

# SOUTIEN

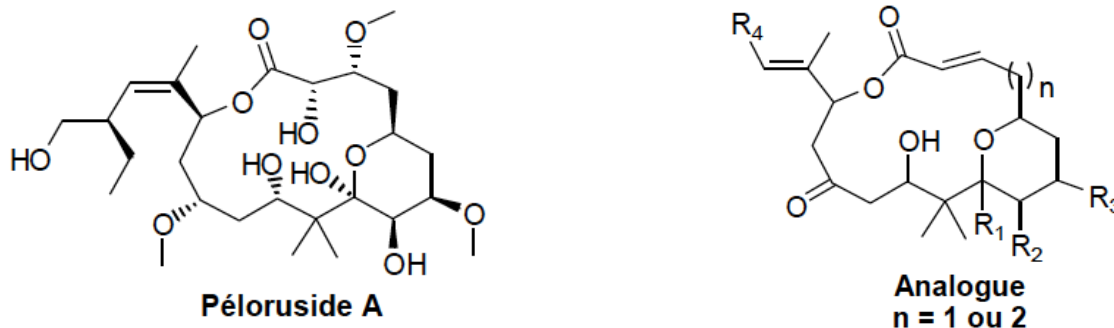
## PROBLÈME (CCINP 2022)

### 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**.

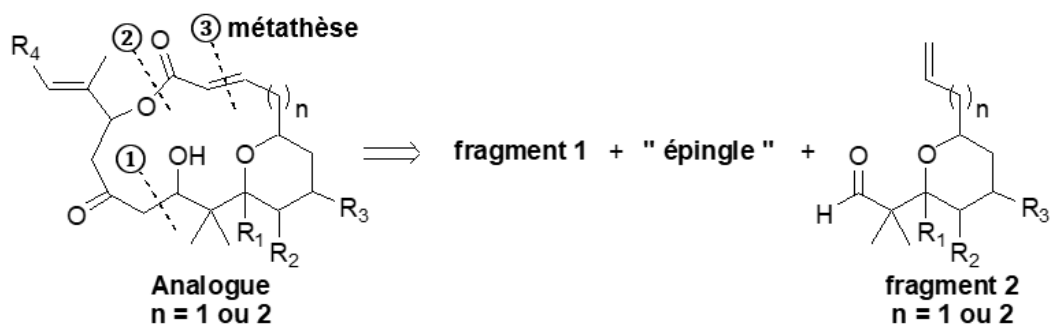
Cette partie du problème porte sur l'étude de la synthèse, réalisée au cours de travaux de thèse<sup>3</sup>, de l'un de ces **analogues** du **péloruside A**.



R<sub>i</sub>, 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  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 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'hydrogénocarbonate de sodium  $\text{NaHCO}_3$ , dans le dichlorométhane à  $0^\circ\text{C}$ , pour obtenir le composé **6**.

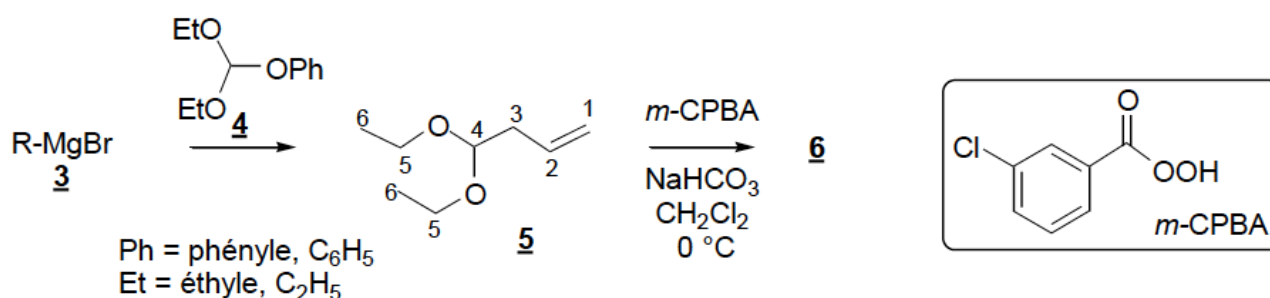


Figure 7 - Séquence réactionnelle de préparation du composé 6

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

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **5**, enregistré dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$ , présente les signaux suivants de déplacement chimique  $\delta$  (en ppm) :

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

- Q3 Attribuer les différents signaux du spectre RMN  $^1\text{H}$  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 :

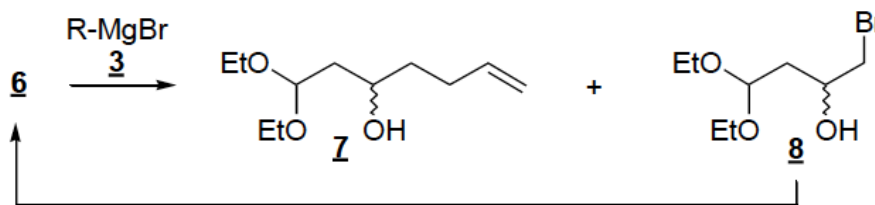
À une solution du composé **5** (1,4 g ; 9,7 mmol) refroidie à 0°C dans 20 mL de dichlorométhane CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en présence d'un excès de d'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO<sub>3</sub> (2,1 g ; 25 mmol), est ajouté, par petites portions, du *m*-CPBA (3,1 g à 70 – 75 % massique ; 12 mmol).

Après 4 heures de réaction, le mélange réactionnel est lavé avec 20 mL d'une solution de thiosulfate de sodium Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> de concentration 0,5 mol.L<sup>-1</sup>, 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<sub>4</sub> anhydre. Le solvant éliminé, le composé **6**, de formule C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (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.
- 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**.

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 NH<sub>4</sub>Cl. Le composé **8** peut être recyclé en **6** selon des conditions opératoires adéquates.



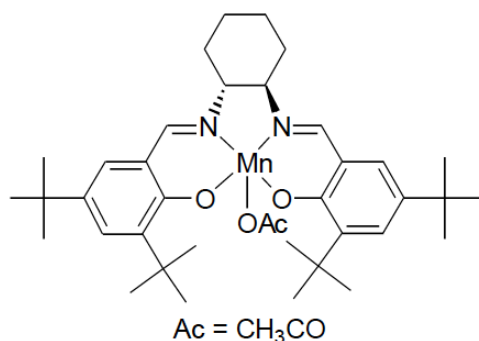
**Figure 8 - Formation d'un mélange des composés 7 et 8**

- Q6 Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation **6** → **7**. Indiquer le(s) type(s) de sélectivité que présente cette transformation.
- Q7 Proposer des conditions opératoires pour recycler le composé **8** en **6**.

L'auteur de la thèse propose, comme explication à la formation concomitante des composés **7** et **8**, la présence de bromure de magnésium MgBr<sub>2</sub>.

- Q8 Nommer la réaction à l'origine de la formation de MgBr<sub>2</sub> 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.
- Q9 Dénombrer les stéréoisomères de configuration du composé **7** formés au cours de la séquence réactionnelle présentée. Indiquer s'ils sont physiquement séparables. Justifier.

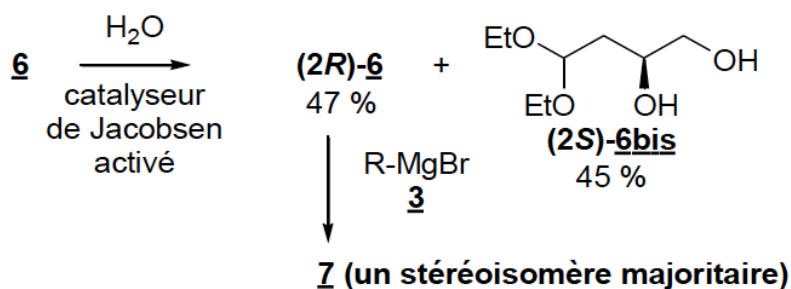
Afin de ne former qu'un seul stéréoisomère de configuration du composé **7**, la séquence réactionnelle suivante a été développée. Le composé **6** est partiellement hydrolysé, à température ambiante et pendant 20 h, en présence du catalyseur de Jacobsen " activé ", représenté **figure 9**.



**Figure 9** - Catalyseur de Jacobsen " activé "

Un des stéréoisomères du composé **6**, de stéréodescripteur *2R* et noté **(2R)-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 *2S* (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 **(2S)-6bis**.

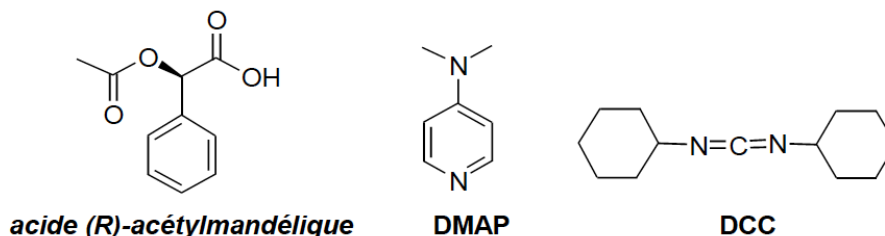
Le stéréoisomère **(2R)-6** est ensuite transformé, avec une solution de bromure d'allylmagnésium **3**, en un stéréoisomère du composé **7**, majoritairement obtenu. La séquence réactionnelle est résumée **figure 10** :



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

Q10 Représenter les formules topologiques spatiales du composé **(2R)-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 <sup>1</sup>H. 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.



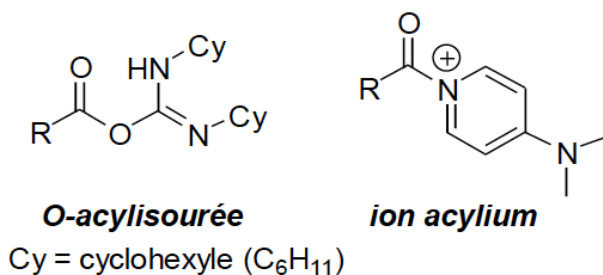
**Figure 11** - Structure de l'acide mandélique, de la DMAP et du DCC

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

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<sub>2</sub>H ;

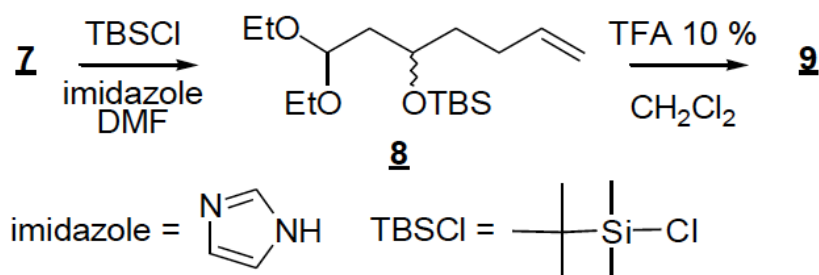
- transformation par le DCC d'un dérivé de l'acide (R)-acétylmandélique en O-acylisourée représentée **figure 12** ;
- transformation par la DMAP de la O-acylisourée en ion acylium représenté **figure 12** ;
- estérification de l'alcool par l'ion acylium.



**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.
- 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.

Le composé **7**, en solution dans le diméthylformamide (Me<sub>2</sub>NCHO 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 (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H ou acide trifluoroacétique ou TFA) à 10 %. Au bout de 6 h de réaction, le composé **9** est isolé.



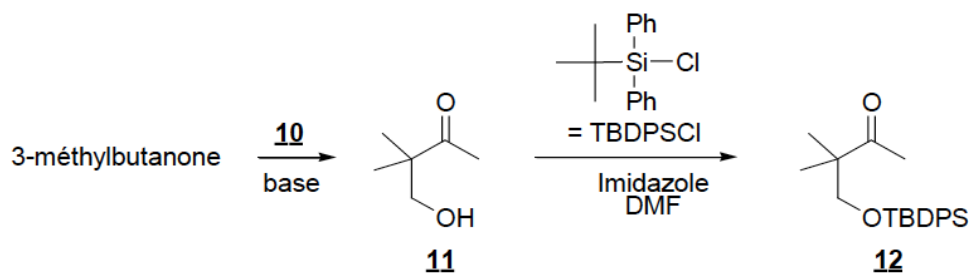
**Figure 13** - Séquence réactionnelle de transformation du composé **7** en **9**

Le spectre RMN <sup>1</sup>H, enregistré dans le chloroforme deutéré CDCl<sub>3</sub>, du composé **9** présente, entre autres, un signal triplet à 9,71 ppm, intégrant pour 1H. Son spectre IR présente une bande intense vers 1 725 cm<sup>-1</sup>.

- Q14 Écrire l'équation bilan modélisant la transformation **7** → **8**.
- Q15 Représenter la formule topologique du composé **9** en interprétant les données spectrales. Proposer un mécanisme pour sa formation.

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

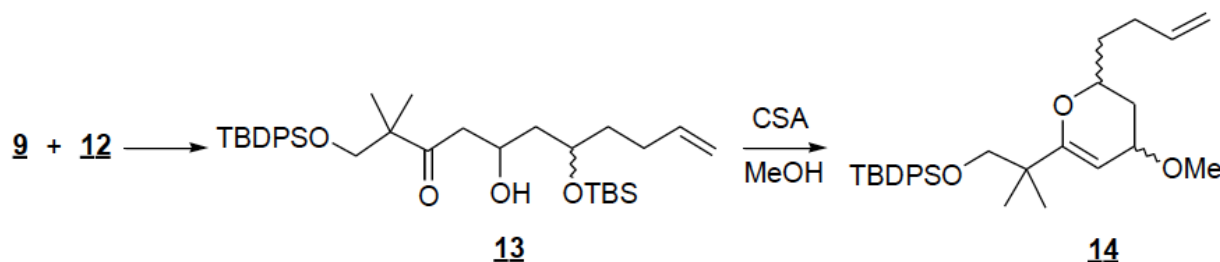
- mise en solution aqueuse de la 3-méthylbutanone en présence de base ;
- ajout du composé **10**, de structure à identifier, pour obtenir le composé **11** ;
- action sur le composé **11** du chlorure de tert-butyldiphénylsilane, noté TBDPSCI, en présence d'imidazole dans le DMF ;



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

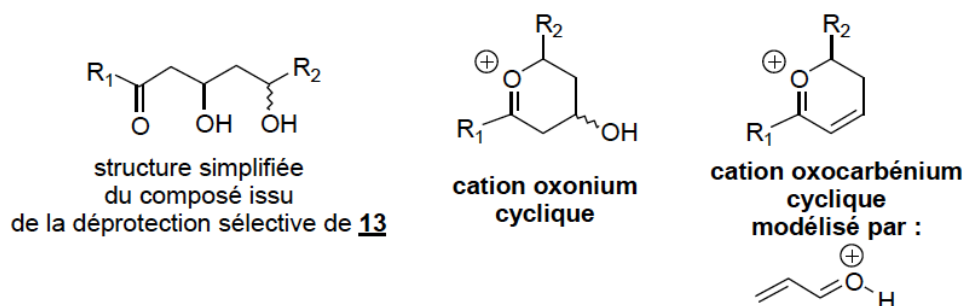
Q16 Nommer la réaction d'isomérisation de la 3-méthylbutanone ayant lieu en milieu basique. Identifier le composé **10** permettant de former **11**.

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<sup>+</sup>.

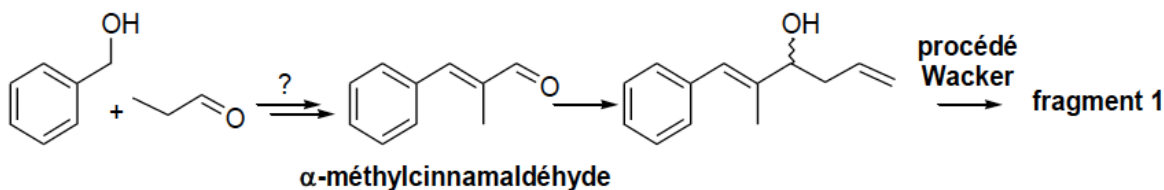
**Figure 16** - Structure simplifiée du composé **13** et des cations cycliques oxonium et oxocarbenium modélisé par le propenal – H<sup>+</sup>

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 oxocarbenium cyclique. Interpréter la formation du dihydropyrane **14**, à l'aide des orbitales frontalières à identifier, notées OF<sub>1</sub> et OF<sub>2</sub> et présentées en fin du problème 2, **tableau 9**.



## 2 - Synthèse du fragment 1

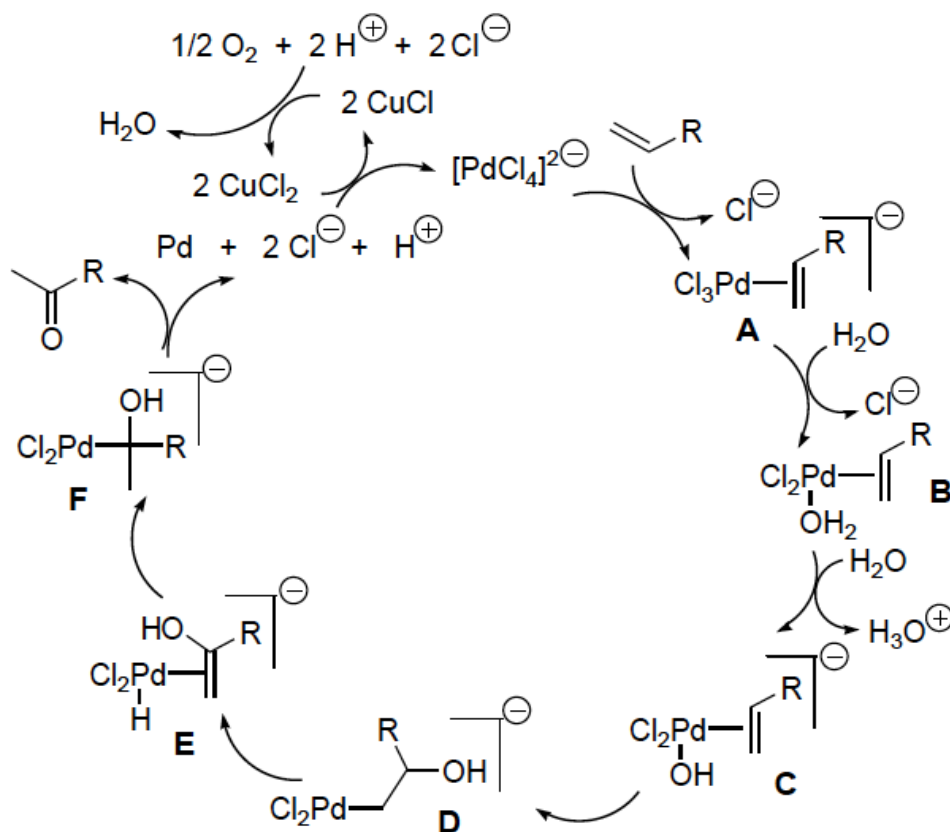
Le **fragment 1** peut être préparé selon la séquence réactionnelle suivante :



**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  $\alpha$ -méthylcinnamaldéhyde, représentés **figure 17**.

La description du cycle catalytique du procédé Wacker, ne transformant que les doubles liaisons C=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**  $\rightarrow$  **B**, **C**  $\rightarrow$  **D** et **D**  $\rightarrow$  **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.

## Données

### Constantes d'acidité à 298 K

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

**Tableau 7** - Constantes d'acidité

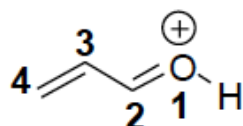
### Potentiels standard *E*<sup>o</sup> d'oxydoréduction à 298 K

Couples redox	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (aq)* / H <sub>2</sub> O	I <sub>2</sub> (aq) / I <sup>-</sup> (aq)	S <sub>4</sub> O <sub>6</sub> <sup>2-</sup> (aq) / S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>2-</sup> (aq)
<i>E</i> <sup>o</sup> (V)	1,77	0,63	0,09

\* le pouvoir oxydant du *m*-CPBA est comparable à celui de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Tableau 8** - Valeurs de potentiels standard d'oxydoréduction

### Orbitales frontalières



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

**Tableau 9** - Orbitales frontalières du propenal – H<sup>+</sup>

### Données RMN <sup>1</sup>H

Valeurs de déplacements chimiques δ du proton en RMN <sup>1</sup>H

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

### Données INFRAROUGE

Nombres d'onde σ de vibration de quelques liaisons

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 - 1750

**FIN**

