

SOUTIEN CORRECTION

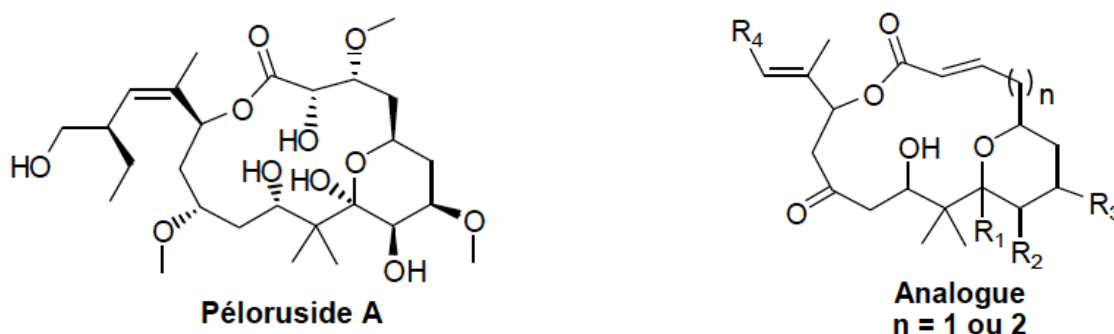
PROBLÈME (CCINP 2022)

Synthèse d'analogues du péloruside A

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.

Un des axes de recherche du Cancéropôle Grand Ouest porte sur la " valorisation des produits de la mer " afin de les tester contre des cellules cancéreuses. L'un des objectifs du Cancéropôle est la synthèse de molécules telles que le **péloruside A**, isolé d'éponges *Mycales*. Cette synthèse se doit d'être la plus modulable possible afin de pouvoir offrir un grand nombre de molécules à tester, nommées **analogues**, représentés **figure 5**.

Cette partie du problème porte sur l'étude de la synthèse, réalisée au cours de travaux de thèse³, de l'un de ces **analogues** du **péloruside A**.



R_i, i = 1 à 4, étant différents groupes précisés ultérieurement

Figure 5 - Péloruside A et analogues

Une partie de la rétrosynthèse de l'un de ces **analogues** du **péloruside A** est présentée **figure 6**. Trois coupures principales de liaison, notées ①, ②, et ③, sont envisagées.

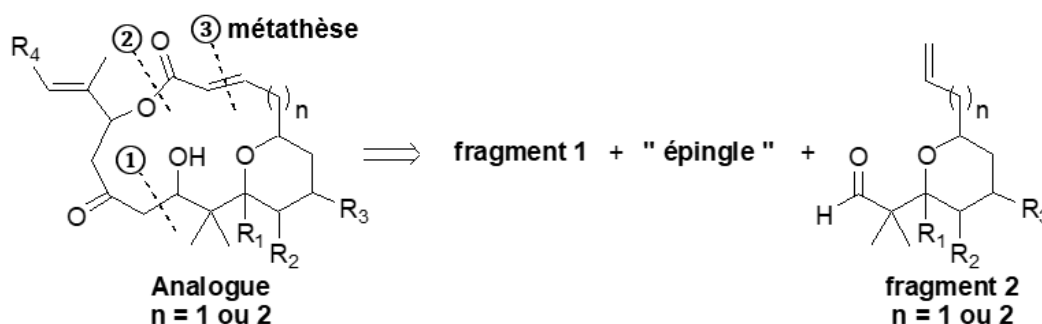


Figure 6 – Rétrosynthèse d'un analogue du péloruside A

1 - Synthèse du fragment 2

La synthèse du **fragment 2** (pour $n = 2$) débute par la préparation d'une solution de bromure d'allylmagnésium **3**, noté R-MgBr. La solution obtenue est traitée par l'orthoformiate **4**. Après hydrolyse par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium NH_4Cl , le composé **5**, représenté **figure 7**, est isolé avec un rendement de plus 80 %.

Le composé **5** est ensuite traité par l'acide *m*-chloroperbenzoïque (noté *m*-CPBA), en présence d'un excès d'hydrogencarbonate de sodium NaHCO_3 , dans le dichlorométhane à 0°C , pour obtenir le composé **6**.

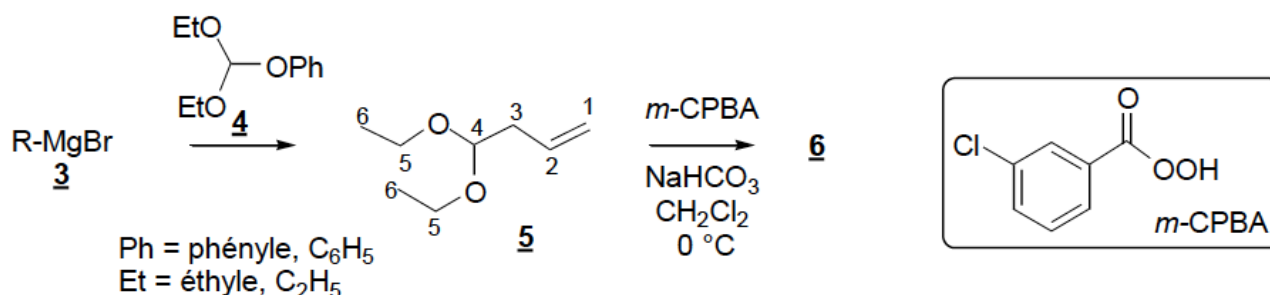


Figure 7 - Séquence réactionnelle de préparation du composé **6**

Q1 Représenter la formule topologique du bromure d'allylmagnésium **3**. Proposer des conditions opératoires (réactifs, solvant, précautions à prendre...) pour sa préparation.



Pour synthétiser un organomagnésien, il faut :

- Réactifs : un halogénoalcane + du magnésien solide.
- Utiliser un solvant qui soit une base de Lewis pour stabiliser les lacunes du magnésium : THF ou diéthyldéther.
- Travailler en absence d'eau : verrerie anhydre, garde à CaCl_2 , ...
- Verser l'halogénoalcane lentement à l'aide d'une ampoule de coulée et mettre le magnésium solide en excès.
- Garder à proximité un bain eau + glace si la réaction s'emballe (on ne chauffe pas !).

Q2 Indiquer la nature de la réaction entre l'orthoformiate **4** et le bromure d'allylmagnésium **3**. Justifier que l'un des groupes de l'orthoformiate **4** soit meilleur nucléofuge que les autres.

Il s'agit d'une substitution nucléophile. Le carbone électrophile de l'orthoformiate étant encombré, il s'agit plutôt d'une $\text{S}_{\text{N}}1$ car on a un carbone encombré : départ du groupe partant avec formation d'un carbocation puis attaque de l'organomagnésien.

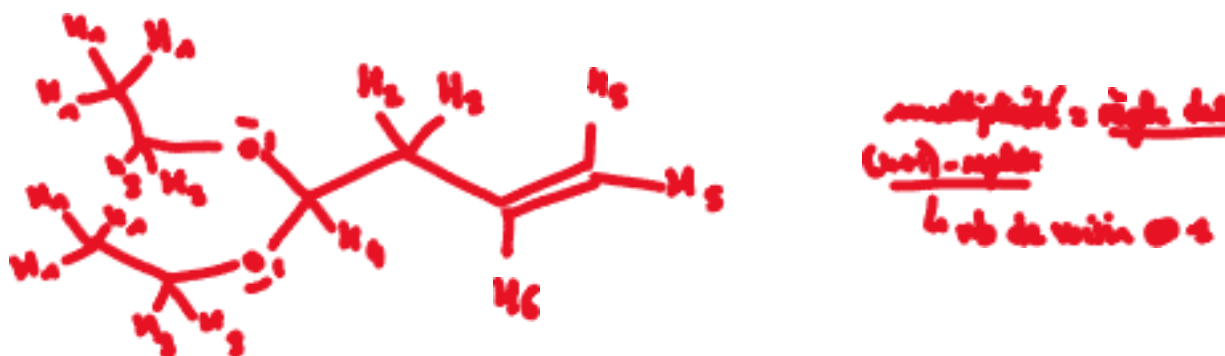
Le groupe -OPh est un meilleur groupe partant puisqu'il est stabilisé par délocalisation électronique (il s'agit d'une base faible) :



Le spectre RMN ^1H du composé **5**, enregistré dans le chloroforme deutéré CDCl_3 , présente les signaux suivants de déplacement chimique δ (en ppm) :

- $\delta = 1,20$ (triplet, 6H) ;
- $\delta = 2,40$ (doublet de doublets, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 2H) ;
- $\delta = 3,45 - 3,70$ (quadruplet, 4H) ;
- $\delta = 4,52$ (triplet, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 1H) ;
- $\delta = 5,09$ (multiplet, 2H) ;
- $\delta = 5,80$ (multiplet, 1H).

Q3 Attribuer les différents signaux du spectre RMN ^1H du composé **5** en respectant la numérotation imposée pour les atomes de carbone porteurs de protons. Justifier les multiplicités observées.



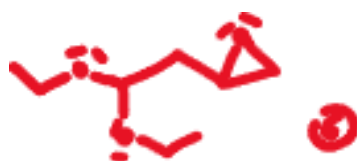
Le protocole expérimental de la transformation **5** \rightarrow **6** est le suivant :

À une solution du composé **5** (1,4 g ; 9,7 mmol) refroidie à 0°C dans 20 mL de dichlorométhane CH_2Cl_2 , en présence d'un excès de d'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO_3 (2,1 g ; 25 mmol), est ajouté, par petites portions, du *m*-CPBA (3,1 g à 70 – 75 % massique ; 12 mmol).

Après 4 heures de réaction, le mélange réactionnel est lavé avec 20 mL d'une solution de thiosulfate de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ de concentration $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$, puis testé avec du papier iodo-amidoné (papier imbibé d'une solution d'empois d'amidon et d'iodure de potassium KI). Si le papier iodo-amidoné prend une coloration bleue, des lavages supplémentaires avec la solution de thiosulfate de sodium sont réalisés jusqu'à ce que le test au papier iodo-amidoné soit négatif (le papier ne prend pas alors de coloration bleue).

La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau et de la solution saturée en chlorure de sodium NaCl , puis séchée sur sulfate de magnésium MgSO_4 anhydre. Le solvant éliminé, le composé **6**, de formule $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$ (1,4 g ; 8,7 mmol), est isolé sans autre purification.

Q4 Représenter la formule topologique du composé **6**. Expliquer le rôle de l'hydrogénocarbonate de sodium.

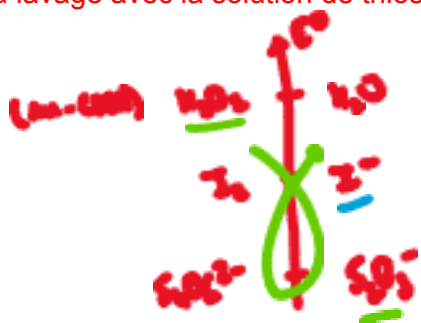


L'hydrogénocarbonate de sodium est une base : son rôle est d'éviter l'acidification du milieu au cours de la réaction d'époxydation puisque les époxydes sont des composés instables en milieu acide.

Q5 Quelle verrerie doit être utilisée pour réaliser les lavages successifs ? Indiquer le rôle du lavage avec la solution de thiosulfate de sodium. Préciser les éventuelles espèces chimiques révélées par le test au papier iodo-amidoné. Une liste des valeurs de potentiel standard d'oxydoréduction est fournie en fin de problème, **tableau 8**.

Pour réaliser des lavages, on utilise une ampoule à décanter.

Le rôle du lavage avec la solution de thiosulfate de sodium est d'éliminer les restes de m-CPBA.



Le papier iodo-amidoné est imbibé d'une solution contenant des ions iodures. En présence de m-CPBA, une réaction thermodynamiquement favorable permet la formation de diiode, qui forme un complexe bleu-noir avec l'amidon. Le test permet donc de vérifier la présence de m-CPBA.

Le composé **6** est traité, de nouveau, avec une solution de bromure d'allylmagnésium **3** selon la séquence réactionnelle présentée **figure 8**. Un mélange des composés **7** et **8** est alors obtenu après hydrolyse par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium NH₄Cl. Le composé **8** peut être recyclé en **6** selon des conditions opératoires adéquates.

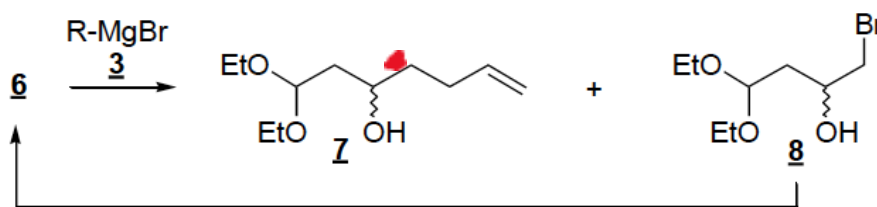


Figure 8 - Formation d'un mélange des composés 7 et 8

Q6 Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation **6** → **7**. Indiquer le(s) type(s) de sélectivité que présente cette transformation.

Mécanisme **6** → **7** :



Cette réaction est régiosélective : attaque sur le carbone de l'époxyde le moins encombré.

Remarque : Cette réaction peut aussi être stéréosélective, mais ce n'est pas le cas ici puisque l'époxyde a été obtenu en mélange racémique. C'est d'ailleurs le sens de la question 10.

Q7 Proposer des conditions opératoires pour recycler le composé **8** en **6**.

Pour reformer l'époxyde, il faut déprotoner l'alcool par exemple avec l'hydruire NaH.

Mécanisme (non demandé) :



L'auteur de la thèse propose, comme explication à la formation concomitante des composés **7** et **8**, la présence de bromure de magnésium $MgBr_2$.

Q8 Nommer la réaction à l'origine de la formation de $MgBr_2$ lors de la préparation du bromure d'allylmagnésium **3**. Écrire l'équation de réaction modélisant sa formation. Proposer un dispositif expérimental permettant de limiter cette réaction.

$MgBr_2$ est formé par le couplage de Wurtz.



Pour éviter le couplage de Wurtz, il faut introduire l'halogénoalcane en défaut (à l'aide d'une ampoule de coulée) et le magnésium solide en excès.

Q9 Dénombrer les stéréoisomères de configuration du composé **7** formés au cours de la séquence réactionnelle présentée. Indiquer s'ils sont physiquement séparables. Justifier.

Le composé **7** a un carbone asymétrique. Deux énantiomères ont donc été formés au cours de cette réaction.

Deux énantiomères sont des composés très difficilement séparables puisqu'ils ont des propriétés physiques et chimiques identiques (même température de changement d'état, même solubilité...).

Afin de ne former qu'un seul stéréoisomère de configuration du composé **7**, la séquence réactionnelle suivante a été développée. Le composé **6** est partiellement hydrolysé, à température ambiante et pendant 20 h, en présence du catalyseur de Jacobsen " activé ", représenté **figure 9**.

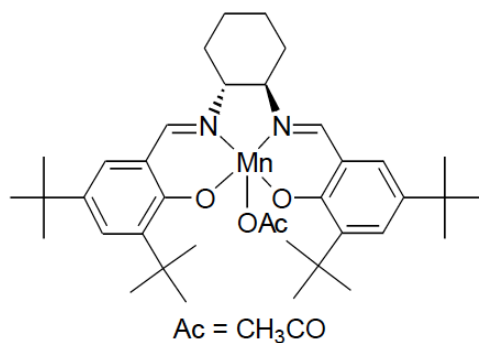


Figure 9 - Catalyseur de Jacobsen " activé "

Un des stéréoisomères du composé **6**, de stéréodescripteur 2*R* et noté **(2*R*)-6**, est alors isolé avec un rendement de 47 %. La formation de ce composé s'accompagne de celle d'un diol-1,2, de stéréodescripteur 2*S* (la numérotation des atomes de carbone proposée **figure 7** étant respectée), avec un rendement de 45 %. Le diol-1,2, représenté **figure 10**, est noté **(2*S*)-6bis**.

Le stéréoisomère **(2*R*)-6** est ensuite transformé, avec une solution de bromure d'allylmagnésium **3**, en un stéréoisomère du composé **7**, majoritairement obtenu. La séquence réactionnelle est résumée **figure 10** :

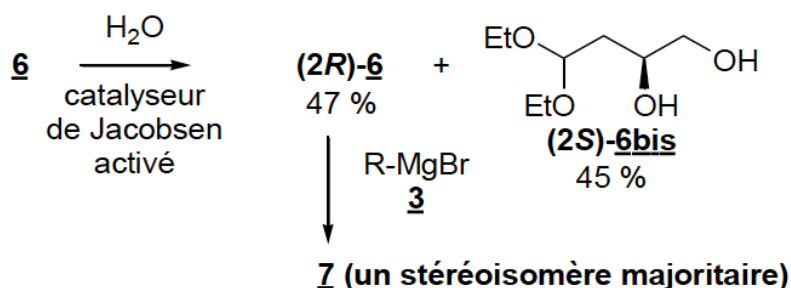
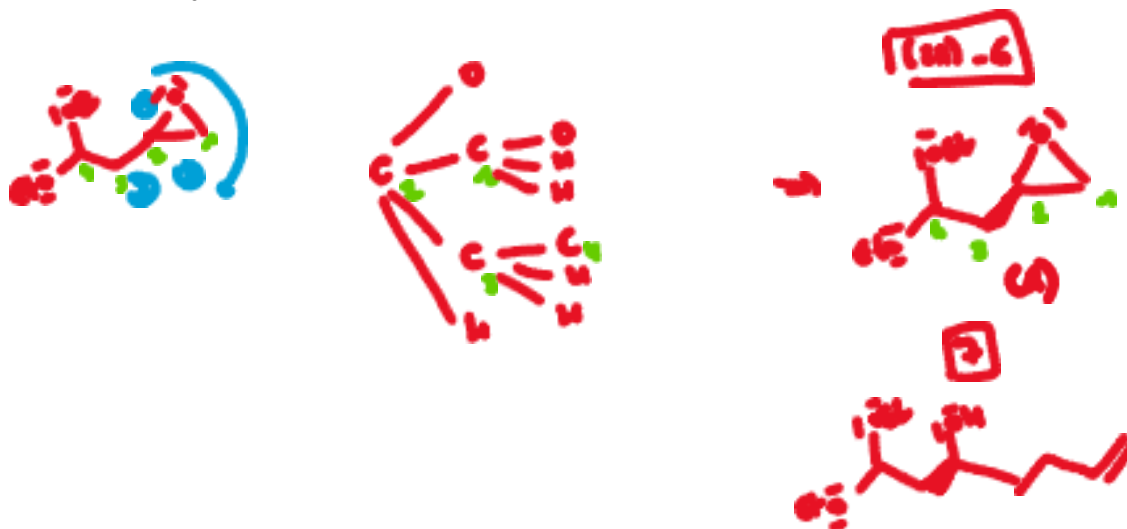
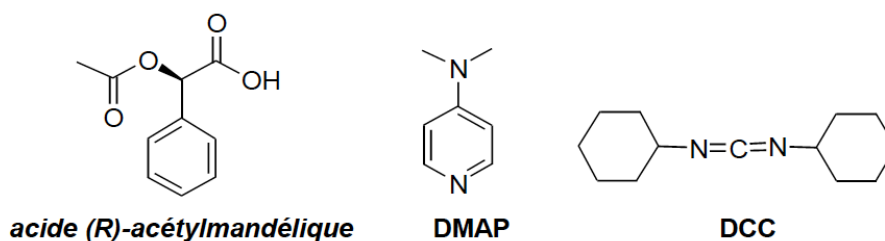


Figure 10 - Formation d'un stéréoisomère du composé **7**

Q10 Représenter les formules topologiques spatiales du composé **(2*R*)-6** et du stéréoisomère **7** obtenu majoritairement par cette séquence réactionnelle.



La mesure de l'excès en stéréoisomère du composé **7** est réalisée par analyse RMN ¹H. Le composé **7** est au préalable transformé avec l'acide (*R*)-acétylmandélique, en présence de diméthylaminopyridine (DMAP) et de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) représentés **figure 11**, selon une réaction



d'estérification.

Figure 11 - Structure de l'acide mandélique, de la DMAP et du DCC

Q11 Expliquer pourquoi cette séquence réactionnelle permet de mesurer l'excès en stéréoisomère du composé **7**.

Cette réaction permet de réaliser l'estérification de l'alcool du composé (7). L'estérification du stéréo-isomère **7** majoritaire et de son énantiomère conduit à la formation de deux diastéréoisomères.

Ces deux diastéréoisomères n'ont pas le même spectre de RMN du proton puisqu'ils n'ont pas les mêmes propriétés physiques et chimiques. En étudiant le rapport des intégrations des H des deux diastéréoisomères, on peut alors en déduire le pourcentage de chacun des diastéréoisomères et ainsi déterminer l'excès énantiomérique.

Les principales étapes-clés du mécanisme simplifié de cette estérification, dans ces conditions opératoires, sont les suivantes :

- activation nucléophile par la DMAP de l'acide (R)-acétylmandélique, noté RCO_2H ;
- transformation par le DCC d'un dérivé de l'acide (R)-acétylmandélique en O-acylisourée représentée **figure 12** ;
- transformation par la DMAP de la O-acylisourée en ion acylium représenté **figure 12** ;
- estérification de l'alcool par l'ion acylium.

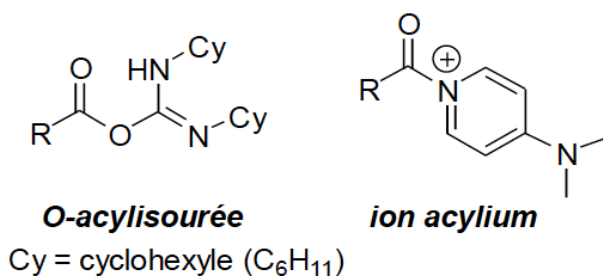


Figure 12 - Structure de O-acylisourée et d'ion acylium

Q12 Identifier le site à caractère basique de la DMAP. En déduire un mécanisme pour la formation de la O-acylisourée.

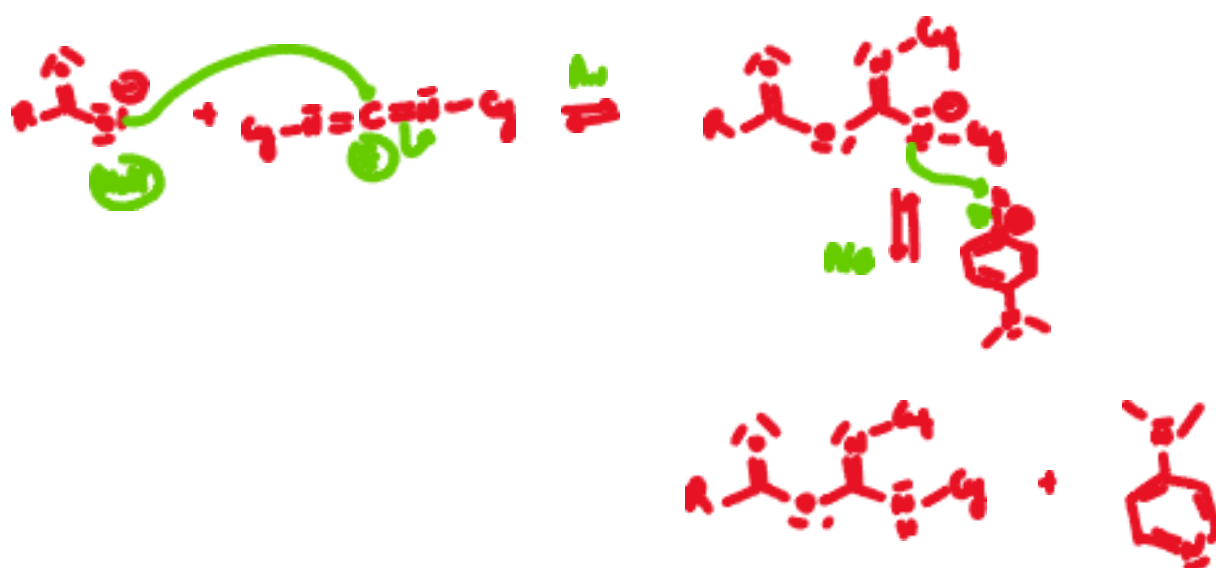
(Cette question a été critiquée car elle est à la limite du programme). Le site basique de la DMAP est l'azote du cycle aromatique puisqu'il n'est pas possible d'écrire de formes mésomères en faisant intervenir ce doublet non liant (il est libre).

Mécanisme :

- activation nucléophile par la DMAP de l'acide (R)-acétylmandélique, noté RCO_2H



- transformation par le DCC d'un dérivé de l'acide (R)-acétylmandélique en O-acylisourée



Q13 Nommer les étapes du mécanisme réactionnel mis en jeu pour la formation de l'ion acylium (on ne demande pas l'écriture de ces mécanismes). Comparer la réactivité de l'acide carboxylique à celle de l'ion acylium vis-à-vis de l'alcool.

Pour former l'ion acylium, il s'agit d'un mécanisme de type A_N + E (il n'est pas demandé de l'écrire !).

Pour comparer la réactivité de dérivé d'acide (acide carboxylique et ion acylium), on peut commenter :

- Le caractère électrophile du carbone portant la fonction chimique



- Le caractère nucléofuge du groupe partant : OH⁻ est un très mauvais groupe partant puisqu'il s'agit d'une base forte ce qui n'est pas le cas de la DMAP.

L'ion acylium est donc un meilleur électrophile. Sa formation a permis d'activer l'acide carboxylique et de faciliter la réaction d'estérification.

Le composé **7**, en solution dans le diméthylformamide (Me₂NCHO ou DMF), est traité par du chlorure de tert-butyldiméthylsilane, noté TBSCl, en présence d'un excès d'imidazole. On isole le composé **8** représenté **figure 13**. À une solution du composé **8** dans le dichlorométhane est ajouté, sous agitation vigoureuse, une solution aqueuse d'acide trifluoroéthanoïque (CF₃CO₂H ou acide trifluoroacétique ou TFA) à 10 %. Au bout de 6 h de réaction, le composé **9** est isolé.

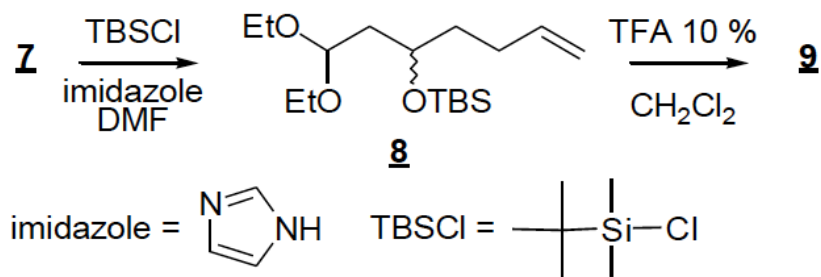
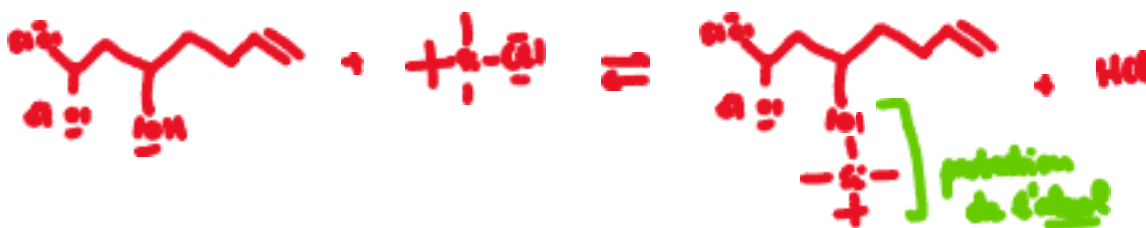


Figure 13 - Séquence réactionnelle de transformation du composé **7** en **9**

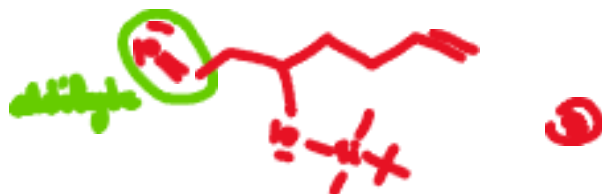
Le spectre RMN ^1H , enregistré dans le chloroforme deutéré CDCl_3 , du composé **9** présente, entre autres, un signal triplet à 9,71 ppm, intégrant pour 1H. Son spectre IR présente une bande intense vers 1725 cm^{-1} .

Q14 Écrire l'équation bilan modélisant la transformation $7 \rightarrow 8$.



Q15 Représenter la formule topologique du composé **9** en interprétant les données spectrales. Proposer un mécanisme pour sa formation.

Les données spectrales semblent indiquées la formation d'un aldéhyde : bande intense vers 1725 cm^{-1} en IR caractéristique d'une liaison $\text{C}=\text{O}$ et signal à 9,71 ppm caractéristique du H d'un aldéhyde.



Mécanisme de sa formation : réaction de désacétalisation



Le composé **12** est préparé selon la séquence réactionnelle présentée **figure 14** :

- mise en solution aqueuse de la 3-méthylbutanone en présence de base ;

- ajout du composé **10**, de structure à identifier, pour obtenir le composé **11** ;
- action sur le composé **11** du chlorure de tert-butyldiphénylsilane, noté TBDPSCI, en présence d'imidazole dans le DMF ;

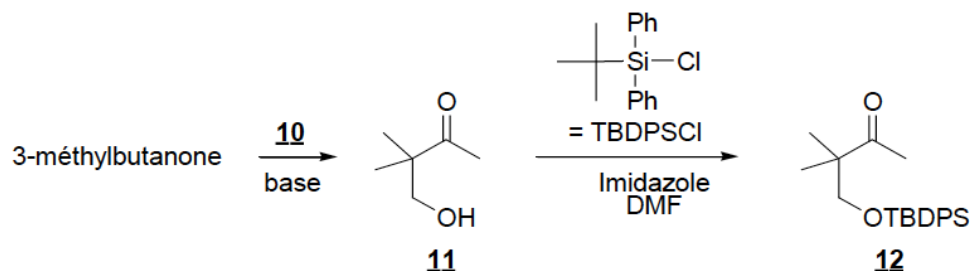


Figure 14 - Séquence réactionnelle conduisant à la formation du composé **12**

Q16 Nommer la réaction d'isomérisation de la 3-méthylbutanone ayant lieu en milieu basique. Identifier le composé **10** permettant de former **11**.

La réaction d'isomérisation d'une cétone est la tautomérisation céto-énolique.



Le composé **9** est ensuite couplé au composé **12** pour former le composé **13**, représenté **figure 15**. Une déprotection sélective, réalisée sur le composé **13** par de l'acide camphosulfonique (CSA) en quantité catalytique dans le méthanol anhydre, permet d'obtenir le dihydropyrane **14**.

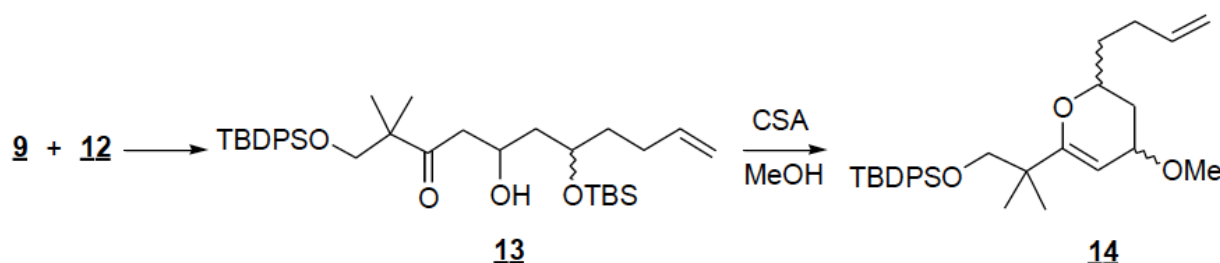
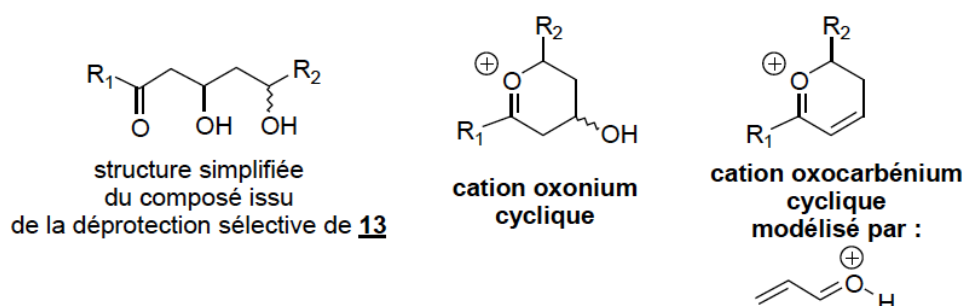


Figure 15 - Formation du dihydropyrane **14**

Le mécanisme proposé pour la transformation **13** → **14** passe par la formation d'un cation oxonium cyclique à partir du composé issu de la déprotection sélective de **13**. La structure simplifiée du composé issu de la déprotection sélective de **13** est représentée **figure 16**. Le cation oxonium cyclique est ensuite transformé en un cation oxocarbenium cyclique. Une addition de type Michaël du méthanol permet alors la formation du dihydropyrane **14**. Le cation oxocarbenium cyclique est

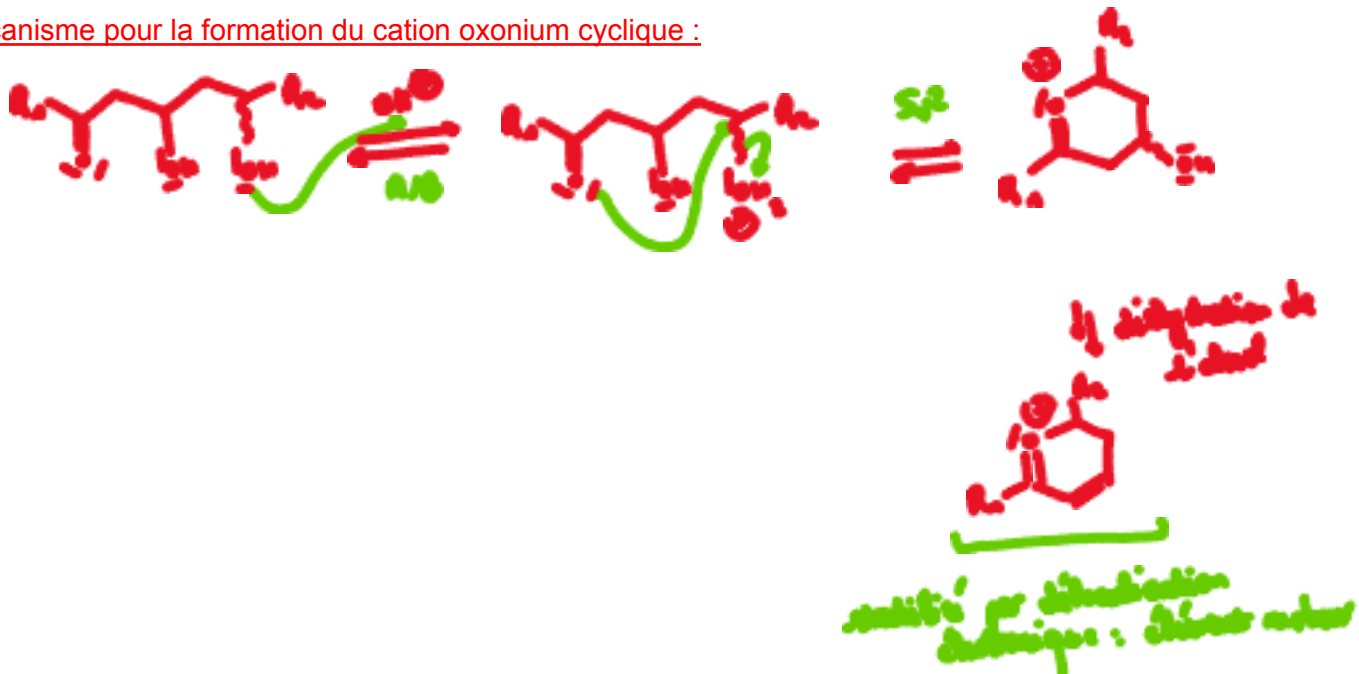


modélisé par le propenal – H⁺.

Figure 16 - Structure simplifiée du composé **13**
 et des cations cycliques oxonium et oxocarbénium modélisé par le propenal – H⁺

Q17 Proposer un mécanisme pour la formation du cation oxonium cyclique à partir du composé issu de la déprotection sélective de **13**. Indiquer l'élément " moteur " de la formation du cation oxocarbénium cyclique. Interpréter la formation du dihydropyrane **14**, à l'aide des orbitales frontalières à identifier, notées OF₁ et OF₂ et présentées en fin du problème 2, **tableau 9**.

Mécanisme pour la formation du cation oxonium cyclique :



Pour expliquer la formation de **14**, on modélise le cation oxocarbénium par une molécule simplifiée. La réaction qui se produit est l'addition du méthanol sur cette α -énone. L' α -énone joue ici le rôle d'électrophile et il faut donc s'intéresser à sa BV.

Le plus gros coefficient en valeur absolue dans cette BV (d'énergie $-4,2$ eV) est porté par l'atome de carbone C_4 . Ainsi, le méthanol s'additionne en [1,4] ce qui permet l'obtention du produit **14**.

2 - Synthèse du fragment 1

Le **fragment 1** peut être préparé selon la séquence réactionnelle suivante :

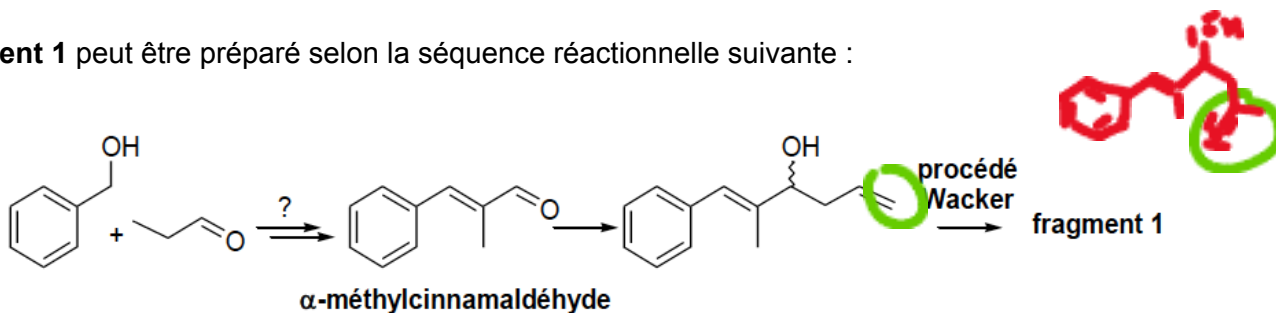


Figure 17 - Préparation du **fragment 1**

Q18 Proposer une séquence réactionnelle en précisant les conditions opératoires requises pour réaliser la transformation de l'alcool benzylique et du propanal en α -méthylcinnamaldéhyde, représentés **figure 17**.

Le produit formé au cours de cette transformation est une α -énone : cette transformation est donc probablement une aldolisation-crotonisation.

Pour réaliser cette transformation, il faut :

- Oxyder l'alcool en aldéhyde, en utilisant par exemple le réactif de Sarrett : CrO_3 , pyridine.
- Mettre en présence les aldéhydes avec une base pour réaliser l'aldolisation-crotonisation. On peut proposer la soude par exemple. Il faut également chauffer pour favoriser la crotonisation.

La description du cycle catalytique du procédé Wacker, ne transformant que les doubles liaisons $\text{C}=\text{C}$ monosubstituées, est donnée **figure 18** :

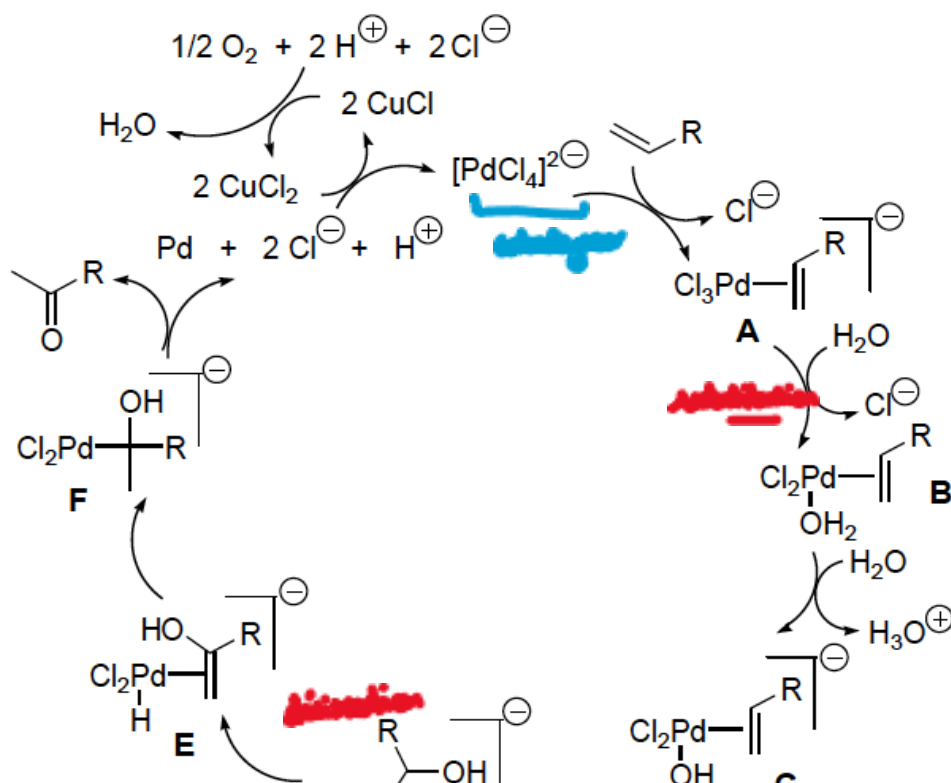


Figure 18 - Description du cycle catalytique du procédé Wacker

Q19 Indiquer le(s) espèce(s) catalytique(s) du procédé Wacker. Nommer les étapes suivantes du cycle catalytique : **A** → **B**, **C** → **D** et **D** → **E**.

Q20 En utilisant les notations simplifiées proposées **figure 18**, écrire l'équation de la réaction associée au cycle catalytique du procédé Wacker.



Q21 Représenter la formule topologique de l'isomère de fonction du **fragment 1** également isolé. Indiquer l'étape du cycle catalytique expliquant la formation de cet isomère.

Il est envisageable que l'autre double liaison C=C se fixe sur le catalyseur et que l'on obtienne le composé :



L'étape-clé est donc la formation du composé **A** qui détermine quelle double liaison va subir la réaction.

La formation de ce produit parasite semble cependant moins favorable car cette double liaison C=C est beaucoup plus encombré et n'est pas monosubstitué.

Données

Constantes d'acidité à 298 K

Acide	<i>m</i> -CPBA	H ₂ CO ₃	HCO ₃ ⁻	CF ₃ CO ₂ H
pK _a	7,6	6,4	10,3	0,3

Tableau 7 - Constantes d'acidité

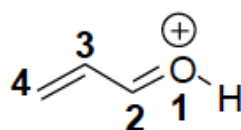
Potentiels standard E° d'oxydoréduction à 298 K

Couples redox	H ₂ O ₂ (aq)* / H ₂ O	I ₂ (aq) / I ⁻ (aq)	S ₄ O ₆ ²⁻ (aq) / S ₂ O ₃ ²⁻ (aq)
E° (V)	1,77	0,63	0,09

* le pouvoir oxydant du *m*-CPBA est comparable à celui de H₂O₂

Tableau 8 - Valeurs de potentiels standard d'oxydoréduction

Orbitales frontalières



Orbitales frontalières	Energie	O ₁	C ₂	C ₃	C ₄
OF ₁	- 4,2 eV	0,42	- 0,56	- 0,24	0,65
OF ₂	- 14,6 eV	- 0,33	- 0,05	0,71	0,62

Tableau 9 - Orbitales frontalières du propéanal – H⁺

Données RMN ¹H

Valeurs de déplacements chimiques δ du proton en RMN ¹H

Proton H	-CH-C-	-CH-C=C-	H-C \equiv 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

Données INFRAROUGE

Nombres d'onde σ de vibration de quelques liaisons

liaison	OH	CH	C=C	C=O
σ (cm ⁻¹)	3 300 – 3 600	2 910 – 2 970	1 580 – 1 620	1 710 - 1750

FIN