

## Sujet Derek BARTON

Considéré dans l'Orient comme le symbole de la beauté, le jasmin est une des fleurs reines de la parfumerie depuis des siècles. Les stéréoisomères du jasmonate de méthyle, en grande partie responsables de son odeur florale avec la jasmone, ont été isolés pour la première fois en 1962 à partir de l'huile de fleur de jasmin. Étonnamment, seul un des stéréoisomères, l'épi-jasmonate de méthyle, possède une très forte odeur de jasmin, les autres étant mille fois moins détectables par le nez humain.

### 1 L'épi-jasmonate de méthyle

La caractérisation de l'épi-jasmonate de méthyle par spectroscopies de masse, infrarouge et RMN donne les informations suivantes :

- Bandes caractéristiques en infrarouge (en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2960, 1737, 1642, 1442
- RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,96 (3 H), 1,50 (1 H), 1,89 (1 H), 2,05 (1 H), 2,12 (1 H), 2,24 (1 H), 2,35 (6 H), 2,71 (1 H), 3,69 (3 H), 5,26 (1 H), 5,45 (1 H) ppm
- Les constantes de couplages suivantes en RMN  $^1\text{H}$  ont été mesurées :
  - $J(\text{H}_2, \text{H}_3) = 6,9$  Hz
  - $J(\text{H}_{2'}, \text{H}_{3'}) = 10,3$  Hz

1. Avec ces informations et en s'aidant des tables en annexe du problème, déterminer laquelle des molécules A-F (Figure 1) correspond à l'épi-jasmonate de méthyle. Justifier votre réponse.

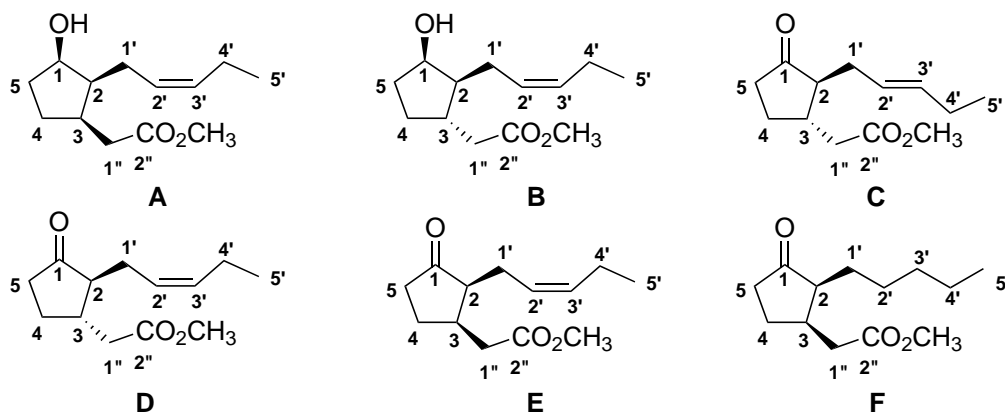
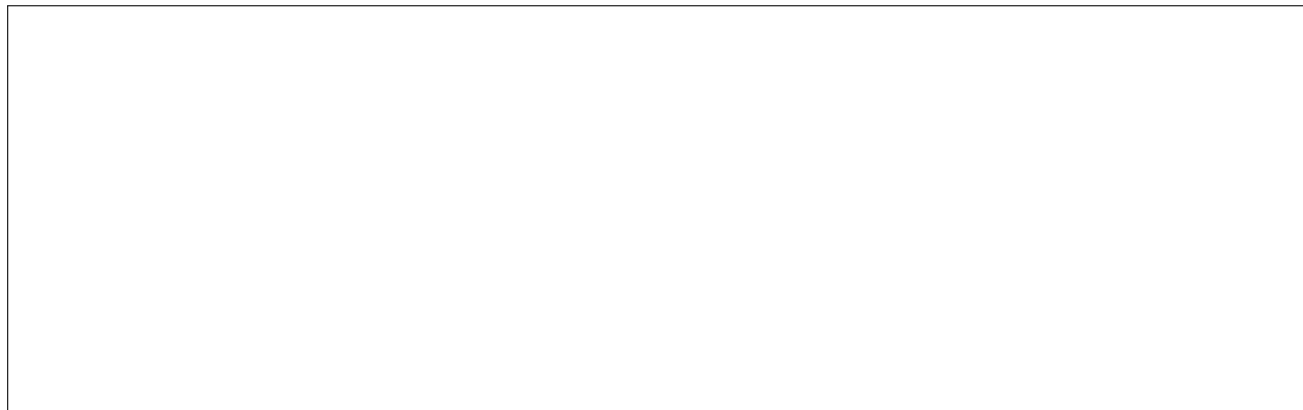


FIGURE 1 – Molécules A-F.

2. Déterminer le descripteur stéréochimique des centres stéréogènes de l'*épi*-jasmonate de méthyle. Justifier votre réponse.

3. Combien de stéréoisomères de configuration l'*épi*-jasmonate de méthyle possède-t-il ?

4. L'information stéréochimique de l'atome de carbone 2 peut être perdue en conditions basiques ou acides. Proposer un mécanisme pour cette transformation en milieu basique. *A priori*, quel isomère, *cis* ou *trans*, est le plus stable? Justifier. Pouvez-vous en déduire quel problème la parfumerie doit affronter?



## 2 Synthèse du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle

La synthèse du jasmonate de méthyle a été longuement étudiée. L'une des synthèses les plus rapides est celle de De SAINT LAUMER pour FIRMENICH qui permet d'obtenir le ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle en seulement cinq étapes (Figure 2).

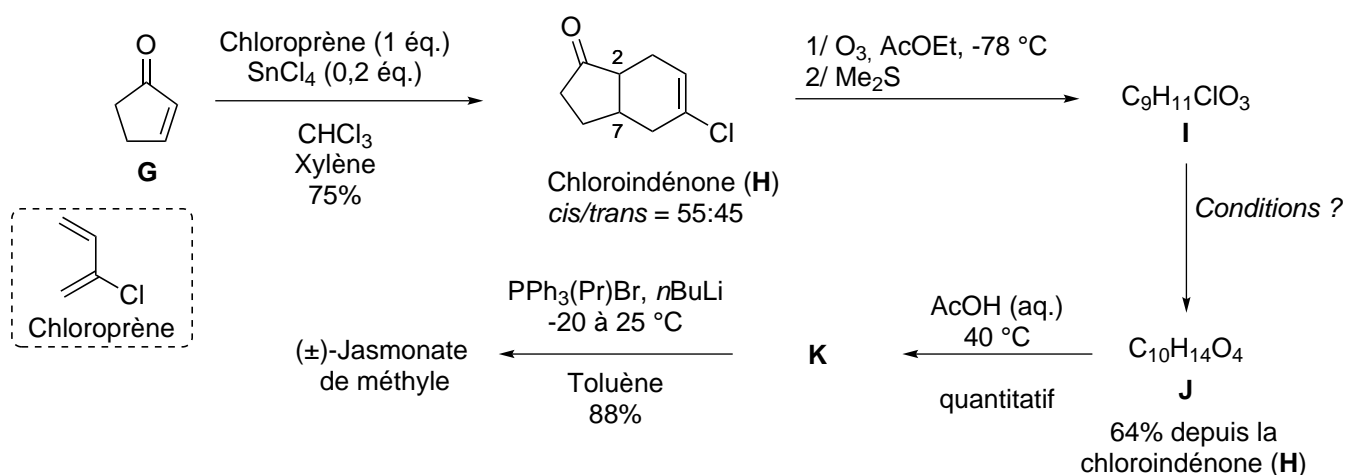


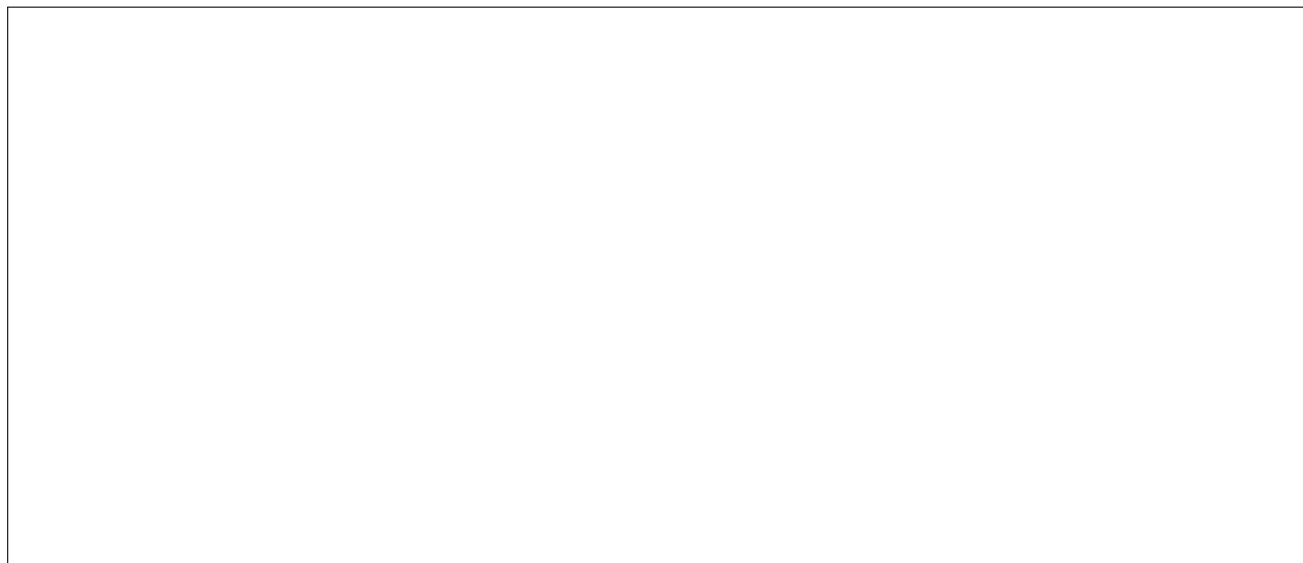
FIGURE 2 – Synthèse du ( $\pm$ )-jasmonate de méthyle par DE SAINT LAUMER pour FIRMENICH.

Lors de la première étape de synthèse, la cyclopent-2-ènone est dissoute dans le xylène (1,2-diméthylbenzène) en présence de chloroprène. Quatre isomères *cis/trans* de chloroindénones sont alors formés. L'isomérisie *cis/trans* a pour origine la position relative des atomes H en C2 et C7.

5. Donner le nom en nomenclature IUPAC du chloroprène.



6. Représenter, en représentation de Cram, les quatre isomères *cis/trans* de chloroindénones formés. La solution obtenue présente-t-elle une activité optique ? Justifier votre réponse.



La chloroindénone est traitée à basse température par l’ozone dans l’éthanoate d’éthyle. L’ajout d’un large excès de diméthylsulfure  $\text{Me}_2\text{S}$  conduit à un composé intermédiaire **I**, de formule brute  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ . Cette transformation équivaut à l’action du tétr oxyde d’osmium  $\text{OsO}_4$  en présence de  $\text{NaIO}_4$ , appelée oxydation de LEMIEUX – JOHNSON.

7. Donner la représentation topologique plane du composé **I**.



Le composé intermédiaire de formule brute  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_3$  est transformé en ester méthylique **J**.

8. Quels réactifs peuvent être utilisés pour cette étape ?



9. Indiquer une méthode de synthèse (réactifs, conditions opératoires) d'un ester à partir d'un acide carboxylique. Nommer et représenter le mécanisme impliqué.

10. Calculer le rendement global de la synthèse linéaire du jasmonate de méthyle à partir de la cyclopent-2-énone.

11. Quel est l'intérêt d'avoir une synthèse la plus courte possible pour l'industrie ?

12. Donner un inconvénient de cette synthèse.

### 3 Synthèse stéréosélective de l'*épi*-jasmonate de méthyle

En utilisant un produit de départ énantiomériquement pur, l'équipe de Kitahara a effectué une synthèse originale en 11 étapes de l'*épi*-jasmonate de méthyle en 1991 passant par la  $\delta$ -jasmolactone (Figure 3).

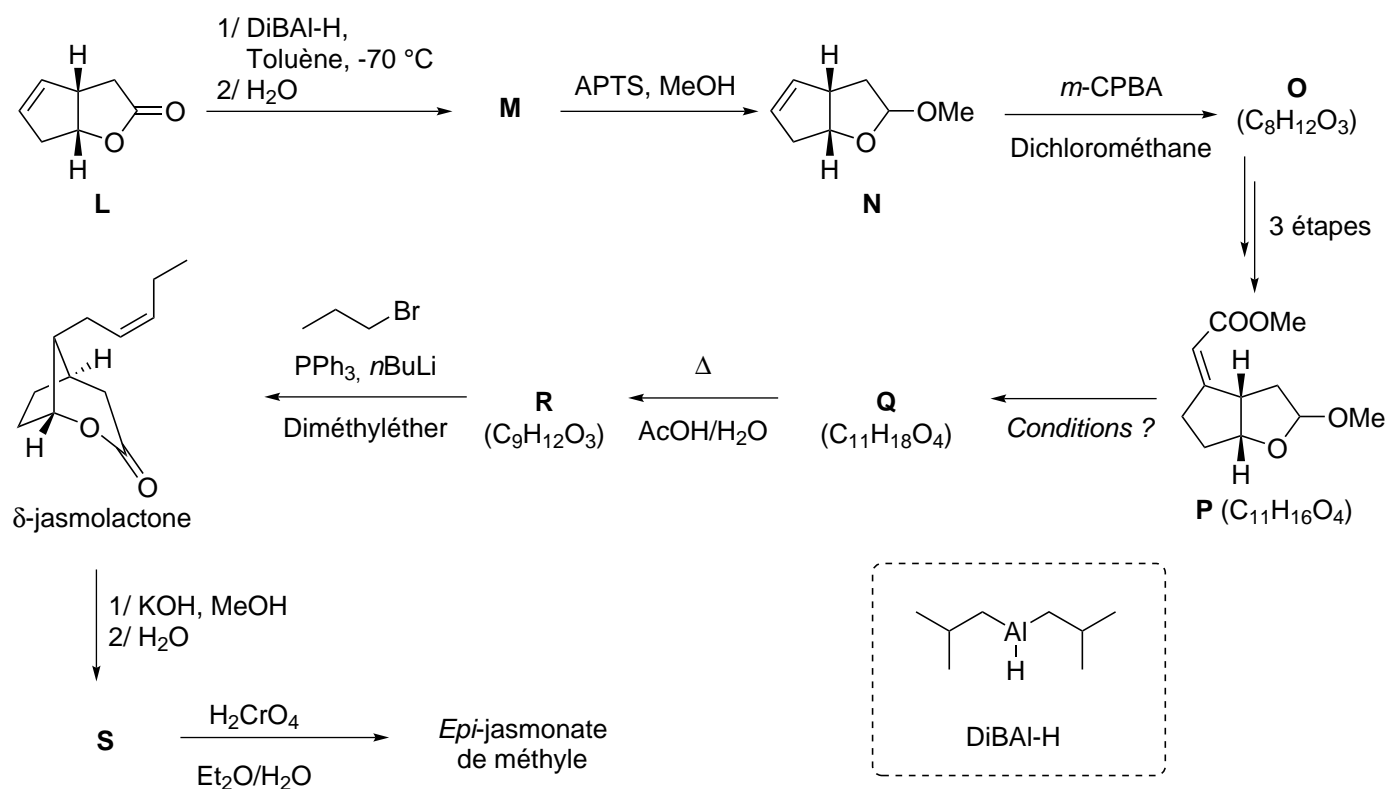
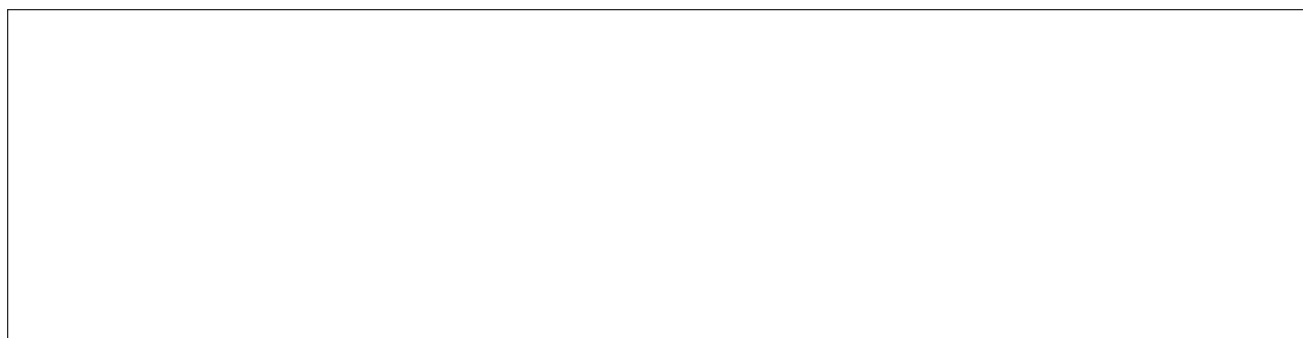


FIGURE 3 – Synthèse de l'*épi*-jasmonate de méthyle par le groupe de KITAHARA.

La première étape de la synthèse correspond à la réduction de la lactone **L** par un équivalent d'hydrure de diisopropylaluminium (DiBAI-H) à froid. Cette étape fournit le composé **M**.

13. Déterminer la polarité de la liaison Al-H. En déduire le rôle de DiBAI-H.



14. Représenter le produit bicyclique **M**.



**M** est transformé en **N** en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique (APTS) dans le méthanol. **N** présente les bandes IR caractéristiques suivantes : 3060, 1610, 1039  $\text{cm}^{-1}$ .

15. Donner le mécanisme de la transformation permettant de former **N**.

Le composé **N** est traité avec l'acide métachloroperbenzoïque (*m*-CPBA, peroxy-acide ou peracide) pour donner le composé **O** de formule  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ .

16. Représenter **O**. Comment nomme-t-on la fonction créée? Quel est le nombre de stéréo-isomères susceptibles de se former? Quelle relation les relie?

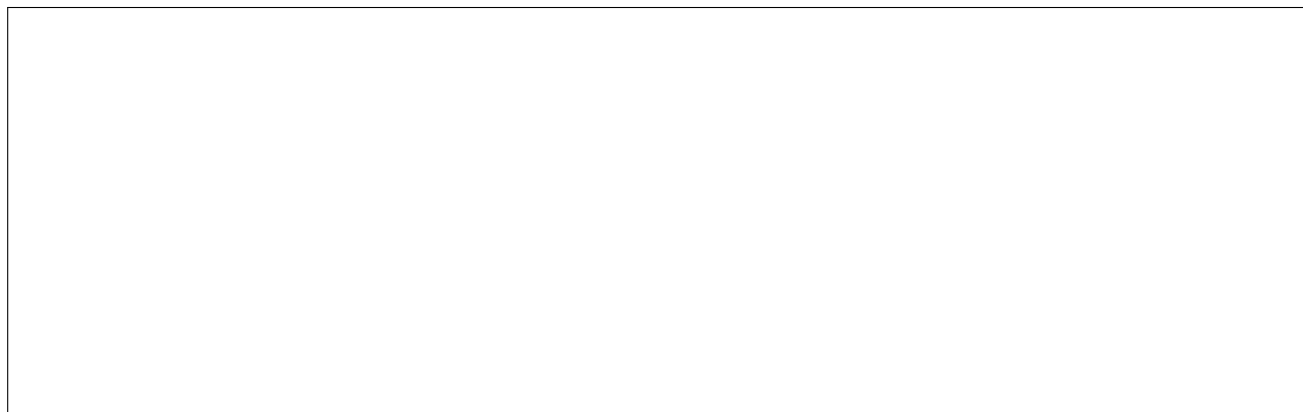
**O** est ensuite transformé en trois étapes en l'ester **P** qui après une étape donne le produit **Q** de formule brute  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ . Lors de cette transformation, on observe la disparition du singulet de déplacement chimique 5,76 ppm en RMN  $^1\text{H}$  et un déplacement de la bande C=O en IR de 1720  $\text{cm}^{-1}$  à 1738  $\text{cm}^{-1}$ .

17. Représenter **Q**. Comment nomme-t-on cette réaction ? Quelles conditions opératoires peut-on utiliser ?



Le composé bicyclique **R** ( $C_9H_{12}O_3$ ) est obtenu par chauffage dans un mélange eau/acide éthanoïque (AcOH) du composé **Q**. **R** est transformé en  $\delta$ -jasmolactone par une « réaction de WITTIG » qui convertit un aldéhyde en alcène.

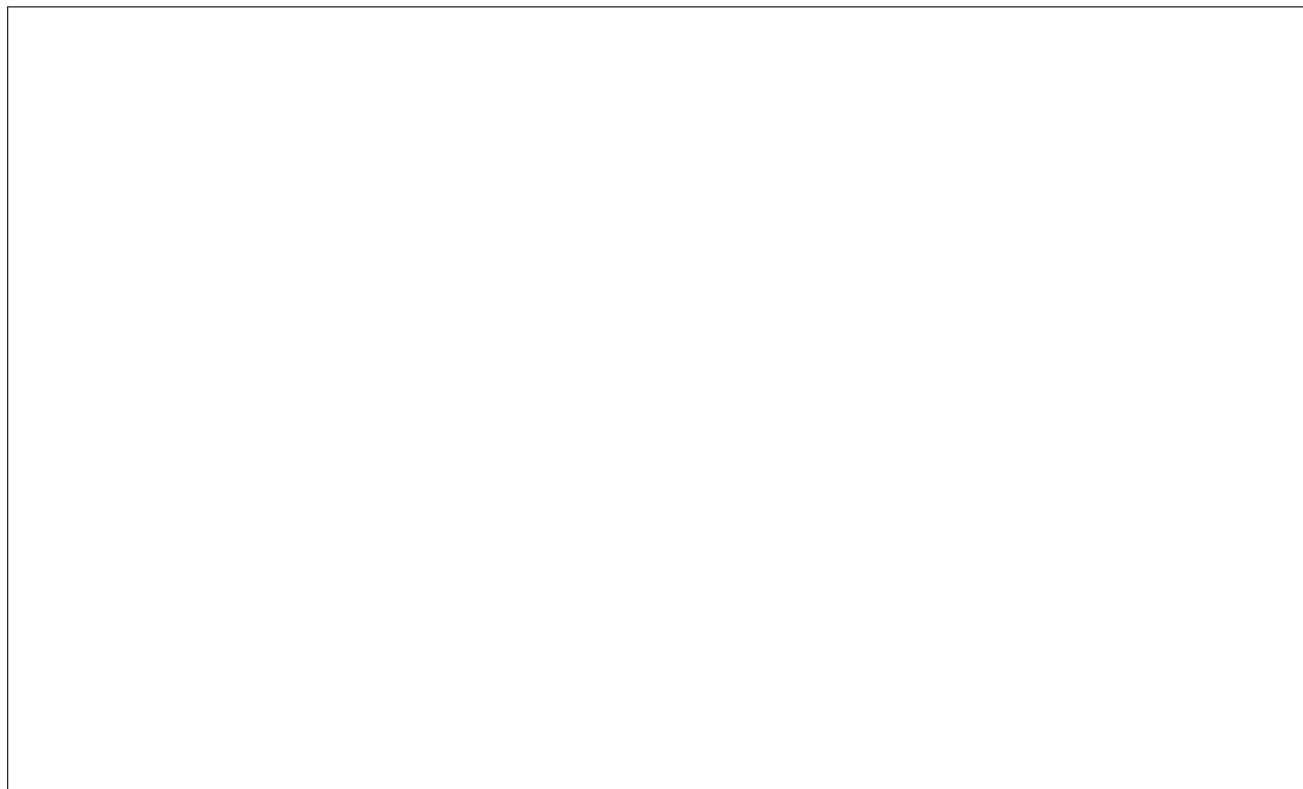
18. À l'aide des données ci-dessus, représenter **R**.



La  $\delta$ -jasmolactone mène ensuite à l'alcool **S** par transestérification avec le méthanol en conditions basiques. L'oxydation de **S** fournit enfin l'*épi*-jasmonate de méthyle.



19. Proposer un mécanisme pour l'étape de transestérification en milieu basique. Pour ce faire, on utilisera le modèle de l'éthanoate d'éthyle pour représenter la  $\delta$ -jasmolactone.



20. Le produit **S** possède les bandes caractéristiques suivantes en infrarouge : 3500, 3000, 1738, 1654  $\text{cm}^{-1}$ . En utilisant ces données et le résultat de la question précédente, donner la structure de **S**.



## 4 Synthèse de la Coronatine

Les jasmonoïdes, dont fait partie l'*épi*-jasmonate de méthyle, forment une sous-famille des oxylipines dont la biosynthèse est effectuée à partir de deux acides gras polyinsaturés que l'on retrouve dans les membranes cellulaires végétales : les acides  $\alpha$ -linoléniq ue et hexadécatriénoïque. Au sein de ces oxylipines, on trouve une phytotoxine produite par la bactérie *Pseudomonas syringae*, la Coronatine (**1**). Elle est composée de deux sous-parties résultant du couplage peptidique entre l'ester coronamique (**2**) et l'acide coronafacique (**3**). La Coronatine (**1**) est un herbicide dont le mode d'action intéresse tout particulièrement l'industrie agrochimique. Ainsi, plusieurs synthèses totales de la Coronatine (**1**) ont été décrites et nous nous proposons d'étudier ici une version simplifiée de celle de Littelson et ses collaborateurs (Nature Communications, **2018**, 1105, Figure 4).

Les deux sous-parties de la Coronatine (**1**) sont synthétisées de manière indépendante et couplées à la fin de la synthèse. On parle alors de synthèse convergente en opposition à la synthèse linéaire dont deux

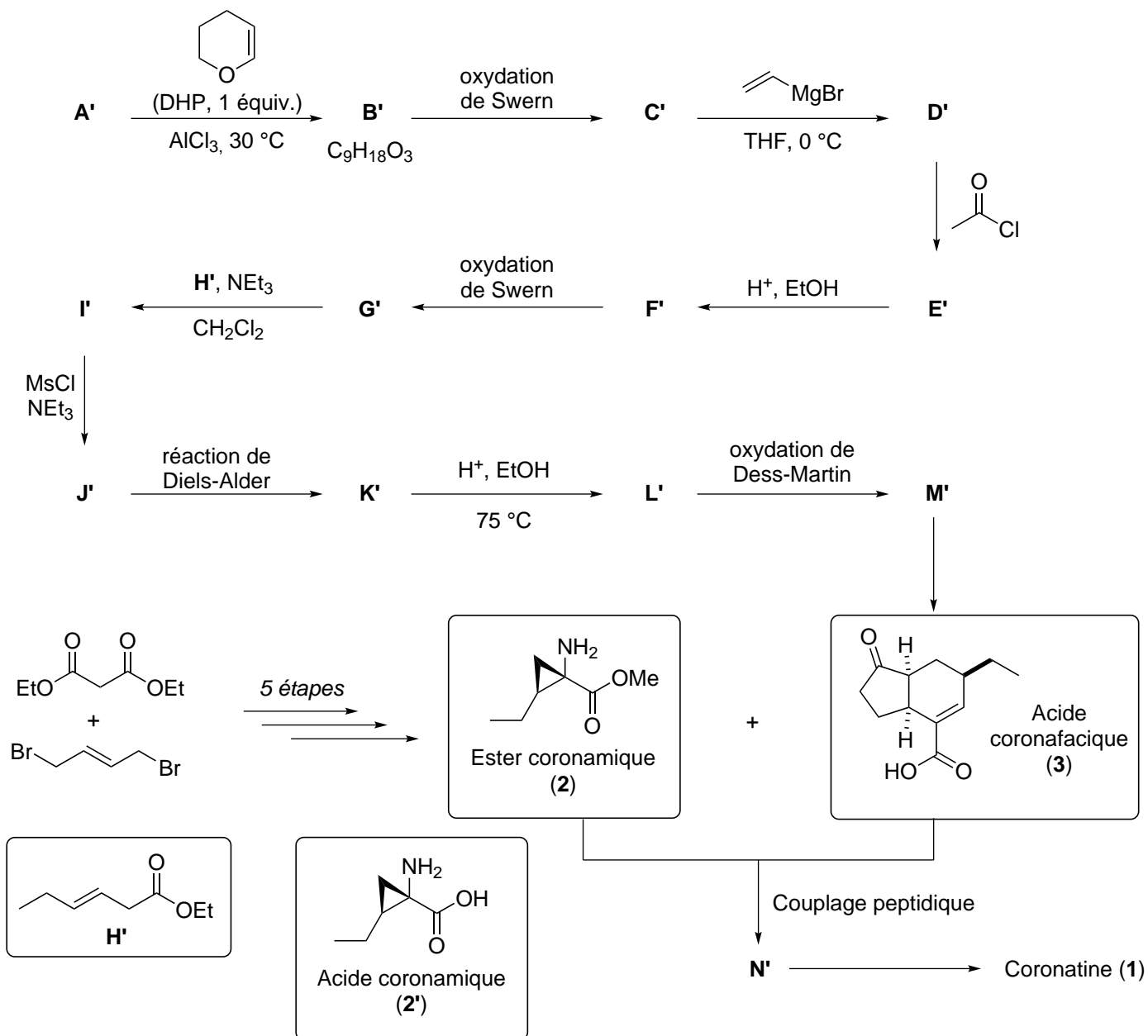


FIGURE 4 – Synth\u00e8se de la coronatine (1) par le groupe de LITTLESON.

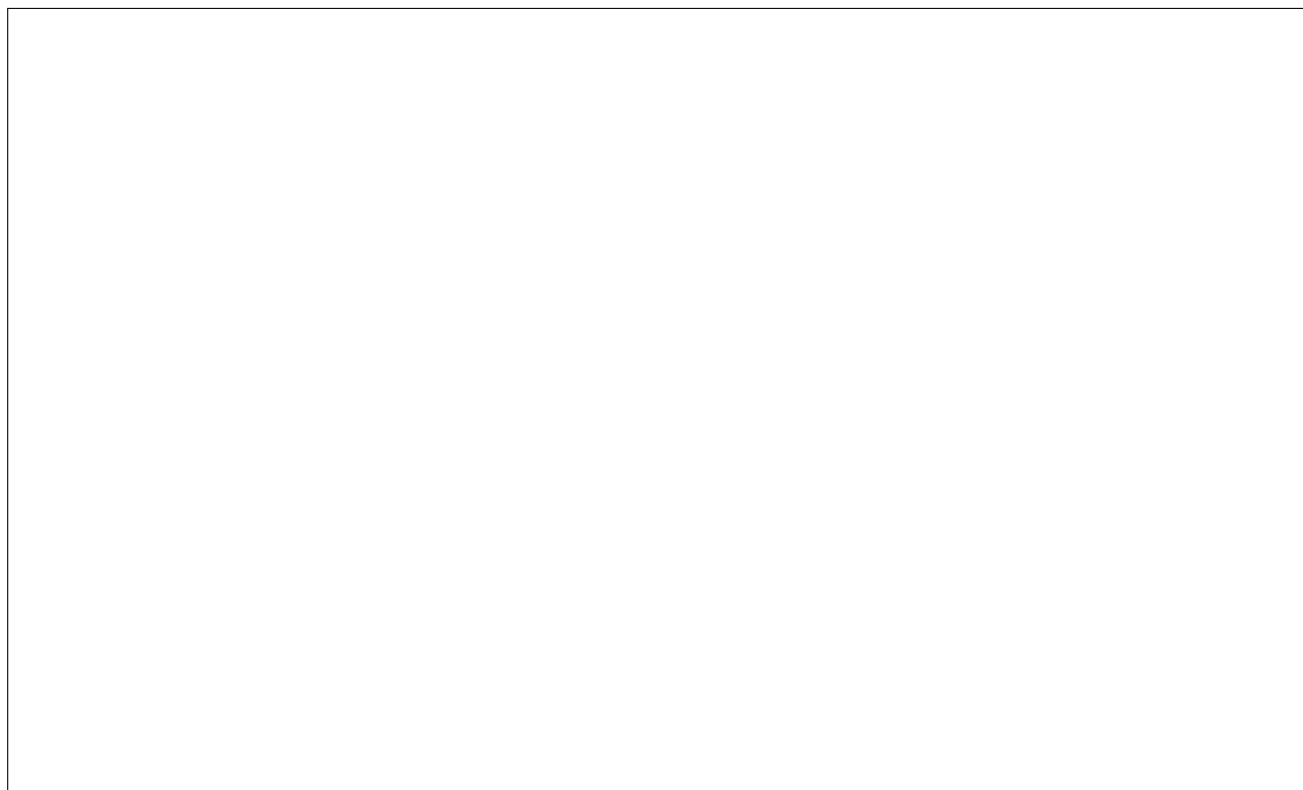
exemples ont \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9s dans la premi\u00e8re partie de ce probl\u00e8me.

21. Proposer un int\u00e9r\u00eat de r\u00e9aliser une synth\u00e8se convergente.

On s'intéressera dans les questions suivantes à la synthèse de l'acide coronafacique (**3**).

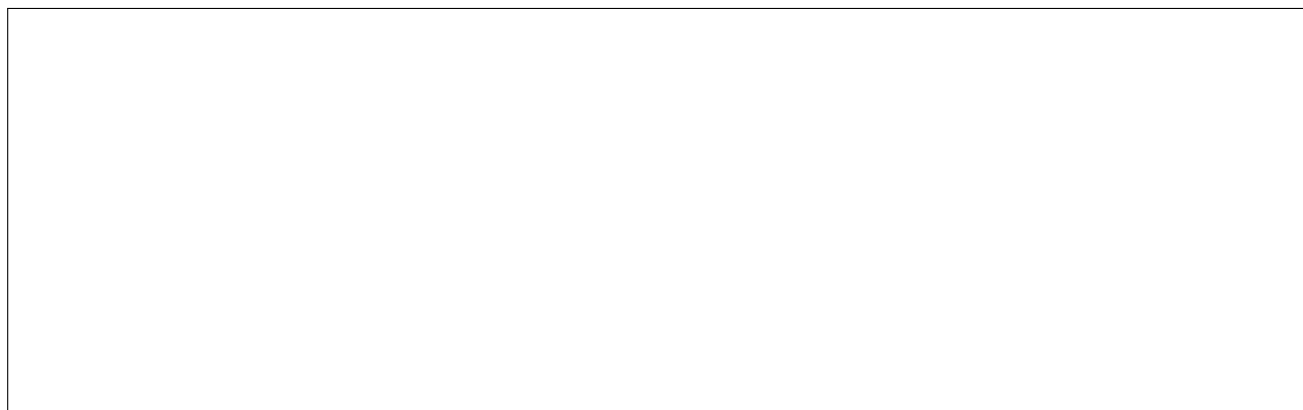
La première étape utilise comme réactif de départ le butane-1,4-diol **A'** et un équivalent de dihydropyrane (DHP) pour conduire au produit **B'**, un acétal de formule brute  $C_9H_{18}O_3$ , en présence d' $AlCl_3$  comme catalyseur. Traditionnellement, on utilise plutôt pour cette transformation une quantité catalytique d'acide de BRÖNSTED comme l'acide para-toluène sulfonique (APTS).

22. Identifier le site de protonation privilégié du DHP par l'APTS puis donner les structures de **A'** et **B'**. Donner la structure de LEWIS de  $AlCl_3$  et en déduire le rôle qu'il peut jouer dans la transformation.

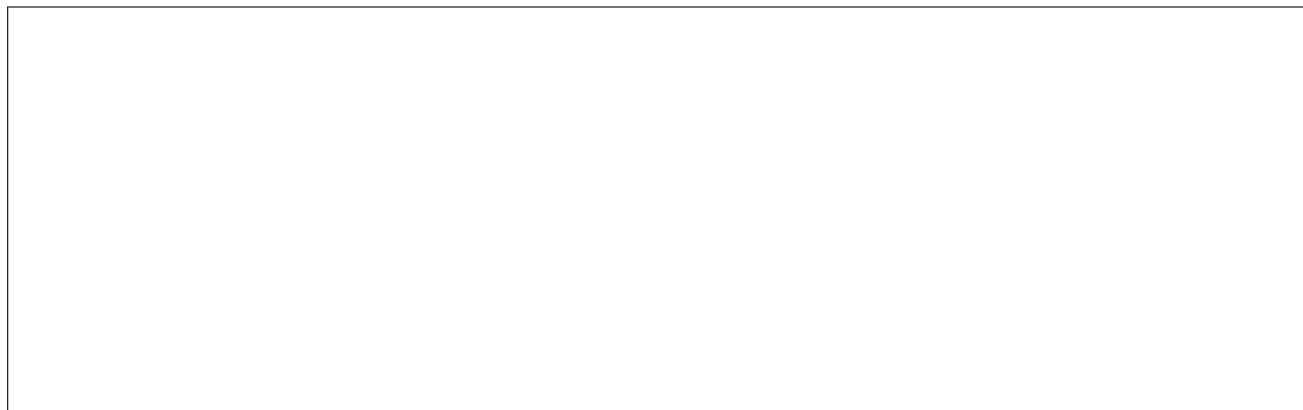


Une oxydation de SWERN est une oxydation ménagée d'un alcool en milieu non aqueux. Cette transformation est utilisée pour obtenir **C'** et **G'**. Après oxydation **C'** réagit avec un réactif de GRIGNARD, ici le bromure de vinylmagnésium, pour donner **D'** après une étape d'hydrolyse. Après réaction avec le chlorure d'éthanoyle, le produit **E'** formé est traité en milieu acide dans l'éthanol pour donner **F'** qui subit à nouveau une oxydation ménagée de SWERN.

23. Donner les structures de **C'** et **D'**.

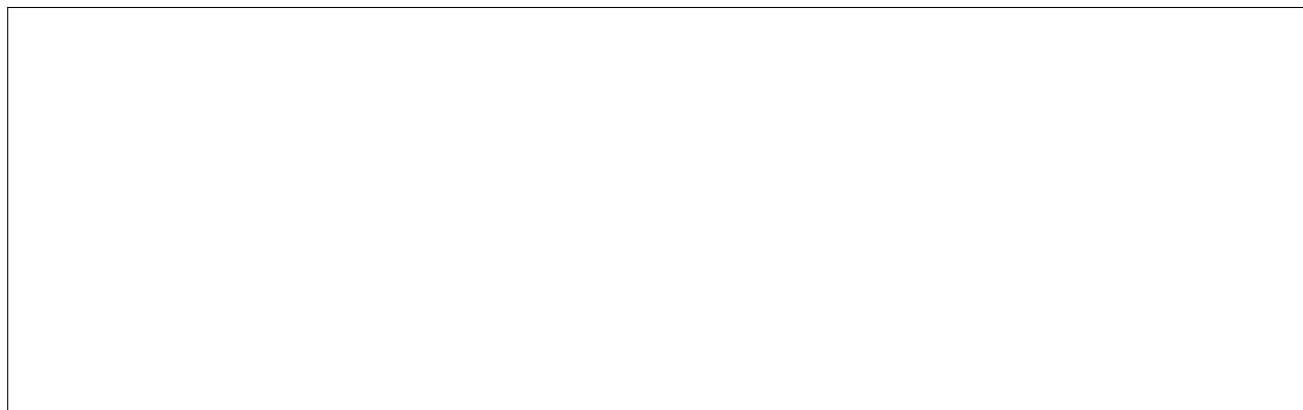


24. Écrire les structures de **E'**, **F'** et **G'**.



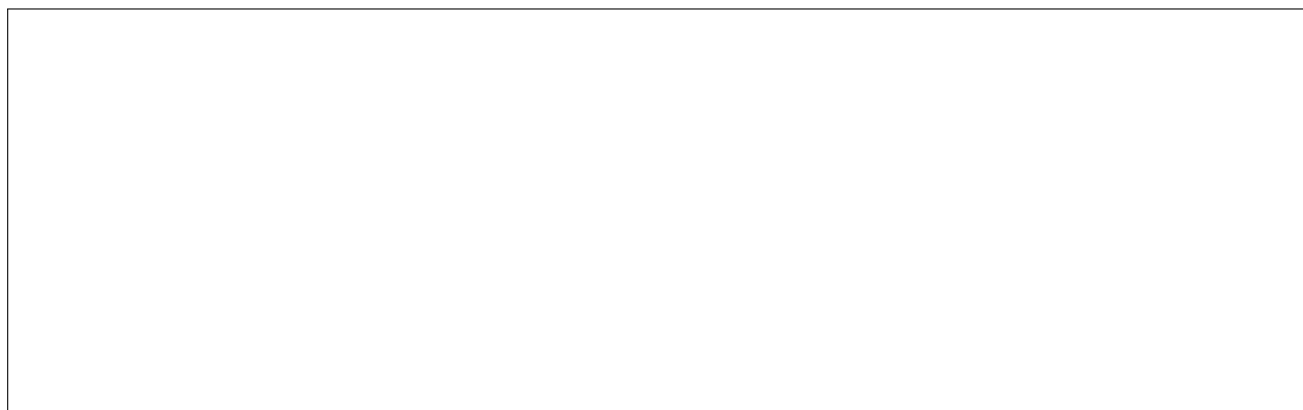
Lors de l'étape suivante, en conditions basiques, l'ester **H'** peut être déprotoné pour former le carbanion le plus stable.

25. Identifier les atomes d'hydrogène les plus acides de **H'** en justifiant la réponse.



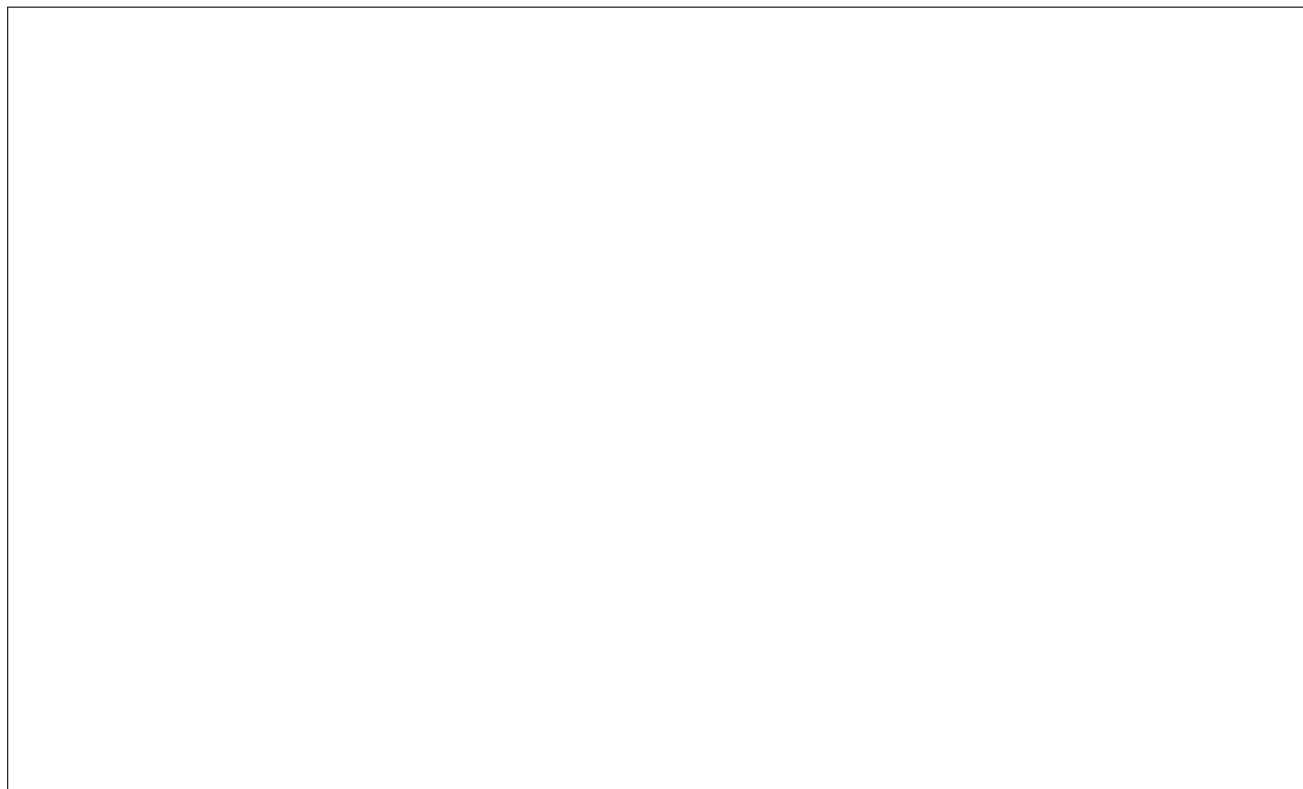
Le nucléophile ainsi formé réagit avec **G'** pour donner **I'**.

26. Représenter **I'** sans tenir compte des stéréochimies relatives. Combien de stéréoisomères peuvent être formés *a priori* ?



**I'** réagit avec le chlorure de mésyle (MsCl de structure  $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{Cl}$ ) dans la triéthylamine (solvant basique). L'intermédiaire ainsi formé n'est pas stable dans les conditions réactionnelles et est directement transformé en **J'**. Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  du produit majoritaire **J'** fait apparaître un nouveau signal vers 7 ppm.

27. Représenter **J'**, proposer un mécanisme pour sa formation à partir de **I'** et justifier la régiosélectivité pour sa formation.



L'étape clé de cette synthèse, qui conduit à la formation du corps de l'acide 3 correspond à la formation de **K'** par une réaction de DIELS-ALDER intramoléculaire. Cette réaction est une cycloaddition dans laquelle un alcène s'additionne à un diène conjugué pour former un dérivé du cyclohexène (Figure 5).

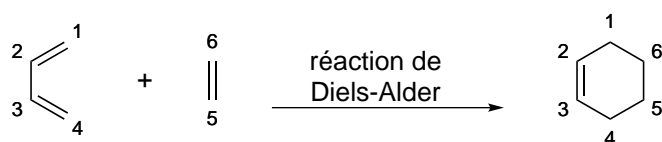


FIGURE 5 – Réaction de DIELS-ALDER.

28. À partir du schéma réactionnel précédent, représenter **K'**.



L'étape suivante correspond à une déprotection sélective de l'alcool par transestérification en catalyse acide. Cette étape est suivie par une oxydation de **L'** en conditions douces à l'aide du réactif de DESS-MARTIN (periodinane de DESS-MARTIN) pour donner **M'**. On observe l'apparition d'une bande IR à  $1705\text{ cm}^{-1}$ .

29. Donner les structures de **L'** et **M'**.

**M'** est ensuite transformé en acide coronafacique (**3**).

30. Quelles conditions expérimentales permettent de réaliser cette transformation ?

La synthèse de la Coronatine (**1**) nécessite deux étapes à partir de l'ester **2** et de l'acide **3**. La première est une étape de couplage peptidique qui nécessite l'activation préalable de la fonction acide et qui conduit à la formation de **N'**.

31. À quelle classe de molécules naturelles l'acide coronamique (**2'**) appartient-il ? Quelle est la fonction la plus nucléophile de la molécule **2** ? Donner la structure de l'amide **N'**.

32. Une dernière étape permet de former la Coronatine (**1**) qui possède une bande IR large à  $3000\text{ cm}^{-1}$ . Donner la structure de **1**.

33. La Coronatine (**1**) se lie aux mêmes récepteurs d'une protéine du jasmin que le jasmonate, induisant des effets délétères sur la plante. L'une des coordinations principales se fait à l'aide de liaisons hydrogènes. Entourer sur la molécule les sites permettant de réaliser de telles liaisons (il est préférable de reproduire la structure de la molécule dans le cadre réponse). Au pH physiologique, quelle est la forme prédominante de la Coronatine (**1**) ? Quelles autres interactions avec la protéine peuvent être envisagées ?

## Annexes

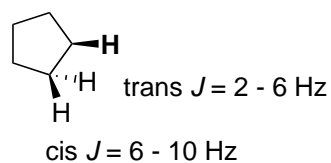
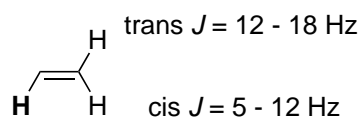
- Table spectroscopique IR :

Liaison	Nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensité
O-H alcool libre	3500 - 3700	F (fine)
O-H alcool lié	3200 - 3400	F (large)
O-H carboxylique	2500 - 3200	F ou m (large)
C-H	2800 - 3100	F ou m
C=O ester	1700 - 1740	F
C=O aldéhyde et cétone	1650 - 1730	F
C=C alcène	1640 - 1680	m

- Déplacements chimiques RMN 1H

H	Déplacement chimique ( $\delta$ )
O-H (alcool)	0,7 - 5,5
CH-OH	3,4 - 3,7
HC=C (alcène)	4,5 - 6,0
OCH <sub>3</sub>	3,3 - 3,7
CCH <sub>3</sub>	0,9 - 1,1
RCH=O (aldéhyde)	9,5 - 10,0

- Couplages  $J_{HH}$



- Electronegativités dans l'échelle de PAULING

Atome	$\chi_P$
H	2,2
Al	1,6

- $pK_A$  à 298 K de couples acide / base

Acide	Base	$pK_A$
TolSO <sub>3</sub> H (APTS)	TolSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-2,8
ROH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	ROH	-2
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O	0
RCOOH	RCOO <sup>-</sup>	4-5
HNEt <sub>3</sub> <sup>+</sup>	NEt <sub>3</sub>	10,75
CH <sub>2</sub> (COOEt) <sub>2</sub>	<sup>-</sup> CH(COOEt) <sub>2</sub>	13
H <sub>2</sub> O	HO <sup>-</sup>	14
ROH	RO <sup>-</sup>	16-17
CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	19-20
CH <sub>3</sub> COOEt	<sup>-</sup> CH <sub>2</sub> COOEt	26
RCH <sub>3</sub>	RCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	40-50

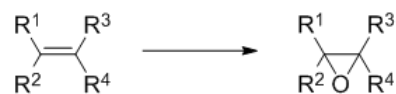
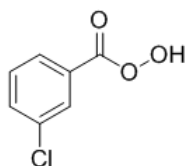


- Oxydation des alcools

Fonction	Alcool primaire	Alcool secondaire
<b>Réactif</b>		
<b>Oxydation de Swern</b> (COCl) <sub>2</sub> /DMSO/NEt <sub>3</sub>		
<b>Oxydation de Dess-Martin</b> 		
<b>Oxydation par l'acide chromique</b> H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> /EtOH/H <sub>2</sub> O		

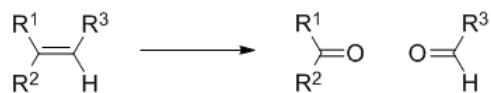
- Oxydation des alcènes

**Oxydation par mCPBA**



**Oxydation de Lemieux Johnson**

NaIO<sub>4</sub> / OsO<sub>4</sub> (catalytique)



**Ozonolyse suivie d'un traitement réducteur**

1/ O<sub>3</sub>  
2/ Me<sub>2</sub>S

