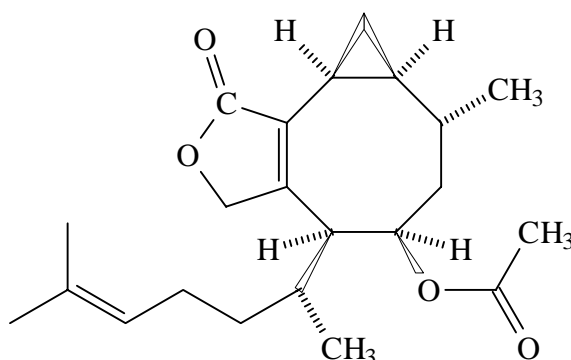


Problème 1 : synthèse de l'acétoxycrénulide

Le (+)-acétoxycrénulide est un membre important d'une série de diterpènes dont la structure est peu commune. Extrait en 1983 d'algues marines de la famille des *Dictyoaceae* par les équipes de Fenical et Sims, sa synthèse a fait l'objet de nombreuses études, à la fois pour la difficulté que représente l'obtention d'un composé avec autant de fonctionnalités et d'atomes de carbone asymétriques que pour l'intérêt biologique de cette substance, hautement toxique pour les organismes vivants à de très faibles concentrations, inférieures à 10 µg/mL.



(+)-acétoxycrénulide

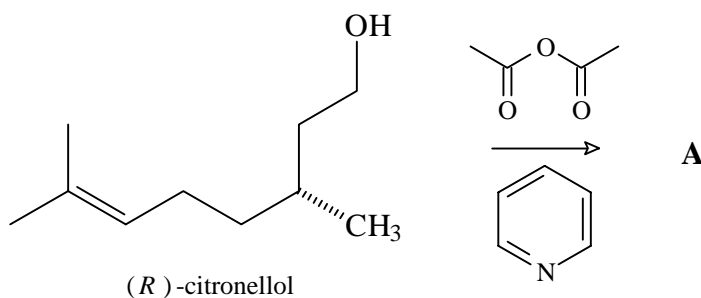
L'exercice proposé décrit quelques étapes d'une synthèse énantiosélective totale de ce composé, réalisée par l'équipe de Leo A. Paquette de l'Ohio State University, Columbus, Ohio, publiée en 1996 dans le *Journal of American Chemical Society* (1996, 118, 1309-1318).

NOTE IMPORTANTE : de nombreuses questions sont indépendantes. Les indications de l'énoncé peuvent être utilisées sans démonstration pour avancer dans la résolution des questions. Ne pas se laisser effrayer par la taille des molécules !

Remarque : Les spectres RMN ¹H sont enregistrés, sauf indication contraire, en solution dans le trichlorodéutériométhane DCCl₃ et à une fréquence de 300 MHz.

1. L'acétoxycrénulide est-il chiral ? Justifier la réponse. Que signifie le préfixe (+) ?
2. Indiquer le nombre de stéréoisomères de configuration de la molécule. Justifier avec soin la réponse.
3. Le composé de départ est le (*R*)-citronellol dont la pureté énantiomérique est estimée à 96,3 %. Quelle(s) méthode(s) proposez-vous pour déterminer la pureté énantiomérique d'un composé chiral ? La réponse doit être précise...

Une solution de 5,0 g (0,030 mol) de (*R*)-citronellol dans 150 mL de dichlorométhane est refroidie à 0 °C. À celle-ci sont ajoutés successivement 0,13 mol de pyridine C₅H₄N, 390 mg de 4-(*N,N*-diméthyl-amino)pyridine (DMAP, catalyseur) et 0,10 mol d'anhydride éthanoïque (anhydride acétique). Après 45 minutes d'agitation à 0 °C, le mélange réactionnel est dilué dans du dichlorométhane, lavé avec une solution aqueuse de chlorure d'hydrogène (acide chlorhydrique molaire), puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et enfin de l'eau. La phase organique est séparée, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé. Une huile jaune est recueillie après distillation sous pression réduite, avec un rendement quasi quantitatif, constituée du produit **A**.

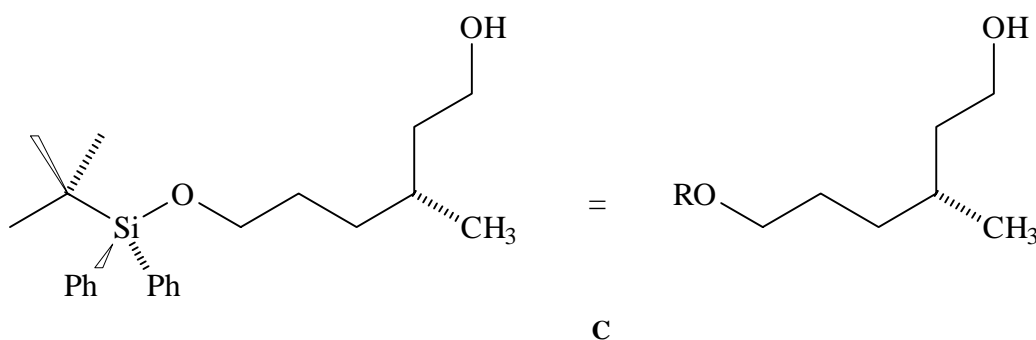


Le spectre IR de **A** fait apparaître une bande fine vers $\sigma = 1745 \text{ cm}^{-1}$. Le spectre RMN ^1H fait apparaître outre une série de multiplets entre $\delta = 5,09 \text{ ppm}$ et $\delta = 1,12 \text{ ppm}$ (intégration totale 10 H), un singulet à $\delta = 2,04 \text{ ppm}$ (intégration 3H), deux singulets à $\delta = 1,68 \text{ ppm}$ et $\delta = 1,60 \text{ ppm}$ (chacun d'intégration 3H) et un doublet à $\delta = 0,92 \text{ ppm}$ (intégration 3H, constante de couplage $J = 6,4 \text{ Hz}$).

4. Qu'est il possible de déduire de la donnée IR, concernant la structure de **A** ?
5. Donner la formule semi-développée de **A**. Attribuer les signaux RMN (autres que les multiplets) aux protons de la molécule. Interpréter la multiplicité des signaux.
6. Proposer un mécanisme pour la réaction de formation de **A**. Justifier le rôle de la pyridine (il est rappelé que le $\text{p}K_{\text{A}}$ du couple (pyridinium/pyridine) a une valeur voisine de 5. On ne justifiera pas le rôle catalytique de la DMAP).
7. Justifier les différentes étapes du processus d'isolement de **A**. Quels sont en particulier les rôles du lavage de la phase organique avec l'acide chlorhydrique et la solution d'hydrogénocarbonate de sodium ?

Le composé **A** est transformé en **B** par une séquence réactionnelle qui n'est pas étudiée ici : ozonation de la double liaison C=C, suivie de réduction de l'ozonide obtenu en alcool, ce dernier étant enfin traité par du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle pour donner **B**. Le groupe hydroxy est ainsi protégé sous forme notée OR pour les réactions ultérieures. Cette opération est indispensable car la double liaison C=C présente dans **A** et dans l'acétoxyréculide est plus réactive que la double liaison précurseur du cycle cyclopropanique qui sera introduite au cours de la synthèse, ce qui pose des problèmes insolubles. Le groupe $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{C}$ sera réintroduit en fin de synthèse.

Le composé **B** est transformé en **C** (représenté ci-dessous) par saponification dans un mélange eau-méthanol.



Le composé **C** est oxydé (en deux étapes successives) en **D**. Le spectre IR de **D** présente notamment deux bandes d'absorption vers 3550 cm^{-1} (très large) et 1720 cm^{-1} (fine). Le composé **D** est insoluble dans l'eau, mais soluble dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

8. En déduire la formule semi-développée de **D**.

Le composé **D** est traité, en solution dans l'éthoxyéthane (éther diéthylique) par une solution étherée de diazométhane en excès. Un dégagement gazeux est observé. Après agitation à température ambiante pendant 1 heure, l'excès de diazométhane est détruit par de l'acide acétique (à nouveau, un dégagement gazeux est observé). La phase organique est lavée par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur colonne de silice, le composé **E** est obtenu avec un rendement de 56 % par rapport à **C**. Le spectre IR de **E** ne présente plus de bande au delà de 3100 cm^{-1} mais il est noté une bande vers 1730 cm^{-1} (fine).

Le spectre de RMN ^1H de **E** présente les signaux suivants :

$\delta = 7,72 - 7,63$ ppm, multiplet, 4H

$\delta = 7,48 - 7,34$ ppm, multiplet, 6H

$\delta = 3,67$ ppm, triplet, 2 H, $J = 5,9$ Hz

$\delta = 3,66$ ppm, singulet, 3 H

$\delta = 2,32$ ppm, doublet de doublets, 1 H, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 14,5$ Hz

$\delta = 2,12$ ppm, doublet de doublets, 1 H, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 14,5$ Hz

$\delta = 1,97$ ppm, multiplet, 1 H

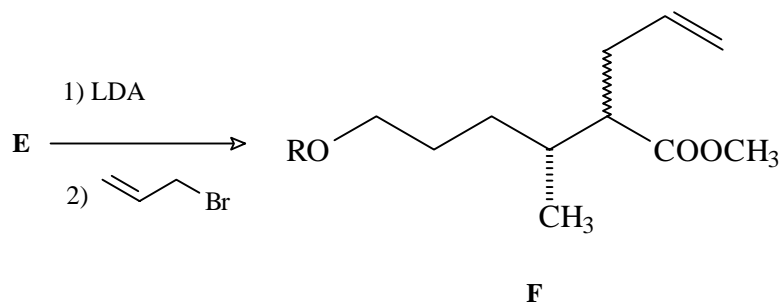
$\delta = 1,65 - 1,07$ ppm, série de multiplets, 4 H

$\delta = 1,05$ ppm, singulet, 9H

$\delta = 0,94$ ppm, doublet, 3H, $J = 6,5$ Hz

9. À l'aide du spectre IR de **E**, donner la formule semi-développée de **E**.
10. Le diazométhane a pour formule semi-développée H_2CN_2 (l'enchaînement des atomes est respecté dans cette écriture). Proposer une structure de Lewis pour ce composé.
11. La première réaction entre **D** et le diazométhane est une réaction acide-base. Écrire l'équation de réaction.
12. Donner en le justifiant le mécanisme de la réaction conduisant ensuite à **E**. Quelle est la nature du dégagement gazeux ? Justifier la facilité cinétique de la réaction.
13. Quels sont les avantages de cette méthode de passage de **D** à **E** par rapport à d'autres que vous pourriez connaître ?
14. Attribuer autant que faire se peut les signaux RMN aux atomes d'hydrogène de **E**. Pour la réponse, dessiner la molécule en faisant apparaître les atomes d'hydrogène et indiquer la valeur du déplacement chimique correspondant au voisinage des atomes correspondants. Quelle particularité stéréochimique de la structure permet d'expliquer la présence (qui *pourrait* paraître étonnante de prime abord...) des deux doublets de doublets ?

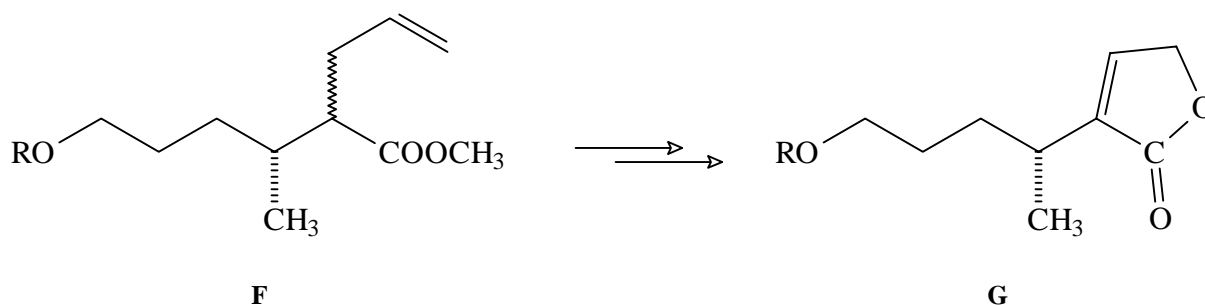
À une solution de diisopropylamide de lithium (LDA) dans le THF est additionnée lentement une solution de **E** dans le THF. Après agitation pendant 70 minutes, une solution de 3-bromoprop-1-ène dans le HMPA (hexaméthylphosphotriamide, solvant polaire non protogène) est ajoutée. Le mélange est agité durant 2 heures à $\theta = -78^\circ\text{C}$. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse de chlorure d'ammonium est ajoutée et le milieu est extrait à l'éthoxyéthane. Après traitement et purification le composé **F** représenté ci-après est isolé.



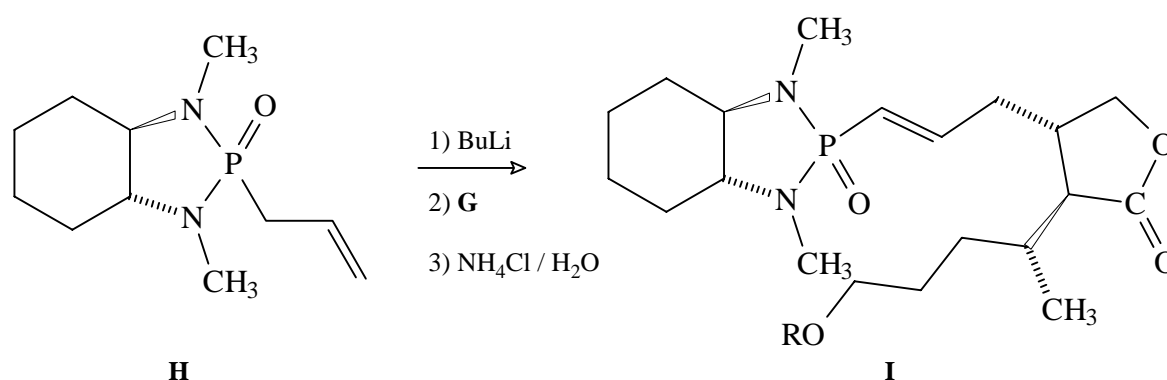
NB : la liaison indique que la configuration de l'atome de carbone asymétrique n'est pas précisée (**F** est un mélange équimolaire de stéréoisomères de configuration, d'après le spectre RMN).

15. Proposer une méthode de préparation de la solution de diisopropylamidure de lithium dans le THF. Quel est l'intérêt de ce composé ?
16. Justifier l'acidité relative d'un atome d'hydrogène du composé **E**. Quel est l'ordre de grandeur du pK_A du couple acide-base mis en jeu ?
17. Proposer alors une suite d'étapes élémentaires permettant l'obtention de **F**. On pourra limiter les schémas des molécules aux groupes caractéristiques concernés.

Le composé **F** est transformé par une suite de réactions qui n'est pas étudiée ici, en composé **G** :



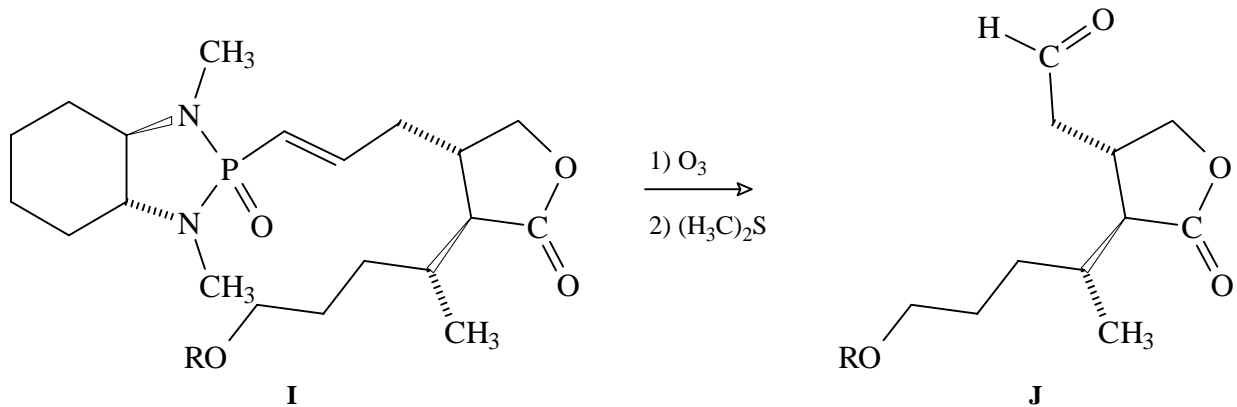
La transformation suivante est ensuite réalisée :



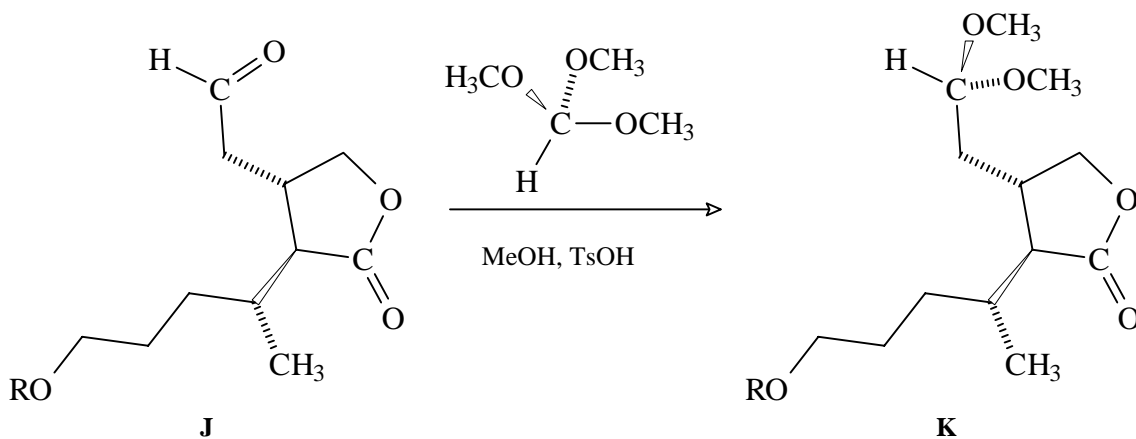
Le composé **I** est obtenu avec une pureté diastéréoisomérique supérieure à 99 %, avec un taux de transformation calculé par rapport à **G** de 81 %. Les questions suivantes ont pour but de comprendre le principe de cette transformation.

18. En écrivant des formules mésomères de **G**, montrer que celui-ci possède deux sites électrophiles. Raisonner par analogie avec les α -étones.
19. Le composé **H** possède un atome d'hydrogène acide en position α de l'atome de phosphore, sur la chaîne latérale. Justifier cette observation en écrivant la structure de l'ion obtenu par déprotonation de **H**.
20. Proposer alors une suite d'actes élémentaires permettant de comprendre la formation de **I**. Ne pas chercher à justifier la configuration absolue des centres asymétriques nouvellement créés, liée à la structure du composé **H** (permettant une organisation particulière des atomes lors de la création de la première liaison) mais interpréter simplement la position relative (trans) des groupes substituants sur le cycle lactonique.

Le composé **I** est traité par l'ozone à $\theta = -78^\circ\text{C}$ puis l'ozonide obtenu, non isolé, est immédiatement réduit par le méthylsulfanylméthane (ou diméthylsulfure, sent pas bon...) pour donner l'aldéhyde **J** (rendement 80 %), représenté ci-après.

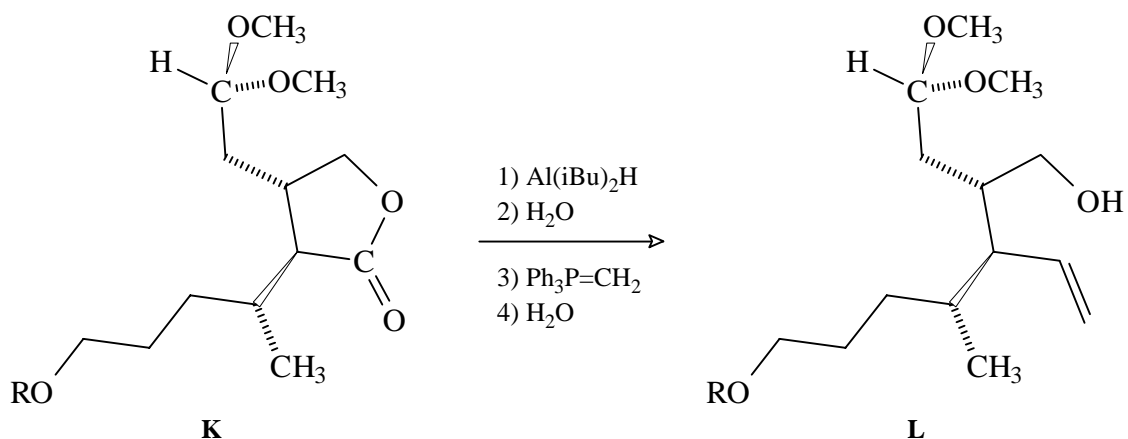


Ce dernier est ensuite traité par le triméthoxyméthane en solution dans le méthanol, en présence d'acide 4-méthylbenzènesulfonique (APTS, noté TsOH, acide fort soluble dans le milieu), pendant 10 minutes à température ambiante. Après traitement le composé **K** est isolé avec un rendement de 90 % par rapport à **J**.

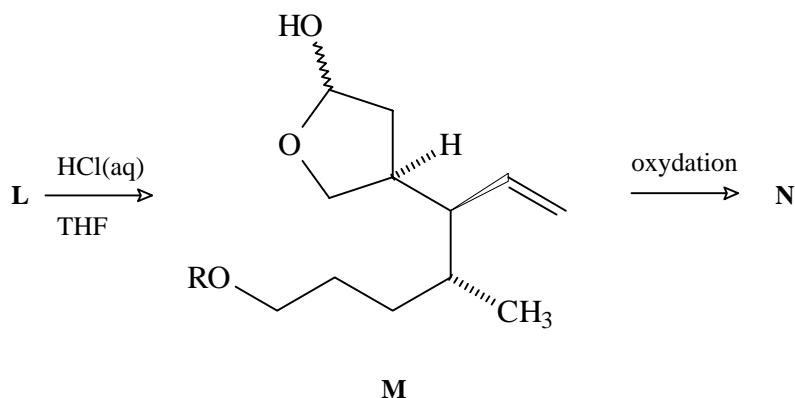


21. Quelles sont les conditions expérimentales usuelles pour transformer un aldéhyde R-CHO en acétal RCH(OCH₃)₂ ? Justifier la réponse en écrivant l'équation de la réaction. Quel est le rôle de l'APTS ? Quels sont les risques pour le composé **J** si ces conditions sont utilisées ?
22. Dans les conditions expérimentales mises en œuvre, il se forme du méthanoate de méthyle. Écrire l'équation de réaction. En déduire une justification du protocole opératoire choisi.

Par une suite de réactions non étudiées ici – réduction de la lactone en hémiacétal cyclique, puis traitement du composé obtenu selon une réaction de Wittig – le composé **L** est obtenu.



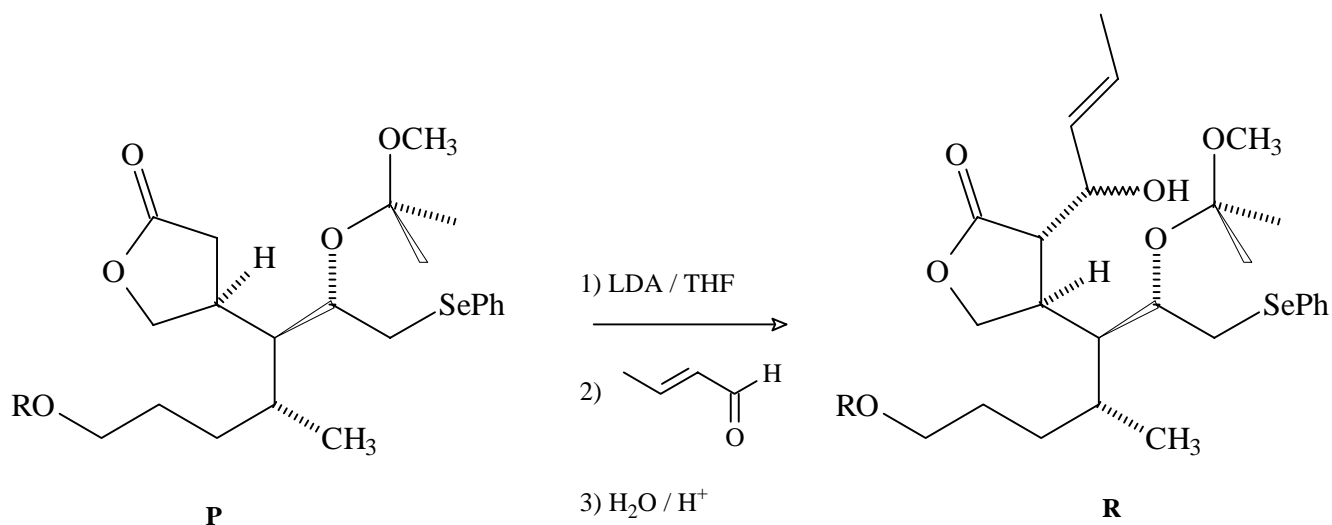
Le traitement d'une solution de **L** dans le THF par une solution de chlorure d'hydrogène (acide chlorhydrique, concentration molaire voisine de $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) conduit à **M** qui est oxydé en **N**.



23. Proposer un mécanisme permettant de rendre compte de la transformation de **L** en **M**. Utiliser des notations simplifiées ne faisant apparaître que les groupes caractéristiques utiles.

24. Le spectre IR de **N** fait apparaître une bande fine à 1785 cm^{-1} . En déduire la structure de **N**.

Le composé **N** est transformé en 3 étapes en **P** (rendement 70 %). Une solution de **P** dans le THF est ajoutée à une solution de LDA en léger excès, puis une solution de **Q** (but-2-éнал) dans le THF est ajoutée au milieu réactionnel. Après hydrolyse le composé **R** est isolé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères en quantités équimolaires.

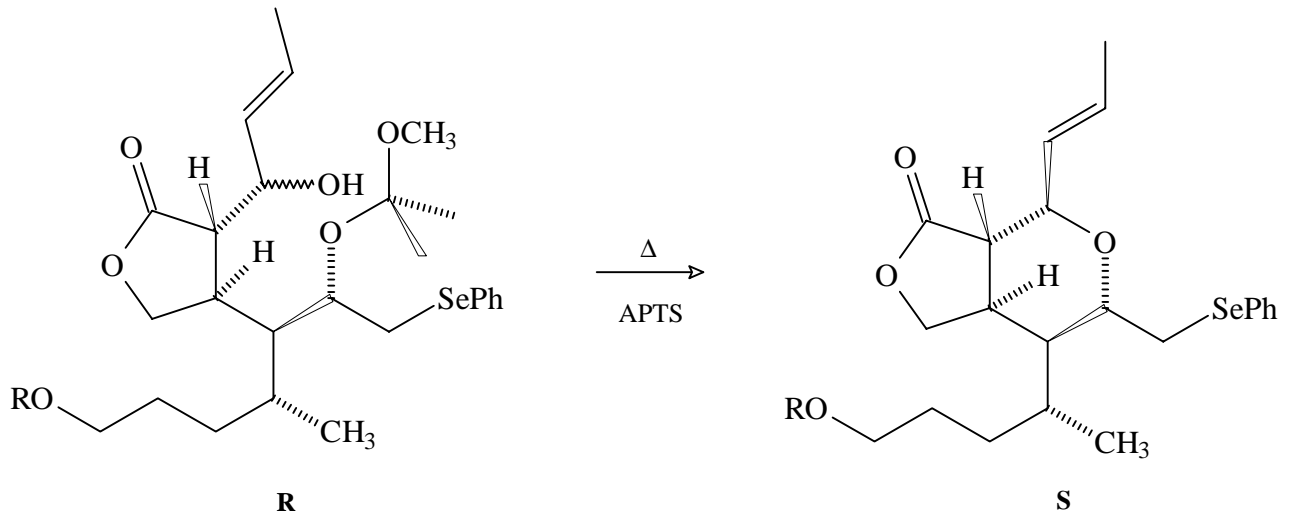


25. Interpréter la formation de **R**. Justifier la stéréochimie trans des substituants du cycle lactonique.

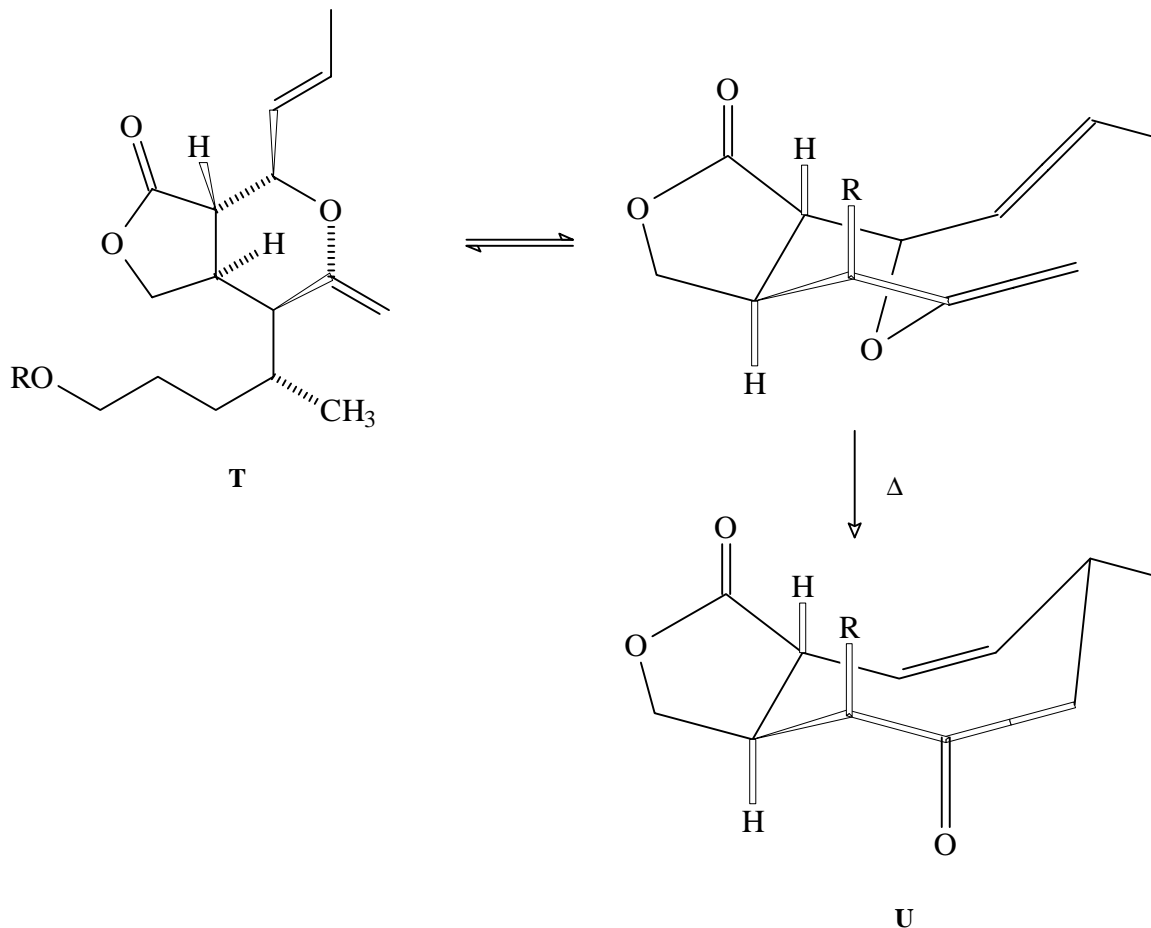
Le composé **R**, en solution dans le benzène, est transformé en **S** (voir schéma page suivante) par chauffage en présence d'APTS, dans un appareillage de Dean-Stark. **S** est obtenu en compagnie d'un stéréoisomère **S'** minoritaire, sous contrôle thermodynamique de l'évolution du système.

26. Interpréter la formation de **S**. Quel est le rôle de l'APTS dans cette réaction ?

27. Que signifie l'expression « contrôle thermodynamique de l'évolution d'un système » ? Comment est-il possible de vérifier sans ambiguïté qu'un système évolue sous contrôle thermodynamique ?



Après oxydation au niveau de l'atome de sélénium, le composé obtenu est chauffé en présence de triéthylamine. Il se forme in situ le composé **T** qui évolue selon une transposition de Claisen en **U**, qui comporte le cycle cyclooctanique désiré.



- 28.** Le composé **T** est représenté ci-dessus dans la conformation qui permet la réaction. Indiquer par des flèches les transferts électroniques permettant de passer dans un acte élémentaire de **T** à **U**. Justifier le choix de la conformation représentée.

La fin de la synthèse ne pose pratiquement pas de problèmes... La double liaison est transformée en cycle cyclopropanique, le groupe carbonyle est réduit et la chaîne latérale est traitée pour régénérer la chaîne présente dans l'acétoxycrénulide.