

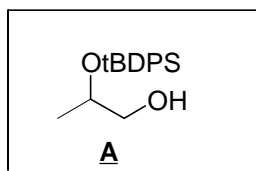
## Problème 3 : vers la synthèse de la dolastatine 14

1. Combien de stéréoisomères de configuration possède l'acide dolatriénoïque ? Justifier la réponse.

*Le composé possède deux atomes de carbone asymétriques et 3 doubles liaisons non identiquement substituées. Il y a donc en tout  $2^5$  soit 32 structures tridimensionnelles possibles.*

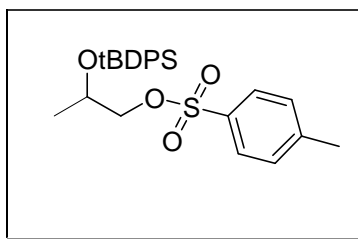
2. Donner la structure de **A** en justifiant la réponse.

*LiAlH<sub>4</sub> est un réducteur couramment utilisé en chimie organique. Sur le spectre infrarouge du mélange réactionnel, on voit disparaître une bande à 1780 cm<sup>-1</sup> et apparaître une bande large à 3500 cm<sup>-1</sup>. La première bande est caractéristique de la vibration d'élongation d'une double liaison C=O. La seconde est caractéristique de la vibration d'élongation d'une liaison O-H dans un alcool (OH « libre »). On peut donc en conclure que le composé **A** n'a plus de groupe COOEt mais possède maintenant un groupe OH d'alcool. La structure de **A** est donc :*



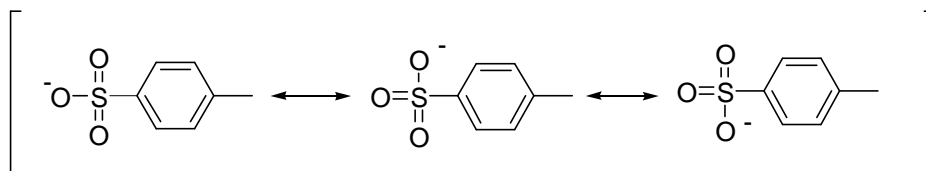
3. Par analogie avec la réaction d'acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle, donner la structure du composé obtenu par réaction de **A** et de Tos-Cl.

*Le chlorure de tosylo est le chlorure d'un acide sulfonique, analogue au chlorure d'acyle issu d'un acide carboxylique, qui réagit avec un alcool pour donner un ester. Il se forme par analogie un ester sulfonique entre Tos-Cl et l'alcool. La réaction de **A** avec Tos-Cl donne le composé suivant :*



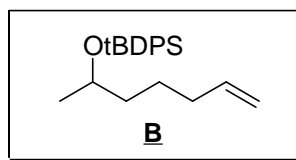
4. Le groupe OTs est un excellent groupe partant. Comment est-il possible de rendre compte simplement de cette propriété ?

*On peut rendre compte de cette qualité de bon groupe partant en s'intéressant à la stabilité de ce nucléofuge, peu basique : la charge négative est délocalisée sur les atomes d'oxygène. On peut écrire les formes mésomères limites suivantes :*



5. Donner la structure de **B**. Quelle est la réaction qui a eu lieu ? Avec quelle transformation connue peut-on faire l'analogie ?

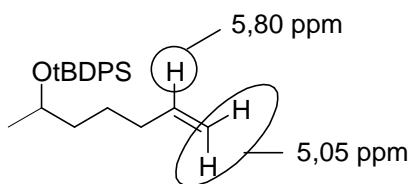
*Il s'agit ici d'une réaction entre un nucléophile (l'organomagnésien) et un électrophile (le composé tosylé primaire). Il s'agit donc ici d'une réaction de type  $S_N2$ . On obtient alors le composé **B** dont la structure est :*



*Cette réaction est l'analogie de la réaction de Wurtz observée lors de la synthèse des organomagnésiens, entre le composé halogéné et l'organomagnésien formé.*

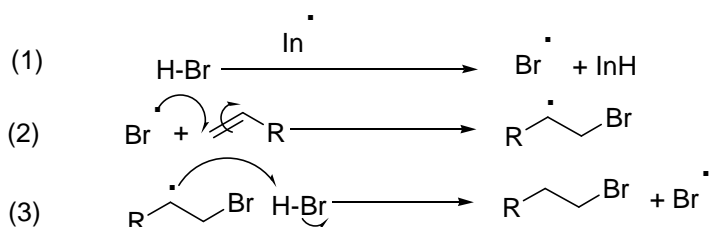
6. Interpréter les données RMN fournies, ainsi que la décoloration de l'eau de brome.

*Le test à l'eau de brome est un test caractéristique des alcènes. Le produit **B** décolore l'eau de brome. On sait donc que **B** est un alcène. De plus, le spectre RMN  $^1H$  présente 2 massifs dans la zone caractéristique des alcènes (5-7 ppm). On peut donc en conclure que ces 2 massifs représentent les atomes d'hydrogène portés par la double liaison. L'intégration nous donne l'attribution :*



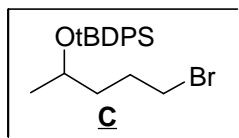
7. Donner la structure de **C**. Justifier la régiosélectivité de la réaction par un mécanisme réactionnel précis.

**C** ne décolore plus l'eau de brome. Ce produit ne possède plus de double liaison. Il y a donc eu addition de HBr sur la double liaison. Cette addition se fait en présence d'un amorceur radicalaire. La régiosélectivité est donc anti-Markovnikov. Le mécanisme de la réaction est le suivant :



Dans un premier temps, il y a amorçage de la réaction par l'amorceur radicalaire ( $\text{In}^\bullet$ ) (équation 1). Puis il y a la propagation de la réaction. Le radical Br est le radical propageant. Il s'additionne sur la double liaison toujours au bout de la chaîne, pour des raisons d'encombrement, en formant un radical secondaire (qui se trouve être plus stable que le radical primaire). Ce nouveau radical formé peut alors réagir avec une molécule de HBr pour donner le produit **C** et un radical Br qui peut reprendre le cycle.

La structure de **C** est donc :



8. Sachant que le phosphore est situé dans la même colonne de la classification périodique que l'azote, indiquer quelle propriété de la triphénylphosphine est sollicitée dans la réaction de formation de **D**. Quel est le mécanisme de la réaction ? Justifier la réponse.

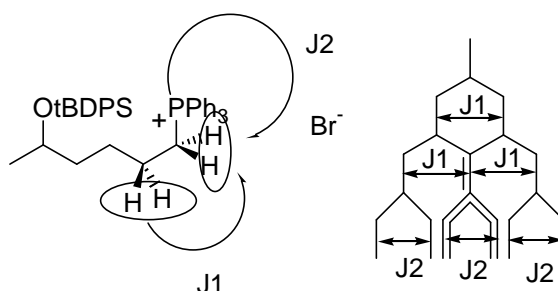
Le phosphore se situe dans la même colonne que l'azote. La triphénylphosphine possède un doublet non-liant, ce qui lui confère des propriétés nucléophiles.

Le mécanisme est une  $\text{S}_{\text{N}}2$  car elle intervient sur un atome de carbone primaire.

9. Sur le spectre RMN proton de **D**, on peut remarquer un triplet dédoublé d'intégration égale à 2H. À quels protons correspond ce massif ? Comment pouvez vous expliquer l'allure de ce massif ?

*Ce triplet dédoublé correspond aux 2 atomes d'hydrogène qui sont situés sur le même atome de carbone que l'atome de phosphore. Ils possèdent 2 H vicinaux d'où l'apparence d'un triplet (avec la constante de couplage  $J_1$ ). De plus, le phosphore, possédant un spin égal à  $1/2$ , donne un couplage visible avec les noyaux d'hydrogène (avec la constante  $J_2$ ). Cette constante de couplage étant différente de la précédente, chaque raie du triplet est dédoublée et il n'y a pas de superposition de raies.*

*Le schéma ci-après présente l'éclatement des raies et la structure du massif.*



10. Proposer une méthode pour passer de **F** à **G**.

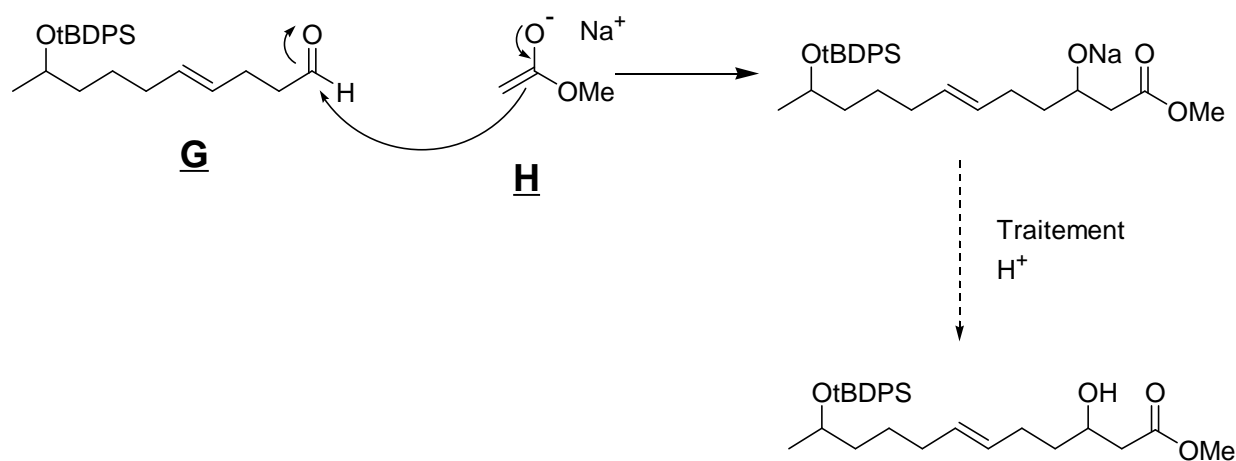
*Il suffit de traiter l'acétal par de l'eau en milieu acide.*

11. Donner une méthode pour former l'énolate de sodium **H**.

*L'énolate **H** peut être obtenu par réaction de l'acétate d'éthyle avec l'hydrure de sodium dans le THF.*

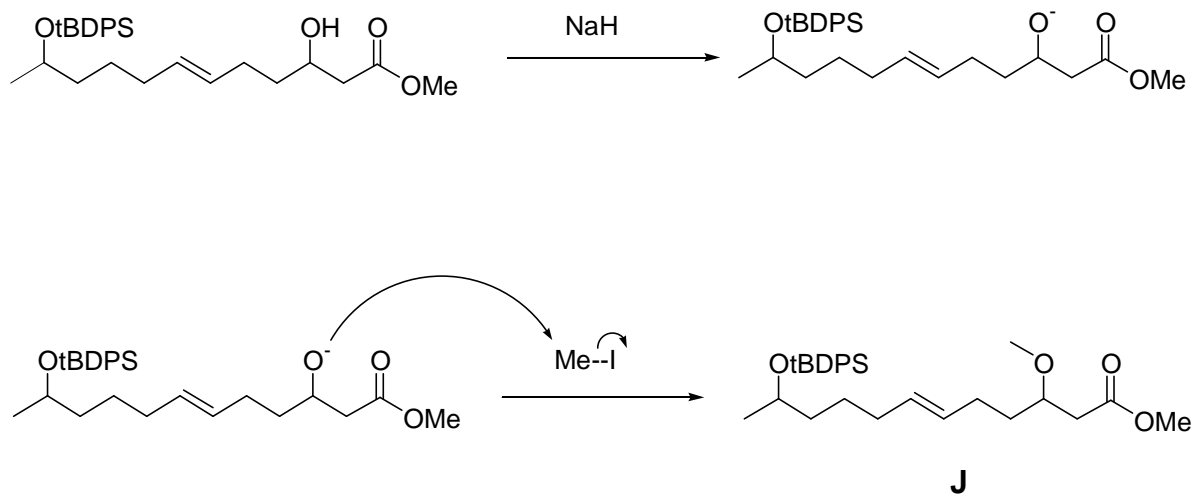
12. Donner la structure du composé **I** ainsi que le mécanisme de sa formation.

*L'énolate **H** réagit par addition nucléophile sur le groupe carbonyle de **G** (réaction analogue à l'aldolisation). Un traitement acide aqueux permet de régénérer l'alcool.*



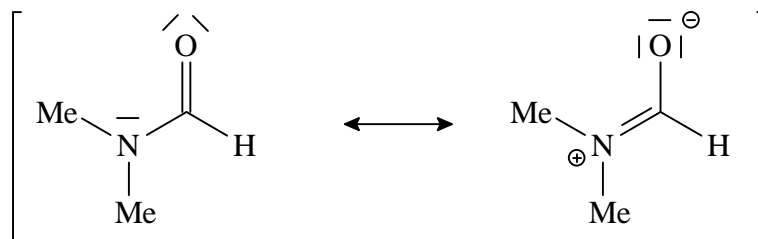
13. Proposer un mécanisme pour cette réaction sachant que le DMF ne joue qu'un rôle de solvant dans la réaction.

Cette réaction est une synthèse d'éther selon la méthode de Williamson. Dans un premier temps, l'hydruire de sodium NaH (base forte) vient déprotoner l'alcool **I**. Celui-ci peut alors réagir avec l'iodométhane par une réaction de substitution nucléophile de type  $S_N2$ . Le mécanisme est présenté ci-après.



14. Comment peut-on rendre compte de la très forte valeur du moment dipolaire du DMF ? Pourquoi a-t-on choisi le DMF comme solvant pour réaliser cette transformation ?

Il est possible d'écrire une formule mésomère du DMF qui fait apparaître une séparation de charge sans faire apparaître de lacune électronique. Cette formule a donc un poids statistique notable.



Le DMF est un solvant polaire non protogène qui ne solvate pas les anions et augmente par suite leur caractère nucléophile de façon foudroyante.

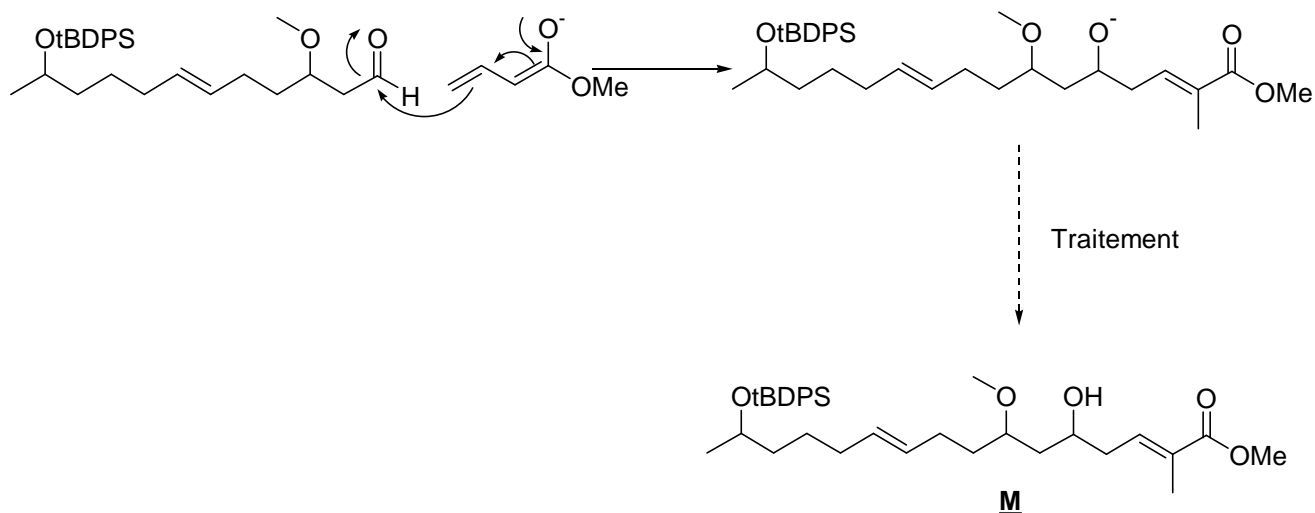
15. Quel réactif utiliser pour réaliser l'oxydation en **K** ?

L'oxydation d'alcool en aldéhyde peut être réalisée de multiples manières. Cependant, il n'est pas possible de réaliser ces oxydations à l'aide de  $KMnO_4$  ou de  $K_2Cr_2O_7$  en milieu acide aqueux car dans ce cas l'alcool est directement oxydé en acide carboxylique. La méthode de choix a été développée par Corey. Cette méthode utilise un sel de chrome : le chlorochromate de pyridinium ( $CrO_4PyHCl$ ). Dans ce cas on obtient l'aldéhyde sans prolonger l'oxydation.

16. Par analogie avec la question 12, proposer un mécanisme pour la formation de **M**.

*Le composé nucléophile présente un site nucléophile sur l'atome de carbone terminal. Il peut donc s'additionner sur le groupe carbonyle par l'extrémité de la structure.*

*NB : il s'agit d'un énolate d'ester.*

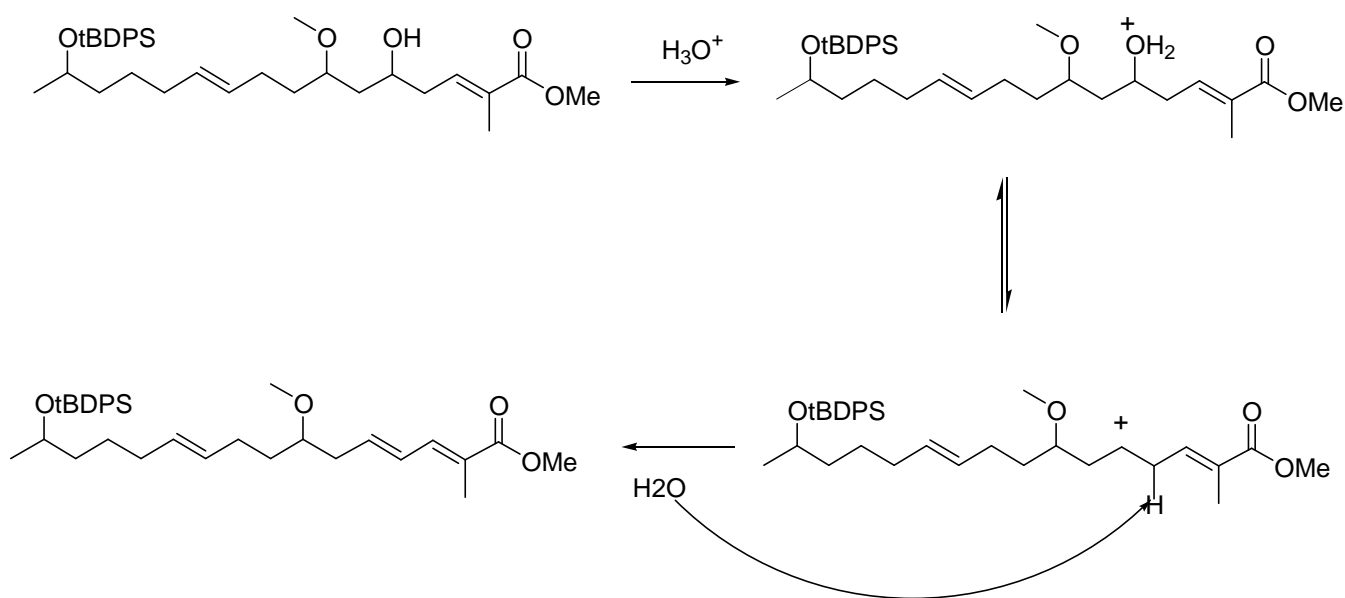


17. Comment pourrait on procéder pour obtenir l'acide dolatriénoïque protégé **N** à partir de **M** ?

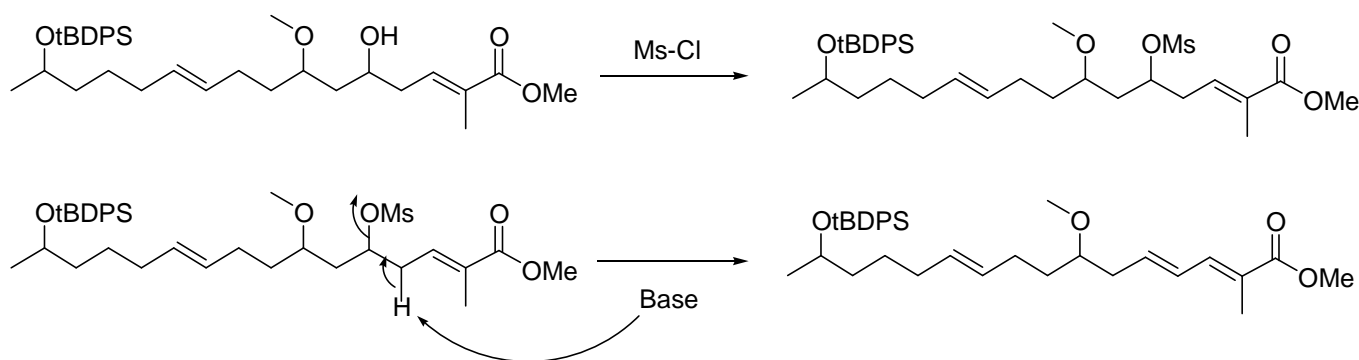
Pour obtenir **N**, il est nécessaire de déshydrater **M**. Le groupe hydroxyle est un très mauvais groupe partant. Il est donc nécessaire d'activer ce groupement partant. Si on traite le composé **M** par un acide fort tel que l'APTS à chaud, on pourra activer le groupe hydroxy sous forme  $\text{ROH}_2^+$  et donc réaliser une élimination de type E1. Dans ce cas, on pourrait obtenir **N**. Ce type de réaction est souvent délicat pour les produits complexes car les conditions opératoires sont particulièrement dures. De nombreux réarrangements sont fréquents.

C'est pourquoi les auteurs de ce travail ont choisi d'activer le groupe hydroxy sous forme d'un groupe mésylate, analogue au tosylate, excellent groupe partant. L'élimination peut alors se faire par un mécanisme de type E2 en présence d'une base assez forte.

Mécanisme Type E1



Mécanisme Type E2 ou E1cb



18. La synthèse proposée permet-elle l'obtention d'un seul stéréo-isomère de **N** ?

*Cette synthèse ne permet pas d'obtenir un seul des 4 stéréo-isomères puisque l'on utilise comme produit de départ un composé racémique. De plus, l'étape de création du second centre asymétrique, n'est pas diastéréosélective. D'où l'obtention au final des 4 stéréo-isomères sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères racémiques.*