 6	singulet		6 H
H ₄	6,3 8	singulet		2 H
H ₅	7,1 2	doublet	J = 16,7 Hz	1 H
H ₆	7,9 6	doublet	J = 16,7 Hz	1 H

TABLEAU 2

- 6.** Proposer une formule topologique pour le composé **11**. Écrire le mécanisme réactionnel rendant compte de sa formation.
- 7.** À l'aide des tables RMN ^1H , attribuer chacun des signaux aux protons du composé **11** et montrer que la réaction dont il est issu est stéréosélective.
- 8.** Proposer une formule topologique pour le composé **12**.

Le composé **11** présente sur son spectre d'absorption IR une bande de vibration à 1677 cm^{-1} ; pour le composé **12** une bande de vibration analogue apparaît pour un nombre d'onde de 1704 cm^{-1} .

- 9.** Commenter cette observation.
- 10.** Détailler le mécanisme réactionnel rendant compte de la transformation **13** → **6** et, sachant qu'il s'agit d'un solvant polaire aprotique, justifier le choix du DMF (diméthylformamide) comme solvant pour cette transformation.

DONNÉES

TBSCI	chlorotertiobutyldiméthylsilane	$(\text{Me}_3\text{C})\text{Me}_2\text{SiCl}$
BuLi	butyllithium	$\text{Me}(\text{CH}_2)_3\text{Li}$
DMF	diméthylformamide	$\text{HC}(\text{O})\text{NMe}_2$
BnCl	chlorure de benzyle	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$
$[\text{Pd}(\text{TFA})_2]$	trifluoroacétate de palladium (II)	$[\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2]$
$[\text{Mn}(\text{OAc})_3] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	triacétate de manganèse (III) dihydraté	$[\text{Mn}(\text{MeCO}_2)_3] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
$[\text{Ti}(\text{OiPr})\text{Cl}_3]$		$[\text{Ti}(\text{OCHMe}_2)\text{Cl}_3]$
LDA	diisopropylamidure de lithium	$\text{Li}_\oplus, (\text{Me}_2\text{CH})_2\text{N}_\ominus$
LiHMDS	hexaméthylidisilylamidure de lithium	$\text{Li}_\oplus, (\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}_\ominus$

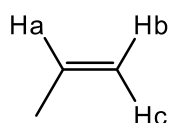
**TABLEAU 1 – Abréviations
utilisées**

Couple acide/base	pK _A (à 25 °C)	Couple acide/base	pK _A (à 25 °C)
$CO_2, H_2O / HCO_3^-$	6,3	$RCH_2C(O)R' / RCH^{\ominus}C(O)R'$	20 – 21
NH_4^{\oplus} / NH_3	9,2	$RCH_2CO_2R' / RCH^{\ominus}CO_2R'$	25
$PhOH / PhO^{\ominus}$	10,0	$C_6H_6 / C_6H_5^{\ominus}$	43
HCO_3^- / CO_3^{2-}	10,3	RH / R^{\ominus}	40 – 60

TABLEAU 2 - Couples acido-basiques

Protons	δ (ppm)	Protons	δ (ppm)
$(CH_3)_4Si$ (référence)	0	-CH-C(O)-	2,2 – 2,7
-C-CH ₃	0,8 – 1	-CH-O-	3,5 – 4,5
-O-H	1 – 6 (large)	-CH=CH-	4,5 – 8,0
-CH-C=C-	1,6 – 2,4	C _{aromatique} -H	6,3 – 8,2
-CH-C _{benzénique}	2,0 – 3,0	-CHO (aldéhyde)	9,5 – 9,9

TABLEAU 3 - TABLE DE DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN RMN ¹H



$$J_{H_a/H_c} = 12-18\text{Hz}$$

$$J_{H_a/H_b} = 6-12\text{Hz}$$

$$J_{H_b/H_c} = 0-3\text{Hz}$$

TABLEAU 4 – CONSTANTES DE COUPLAGE EN RMN ¹H

Groupe fonctionnel	σ (cm ⁻¹)	Bande de vibration d'élongation
<i>O-H</i> alcool ou phénol	3200 – 3600	Forte et large
<i>O-H</i> acide	2500 – 3300	Forte et large
<i>C = O</i> acide carboxylique non conjugué	1710 – 1790	Forte
<i>C = O</i> ester non conjugué	1735 – 1750	Forte
<i>C = O</i> aldéhyde non conjugué	1720 – 1740	Forte
<i>C = O</i> cétone non conjuguée	1700 – 1725	Forte
<i>C = C</i> alcène non conjugué	1640 – 1690	Faible

TABLEAU 5 - Table de nombres d'onde de vibration en infrarouge