

Sujet George OLAH

Éléments de synthèse du salviasperanol

Les icetaxanes constituent une famille de composés naturels possédant un squelette carboné tricyclique original et sont dotés de propriétés cytotoxiques sur des lignées de cellules tumorales. Dans ce problème, nous allons étudier des éléments de synthèse de l'un d'entre eux, le salviasperanol **1** [Figure 1], isolé en 1995 de la racine de *Salvia Aspera* par B. ESQUIVEL et coauteurs.

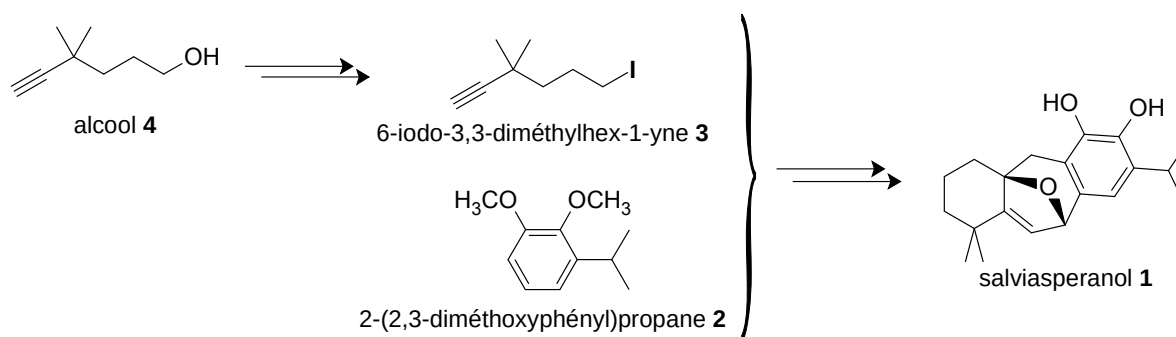


FIGURE 1 – Structures moléculaires du salviasperanol **1** et de ses précurseurs ; le cas échéant, un seul énantiomère du composé est représenté

Cette partie s'appuie sur les travaux de l'équipe de Richmond SARPONG, publiés en 2006 dans la revue américaine *Organic Letters* [*Org. Lett.* **2006**, 8, N°13, p 2883]. L'analyse rétrosynthétique proposée par les auteurs conduit notamment à deux précurseurs, le 2-(2,3-diméthoxyphényl)propane **2** et l'iodoalcyne **3** [Figure 1].

On se reportera au **Document 1** qui rassemble des données acidobasiques (valeurs données à $T = 298\text{ K}$). R_1 est un groupe alkyle. R est soit un groupe alkyle soit un atome d'hydrogène (dans le cas des amines, des monoesters, des aldéhydes et des alcynes terminaux). On note K_e la constante d'autoprotolyse (le « produit ionique ») de l'eau et on prendra $pK_e = 14$ dans les conditions de travail.

Document 1 – Estimation des valeurs des pK_A de couples acidobasiques

Couple	pK_A
Acide carboxylique / ion carboxylate	4 – 5
Ion pyridinium / pyridine	5
Ammonium $R_1R_2R_3NH^+$ / amine aliphatique $R_1R_2R_3N$	9 – 11
β -dicétone (dialdéhyde) $RC(=O)-CH_2-C(=O)R$ / anion $RC(=O)-CH-C(=O)R^-$	8 – 10
HCN/CN^-	9,2
$HCO_3^-(aq)/CO_3^{2-}(aq)$	10.6
Phénol $ArO-H$ / phénolate ArO^-	8 – 10
Éthanethiol $EtS-H$ / éthanethiolate EtS^-	10.6
β -cétoester ou β -diester $XC(=O)-CH_2-COOR$ / anion $(XC(=O)-CH-COOR)^-$ ($X = R$ ou OR)	12 – 15
Alcool ROH / alcoolate RO^-	16 – 20
Cétone ou aldéhyde $RC(=O)-CH_2R$ / anion $(RC(=O)-CHR)^-$	20
Ester RCH_2-COOR_1 / anion $(RCH-COOR_1)^-$	25
$R-C\equiv C-H$ / $R-C\equiv C^-$	25
$H_2(g), Na^+$ / NaH	> 35
Amine secondaire R_2NH / amidure R_2N^-	30 – 35
$BuH(g), Li^+$ / $BuLi$	> 45
RH, Mg^{2+}, Br^- / $RMgX$	> 45

Précisions

- Les quatre sections de ce problème sont indépendantes ; on pourra utiliser les résultats de certaines questions non résolues, le cas échéant, pour avancer dans le problème.
- « Écrire un mécanisme réactionnel » signifie **faire apparaître l'enchaînement des actes élémentaires** conduisant des réactants aux produits. Pour chaque acte élémentaire, les transferts d'électrons inter ou intramoléculaires sont traduits par des **flèches courbes**. **Tous les doublets d'électrons figurant sur les sites réactionnels doivent apparaître** sur les schémas ainsi que les lacunes électroniques.

1 Mise en jambes : élaboration du précurseur iodé 3

Intéressons-nous dans un premier temps à l'élaboration du précurseur iodé **3**, dont la synthèse est décrite dans les documents annexes de la publication de R. SARPONG à partir de l'alcool correspondant **4** [Figure 1, page 1].

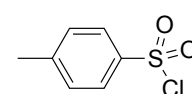
1. Expliquer pourquoi l'action d'une solution d'iodure de sodium (dans la propanone, là où il est soluble tout comme l'alcool **4**) ne permet pas la transformation de l'alcool **4** en composé iodé **3**.

Les auteurs proposent la séquence suivante, en deux étapes :

- étape a) : action du chlorure de méthanesulfonyle $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{Cl}$ (encore appelé chlorure de mésyle et noté Ms-Cl) sur l'alcool **4**, en solution dans le dichlorométhane et en présence d'un équivalent molaire et demi de triéthylamine NEt_3 , conduisant à la formation d'un mésylate **5** ;
 - étape b) : action sur le produit obtenu d'une solution d'iodure de sodium dans la propanone.
2. Ajuster l'équation de la réaction de passage de l'alcool **4** – noté RCH_2OH – au mésylate **5** – noté RCH_2OMs – dans les conditions indiquées (étape a) du protocole).

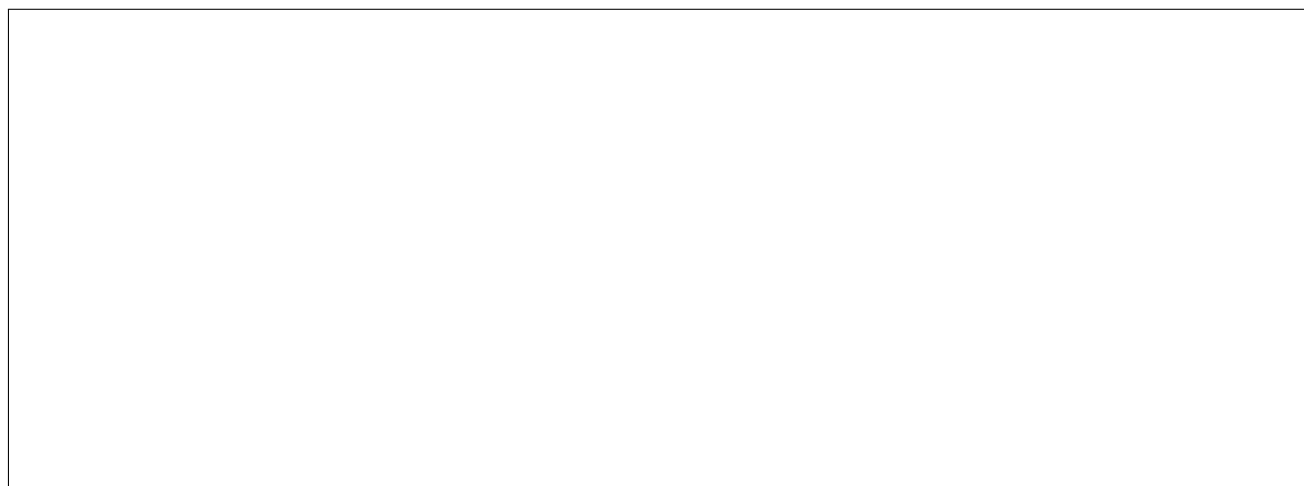
3. En détaillant avec soin le raisonnement, proposer un mécanisme pour l'étape b) de ce protocole. Expliquer pourquoi la formation du composé iodé **3** est rendue possible par le passage de l'alcool **4** au mésylate **5**.

Plutôt que le chlorure de méthanesulfonyle, les auteurs auraient pu choisir le chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle (chlorure de l'acide *para*-toluènesulfonyle, encore appelé chlorure de tosyle et noté couramment TsCl, voir ci-contre). Dans ce cas, le mécanisme de la réaction aurait été analogue à celui de l'acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle (conduisant à un ester).



chlorure de tosyle

4. Par analogie avec le mécanisme de l'acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle en présence de triéthylamine, proposer un mécanisme pour la réaction entre l'alcool RCH_2OH et le chlorure de tosylo en présence de triéthylamine, conduisant au tosylate RCH_2OTs .



En ce qui concerne la formation du mésylate **6**, **en présence de triéthylamine**, le mécanisme privilégié est totalement différent, du fait de l'acidité marquée de la molécule de chlorure de méthanesulfonyle [KING et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1743–1749] – le pK_A du couple $[H_3CSO_2Cl/(H_2CSO_2Cl)^-]$ est voisin de 6,7. Il se compose schématiquement de quatre étapes détaillées partiellement sur la Figure 2 (l'alcool est ici noté ROH).

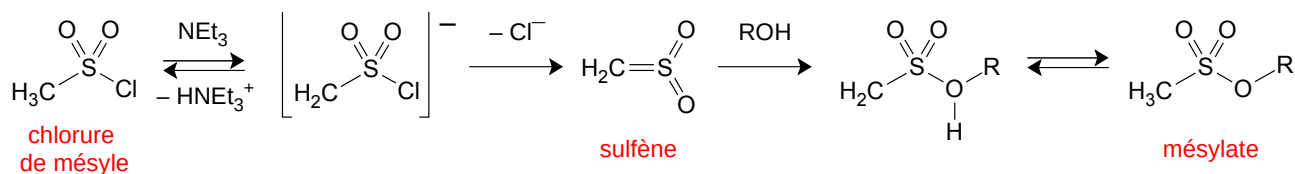
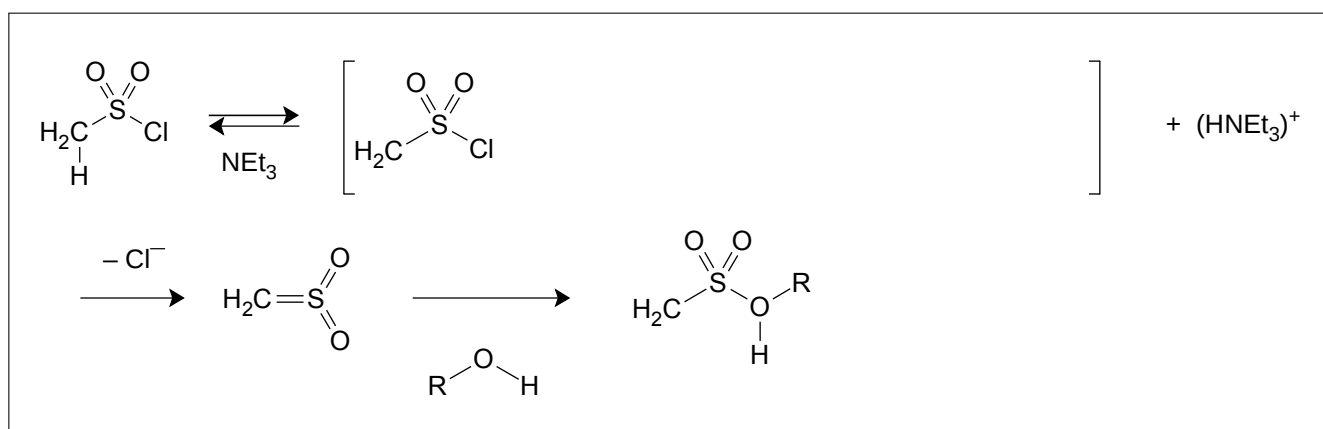


FIGURE 2 – Principe du mécanisme de formation d'un mésylate

Ce sont, dans l'ordre :

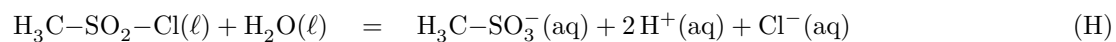
- la déprotonation du chlorure de mésyle par la triéthylamine (réaction acide-base) ;
- sur la base conjuguée du chlorure de mésyle, l'élimination d'un ion chlorure et formation d'un **sulfène**, intermédiaire très réactif mais parfaitement caractérisé ;
- l'addition de l'alcool sur le sulfène ;
- une réaction acidobasique conduisant au mésylate.

5. Sur la figure dans le cadre-réponse ci-dessous, compléter la représentation du mécanisme de la mésylation en indiquant les formules mésomères des différents intermédiaires réactionnels, les flèches courbes schématisant les déplacements des doublets d'électrons. On fera figurer sur chaque schéma de LEWIS l'ensemble des doublets et lacunes électroniques, ainsi que les charges formelles des différents atomes, le cas échéant. On ne détaillera pas les transferts de doublets dans la quatrième étape (la réaction acidobasique finale).



2 Un peu de cinétique chimique, pour changer...

La réactivité du chlorure de méthanesulfonyle a été étudiée méthodiquement par J. F. KING et coll. [KING et coll., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1743–1749]. De cette publication sont extraits quelques résultats obtenus dans le cas de l'hydrolyse du chlorure de mésyle en phase aqueuse, transformation modélisée par la réaction d'équation (H) :

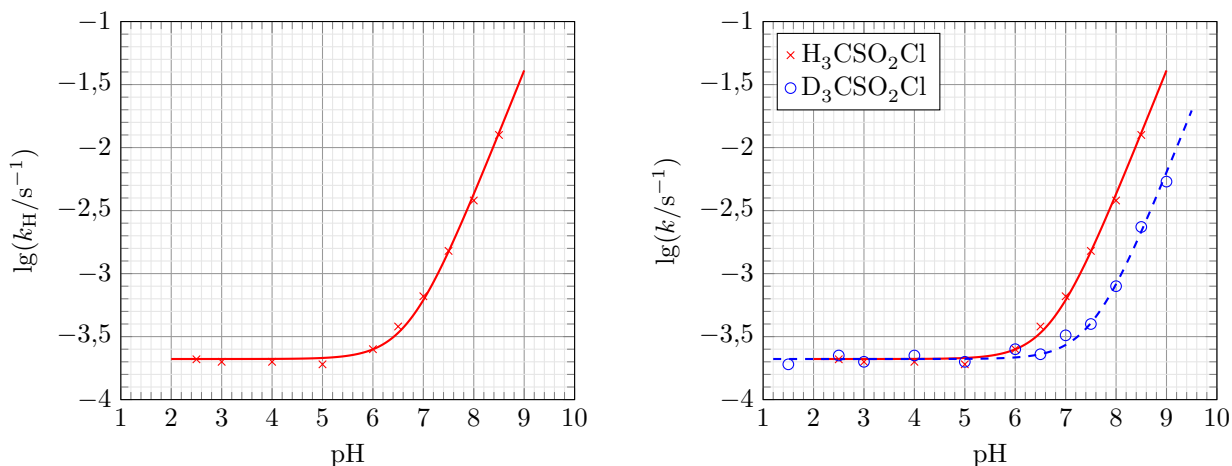


l'acide méthanesulfonique $\text{H}_3\text{C-SO}_2\text{-OH}$ se comportant en acide fort en solution aqueuse. Ces résultats sont rassemblés dans le **Document 2** page suivante.

Document 2 – Hydrolyse du chlorure de mésyle, d'après King *et al.*

- a) En solution tamponnée, l'hydrolyse du chlorure de mésyle est d'ordre **un** par rapport au chlorure de mésyle :
 $v = -d[\text{MsCl}]/dt = k_{\text{H}} \times [\text{MsCl}]$;
- b) En solution tamponnée, la constante de vitesse k_{H} de la réaction d'hydrolyse du chlorure de mésyle varie avec le pH du milieu réactionnel comme indiqué sur la figure ci-après, diagramme de gauche. L'analyse numérique de la courbe conduit à l'expression suivante de la constante de vitesse de disparition du chlorure de mésyle :

$$k_{\text{H}} = k_{\text{w}} + k_{\text{OH,H}} \times [\text{HO}^-] \quad (1)$$



Données cinétiques ($\lg x$ représente le logarithme décimal de x ; le nombre k/s^{-1} donne la valeur de k dans l'unité s^{-1}) :

- à gauche, variation logarithmique (base 10) de la constante de vitesse k_{H} d'hydrolyse de $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$;
 - à droite, variation logarithmique (base 10) des constantes de vitesse d'hydrolyse de $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$ et de $\text{D}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, respectivement k_{H} et k_{D} .
- c) Si l'on compare – dans les mêmes conditions expérimentales – les constantes de vitesse de la réaction d'hydrolyse du chlorure de mésyle et de son **isotopomère**^a $\text{D}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, on obtient les résultats de la figure ci-dessus, diagramme de droite. Ces résultats sont compatibles avec l'expression suivante de la constante de vitesse de disparition du chlorure de mésyle tridéutéré : $k_{\text{D}} = k_{\text{w}} + k_{\text{OH,D}} \times [\text{HO}^-]$, avec $k_{\text{OH,H}} = 6,6 k_{\text{OH,D}}$, ce qui traduit ce que les spécialistes appellent « un effet isotopique primaire » sur la vitesse de la réaction.
- d) Lorsque l'hydrolyse est réalisée en milieu acide, $\text{D}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$ ne conduit qu'à l'ion D_3CSO_3^- , sans qu'il ne se forme d'autre isotopomère de l'ion, comme par exemple $\text{HD}_2\text{CSO}_3^-$.
- e) Lorsque $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$ est « hydrolysé » dans D_2O en présence de concentrations en DO^- supérieures à $3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, on ne détecte que l'isotopomère $\text{H}_2\text{DCSO}_3^-$ dans les produits obtenus.

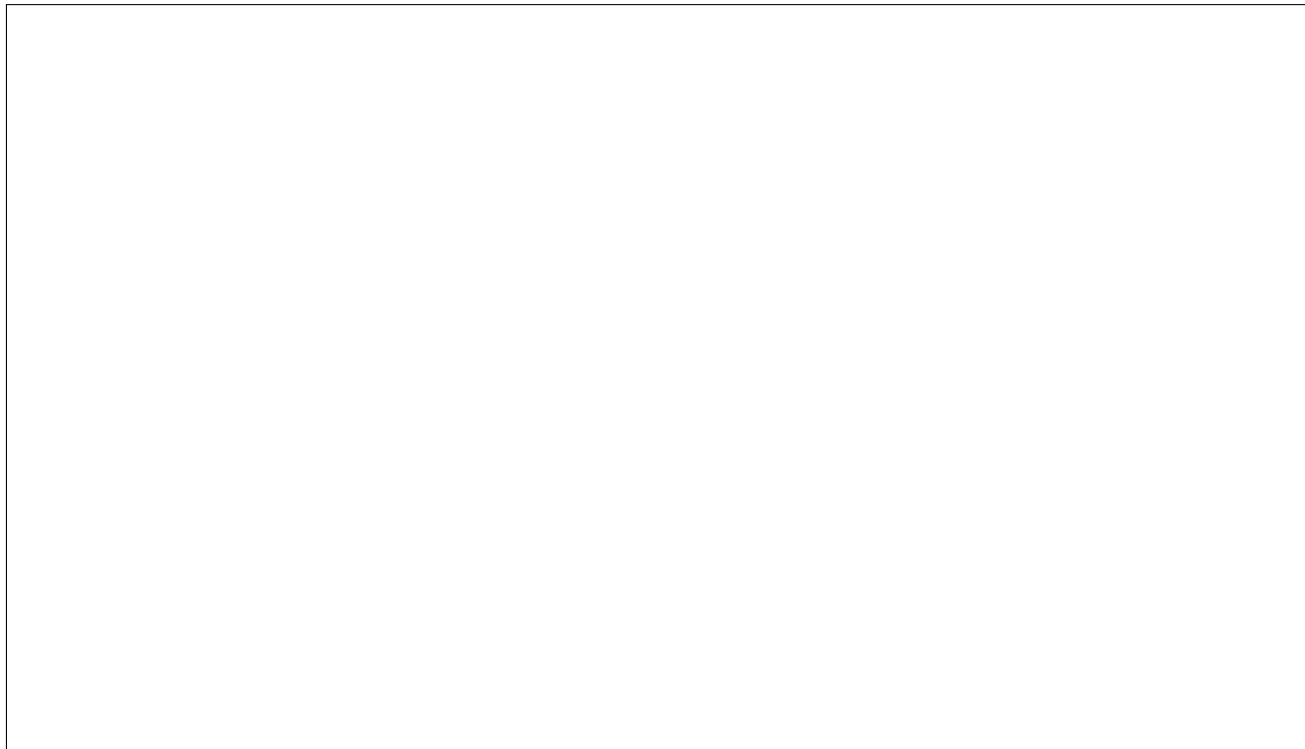
L'ensemble de ces résultats (et bien d'autres non détaillés ici) permet de proposer, pour l'hydrolyse de MsCl en milieu aqueux, un modèle où sont opérants, selon la valeur du pH du milieu, deux mécanismes :

- une addition suivie d'élimination et d'une réaction acidobasique rapide, comme dans le cas de la réaction d'un alcool sur du chlorure de tosyle TsCl – mécanisme (M1) ;
- une élimination *via* le sulfène suivie d'addition et d'une réaction acidobasique, analogue à celui présenté sur la figure 2 – mécanisme (M2).

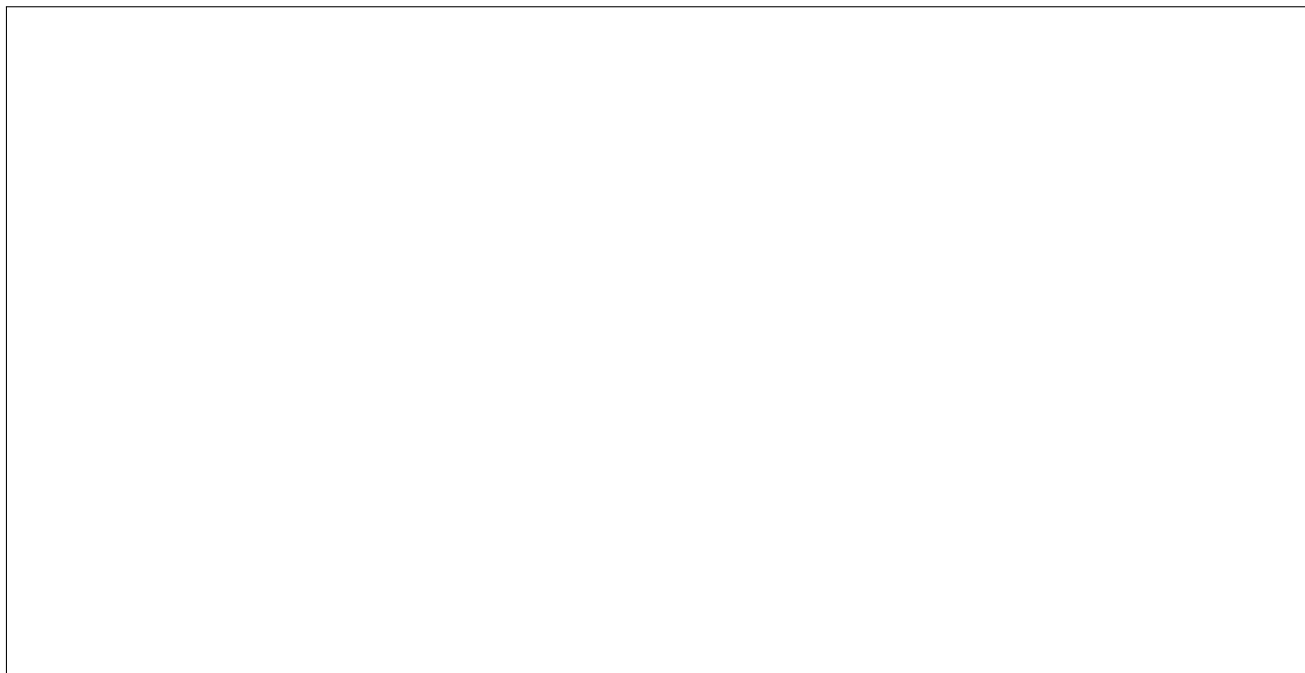
Selon la valeur du pH du milieu, l'un des deux mécanismes est prépondérant et, en milieu approximativement neutre, les deux mécanismes sont simultanément opérants.

^a. Un isotopomère d'une molécule donnée diffère de celle-ci par le remplacement d'un isotope d'un élément par un autre isotope du même élément. Ainsi, $\text{D}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$, où D représente l'isotope ^2H de l'hydrogène, aussi appelé deutérium, est un isotopomère de $(^1\text{H})_3\text{CSO}_2\text{Cl}$ noté plus simplement $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$.

6. Vérifier que l'équation (1) est compatible avec le diagramme de la figure de gauche du **Document 2** et donner les valeurs approchées (**deux chiffres significatifs**) des constantes k_w et $k_{\text{OH,H}}$.



7. Schématiser les deux mécanismes proposés. On n'écrira qu'une seule formule mésomère des éventuels intermédiaires réactionnels, si plusieurs schémas de LEWIS sont envisageables.



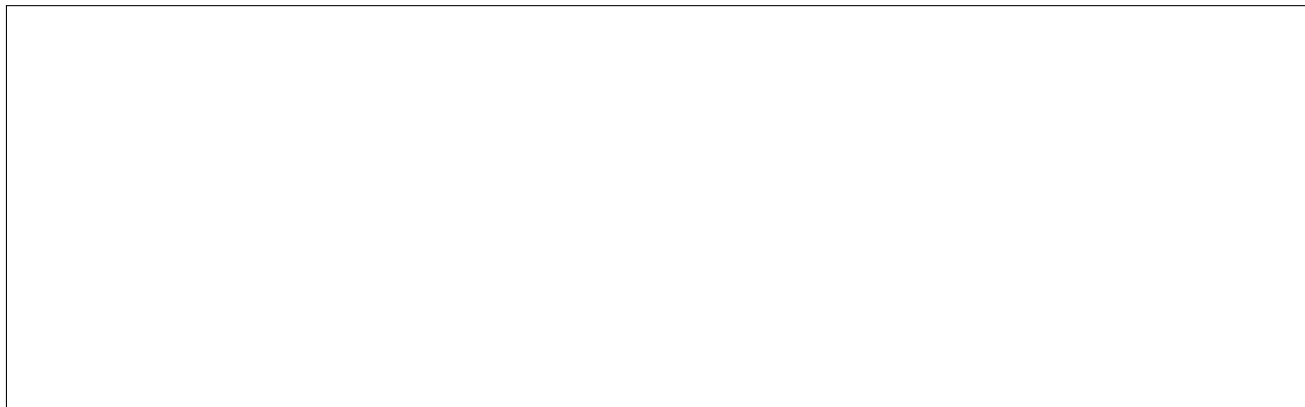
8. En exploitant notamment les informations fournies aux points d) et e) et en détaillant le raisonnement, indiquer quel est le mécanisme opérant majoritairement en milieu acide d'une part, en milieu basique d'autre part.

Des résultats expérimentaux suggèrent que l'étape cinétiquement déterminante dans le cas de l'hydrolyse de MsCl en milieu acide est l'addition nucléophile.

9. En exploitant les résultats expérimentaux, expliquer pourquoi l'étape cinétiquement déterminante dans le mécanisme (M2) d'hydrolyse de MsCl en milieu basique est nécessairement la première.

10. Retrouver alors l'expression de la constante k_H donnée dans l'équation (1), **Document 2**. Déterminer la valeur du pH pour lequel les deux mécanismes se déroulent à la même vitesse.

11. Expliquer quelle peut être l'origine de l'existence de l'effet isotopique primaire dans le cas du mécanisme (M2) et pourquoi il n'est pas observé dans le cas du mécanisme (M1).



3 Suite de la synthèse : élaboration du précurseur 2

Examinons maintenant la préparation du précurseur **2**. La première étape, décrite dans un article de G. MAJETICH et coll. [*Synth. Comm.* **1993**, *23*, p 2331], consiste à obtenir l'alcool **6** dont la structure moléculaire est indiquée Figure 3. L'un des réactifs est la propanone.

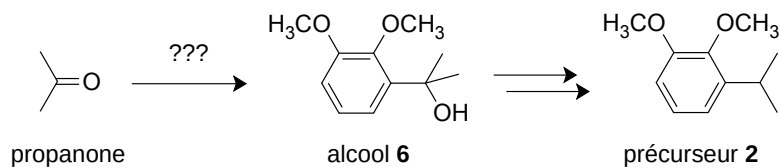


FIGURE 3 – Synthèse du précurseur **2**

12. Proposer un réactif **7** permettant de transformer la propanone en alcool **6**. Détailler le mécanisme schématisé de la réaction entre la propanone et la molécule **7**.

13. Le réactif **7** est lui-même obtenu à partir d'un précurseur **8**. Décrire les conditions permettant le passage du composé **8** au réactif **7** et préciser les précautions à respecter pour obtenir le meilleur rendement possible dans cette transformation.

14. Le passage de l'alcool **6** au précurseur **2** se déroule en deux étapes : formation d'un alcène **9** par action d'une solution éthanolique d'acide phosphorique H_3PO_4 puis addition mole à mole du dihydrogène sur l'alcène **9** en présence d'un catalyseur. Donner la structure moléculaire de l'alcène **9** et, en détaillant l'argumentation, proposer un mécanisme pour son obtention, en explicitant le rôle de l'acide phosphorique.

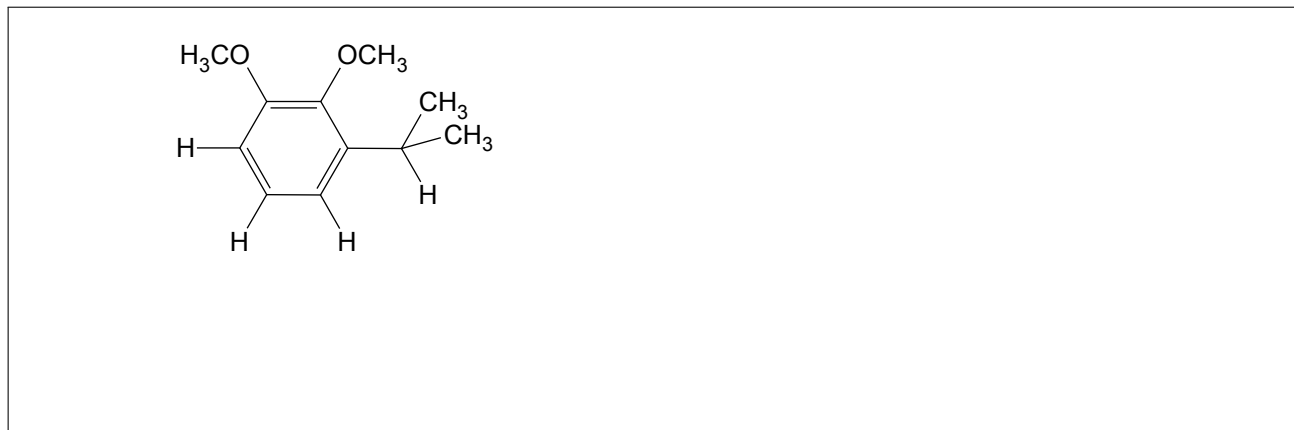
☞ REMARQUE : en pratique, les auteurs réalisent les deux étapes en une seule opération, en dissolvant l'alcool **6** dans une solution éthanolique d'acide phosphorique et en soumettant le milieu ainsi constitué à l'action du dihydrogène, en présence de palladium déposé sur du carbone. Ils indiquent que la présence de l'acide est absolument nécessaire pour la réussite de l'opération, ce qui valide le passage par le composé **9**.

15. Les auteurs indiquent dans leur publication que la mise en contact du réactif **7** avec le 2-bromopropane, à température ambiante, ne conduit pas à la formation du précurseur **2**. En revanche, un dégagement gazeux est observé et, du milieu réactionnel, on n'isole que du 1,2-diméthoxybenzène. Proposer une interprétation en indiquant la nature de la transformation subie par le 2-bromopropane.

Le spectre de RMN du proton (enregistré en solution dans CDCl_3 , 250 MHz) de la molécule **2** est décrit ci-après (déplacement chimique δ , constantes de couplage) ; le déplacement chimique des protons est donné en ppm, avec pour référence les protons des atomes d'hydrogène du TMS ($\delta = 0$ ppm) ; les notations sont les suivantes : **s** pour singulet, **d** pour doublet, **t** pour triplet, **hept** pour heptuplet, **dd** pour doublet de doublets.

1,24 (d,6H, $J = 7$ Hz) ; 3,36 (hept,1H, $J = 7$ Hz) ; 3,84 (s,3H) ; 3,90 (s,3H) ; 6,78 (dd,1H, $J = 8 ; 2$ Hz), 6,87 (dd,1H, $J = 8 ; 2$ Hz) ; 7,07 (t,1H, $J = 8$ Hz).

16. Sur la structure dessinée dans le cadre réponse, attribuer au mieux les signaux aux protons des atomes d'hydrogène qui en sont responsables et expliquer leur multiplicité. On se reportera aux données tabulées (valeurs de déplacements chimiques et de constantes de couplage) fournies en fin de cette partie.



4 Suite et fin de la synthèse

Le composé **2** est transformé en la cétone **10** [figure 4] par une séquence réactionnelle en six étapes qui n'est pas étudiée. Le rendement global en est de 42 % par rapport au composé **2**.

La suite de la synthèse consiste en l'élaboration du squelette carboné tricyclique du salviasperanol. Pour ce faire, les auteurs envisagent la stratégie partiellement détaillée sur la Figure 4. En effet, des études préliminaires avaient montré que le traitement d'un analogue simplifié du composé **11** par du trichlorure de gallium, suivi d'une hydrolyse, conduit par une transformation complexe à la formation du système tricyclique souhaité.

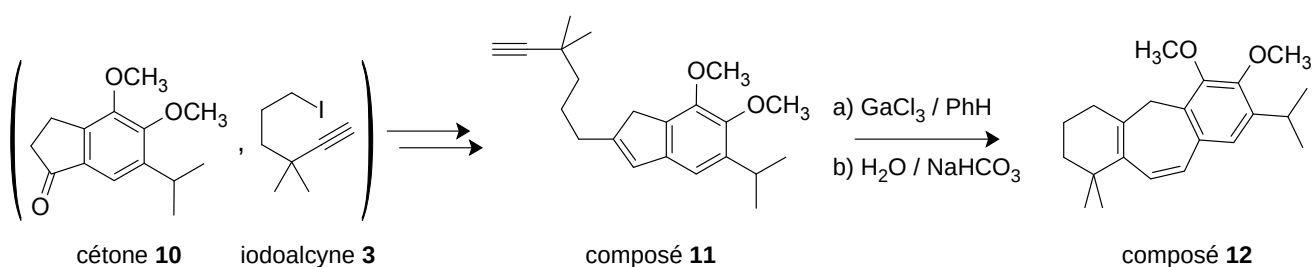


FIGURE 4 – Élaboration du squelette carboné tricyclique

Dans un premier temps, il convient, à partir de la cétone **10** et de l'iodoalcyne **3**, de formules moléculaires respectives $C_{14}H_{18}O_3$ et $C_8H_{13}I$, de préparer un composé qui possède le squelette carboné de la molécule **11**. Pour cela, les auteurs ont, dans un premier temps, tenté de – tout simplement – réaliser l'alkylation de la cétone **10** par l'iodoalcyne **3** à l'aide d'une base comme agent de couplage, pour conduire à la cétone **13** [Figure 5, page suivante].

17. On propose trois couples (base/solvant) : (KOH/ H_2O), (BuLi / THF), (LiTMP / THF) [figure 5 page suivante ; LiTMP possède les mêmes propriétés que le diisopropylamidure de lithium (LDA)]. Indiquer, en détaillant le raisonnement, pourquoi les auteurs ont choisi la combinaison (LiTMP / THF) et expliquer pourquoi les autres combinaisons sont à exclure.

18. Représenter la structure de l'espèce **10a** obtenue par réaction entre la base LiTMP et la cétone **10** (un équivalent molaire de base, à basse température). Les auteurs indiquent alors qu'après addition d'un équivalent molaire de l'iodoalcyne **3**, la transformation conduit bien à la cétone souhaitée **13**, mais aussi à une cétone parasite **13a** de formule moléculaire $C_{30}H_{42}O_3$. Proposer une interprétation de ce résultat en détaillant la structure moléculaire de la cétone **13a** et son mécanisme de formation à partir de **10a**.

Pour contourner la difficulté précédente, les auteurs proposent la séquence décrite Figure 5.

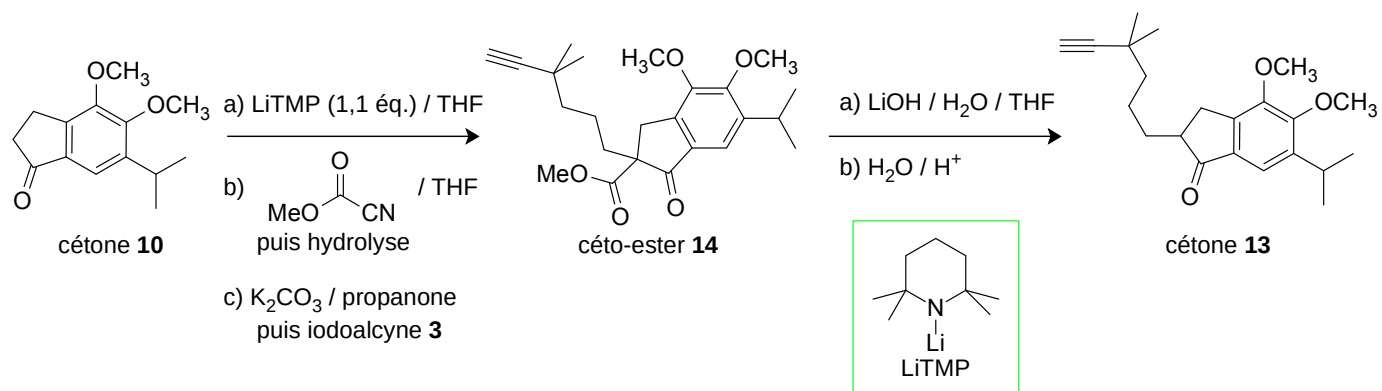
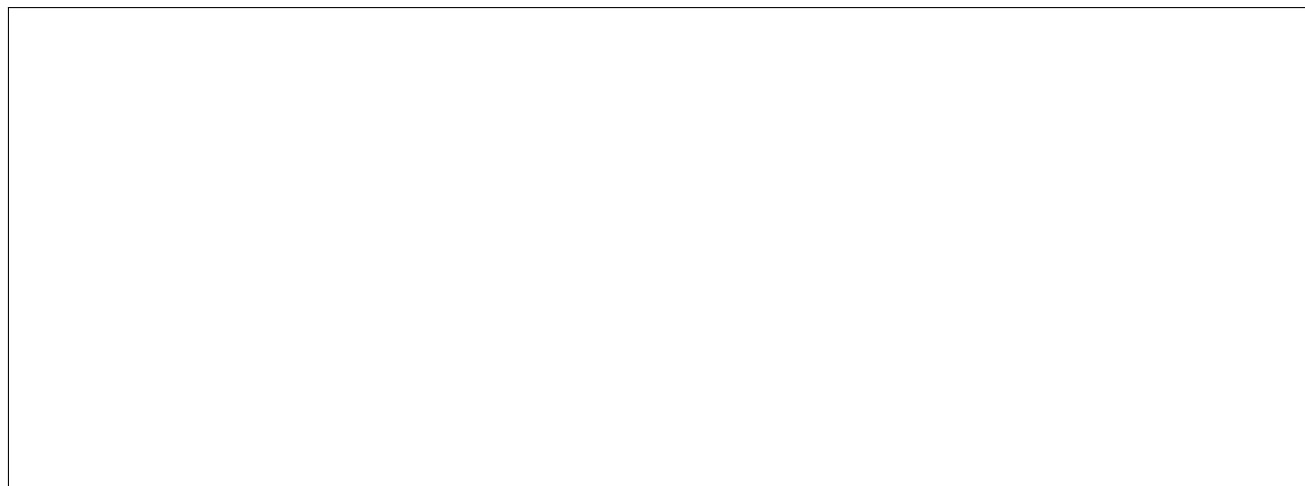


FIGURE 5 – Élaboration de la cétone **13**

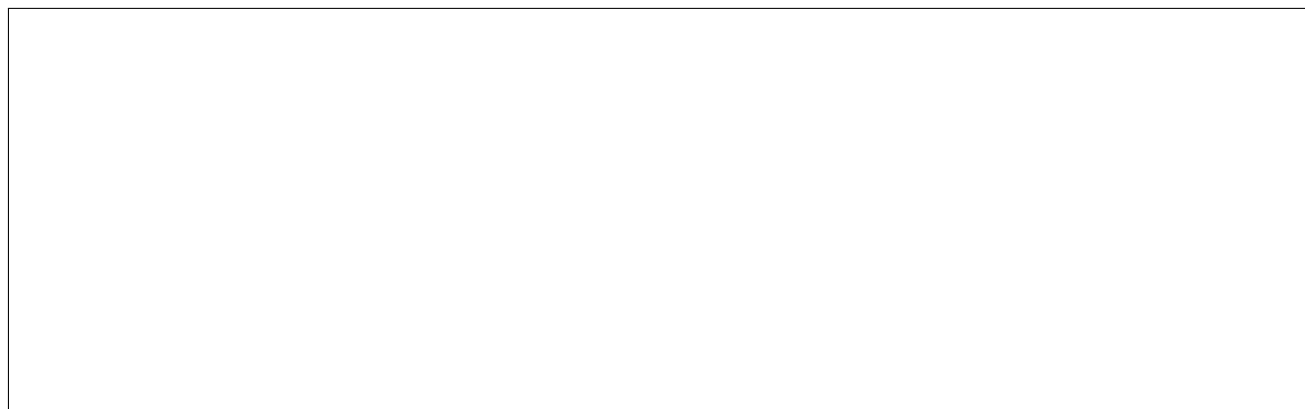
L'action du cyanométhanoate de méthyle $\text{N}\equiv\text{C}-\text{COOMe}$ sur l'espèce **10a** – obtenue par traitement de la cétone **10** par 1,1 équivalent molaire de LiTMP – conduit après hydrolyse à un β -cétioester.

19. Proposer un mécanisme pour la réaction entre l'espèce **10a** – obtenue par traitement de la cétone **10** par 1,1 équivalent molaire de LiTMP – et le cyanométhanoate de méthyle $\text{N}\equiv\text{C}-\text{COOMe}$, conduisant, après hydrolyse, au β -cétioester **10b** dont la structure sera donnée. Expliquer pourquoi il se forme le β -cétioester et pas l'espèce où le groupe $\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ serait remplacé par le groupe $\text{C}(=\text{O})\text{CN}$.



La saponification du β -cétioester **14** conduit, après acidification et décarboxylation *in situ*, à la cétone **13**.

20. Expliquer en quoi la stratégie de synthèse adoptée pour conduire à la cétone **13** permet bien d'obtenir ce produit, sans qu'il ne se forme la cétone parasite **13a**.



La réduction du groupe carbonyle de la cétone **13** conduit à un alcool **15** qui, traité par l'anhydride de l'acide méthanesulfonique, en présence de trois équivalents de triéthylamine, conduit au composé **11** [Figure 6] *via* un mésylate d'alkyle **16**. Dans l'étape de formation de ce dernier, l'anhydride de l'acide méthanesulfonique joue exactement le même rôle que le chlorure de méthanesulfonyle.

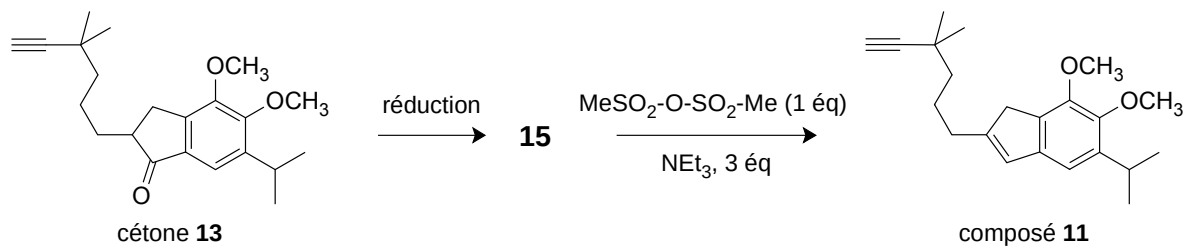


FIGURE 6 – Élaboration du composé **11**

21. Proposer un couple (réactif / solvant) permettant la réduction de la cétone **13** et identifier le composé **15**, puis détailler le principe du passage de **15** à **12** en donnant le mécanisme de la formation de ce dernier à partir du mésylate **16** dont la structure sera explicitée.

La fin de la synthèse est résumée sur la Figure 7 page suivante. La cyclisation de **11** en **12** suit un mécanisme très complexe et n'est pas détaillée.

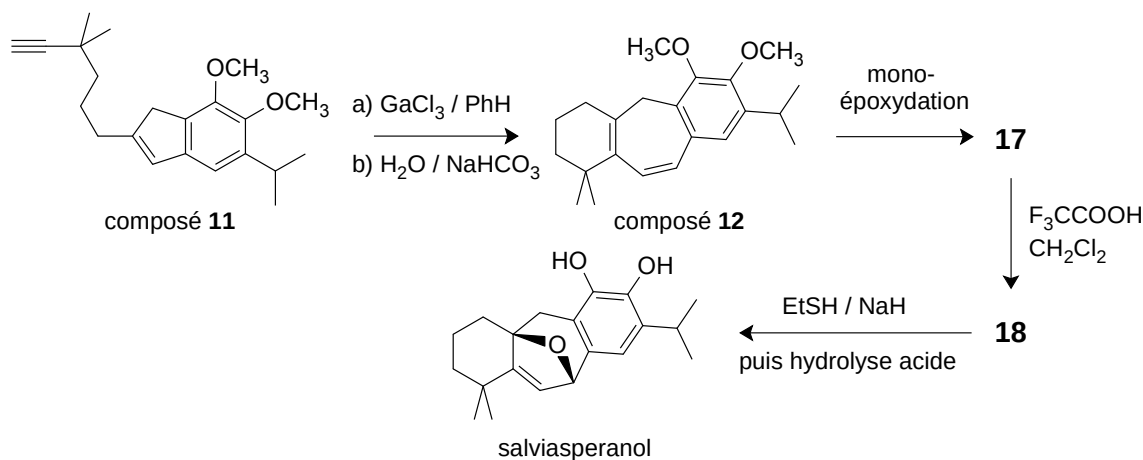
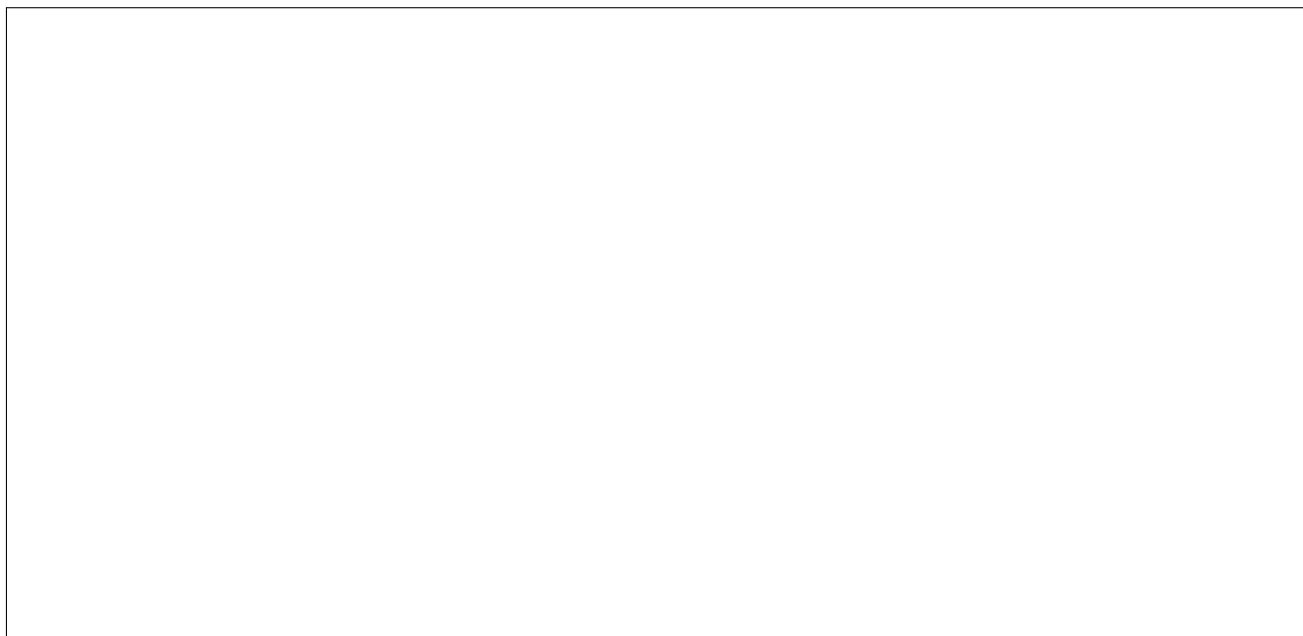


FIGURE 7 – Achèvement de la synthèse

Une monoépoxydation totalement régiosélective de l'espèce **12** conduit à la formation de l'époxyde **17** dont le spectre de RMN, enregistré en solution dans CDCl_3 à la fréquence de 400 MHz, ne fait apparaître que trois signaux au delà de 4 ppm :

- un singulet d'intégration 1H à $\delta = 6,82$ ppm ;
- un premier doublet d'intégration 1H à $\delta = 6,53$ ppm, $J = 11,6$ Hz ;
- un second doublet d'intégration 1H à $\delta = 6,20$ ppm, $J = 11,6$ Hz.

22. Déduire des données spectroscopiques la structure du monoépoxyde **17** obtenu. Montrer qu'il est obtenu sous forme d'un mélange de stéréo-isomères dont on indiquera la nature et les proportions relatives.

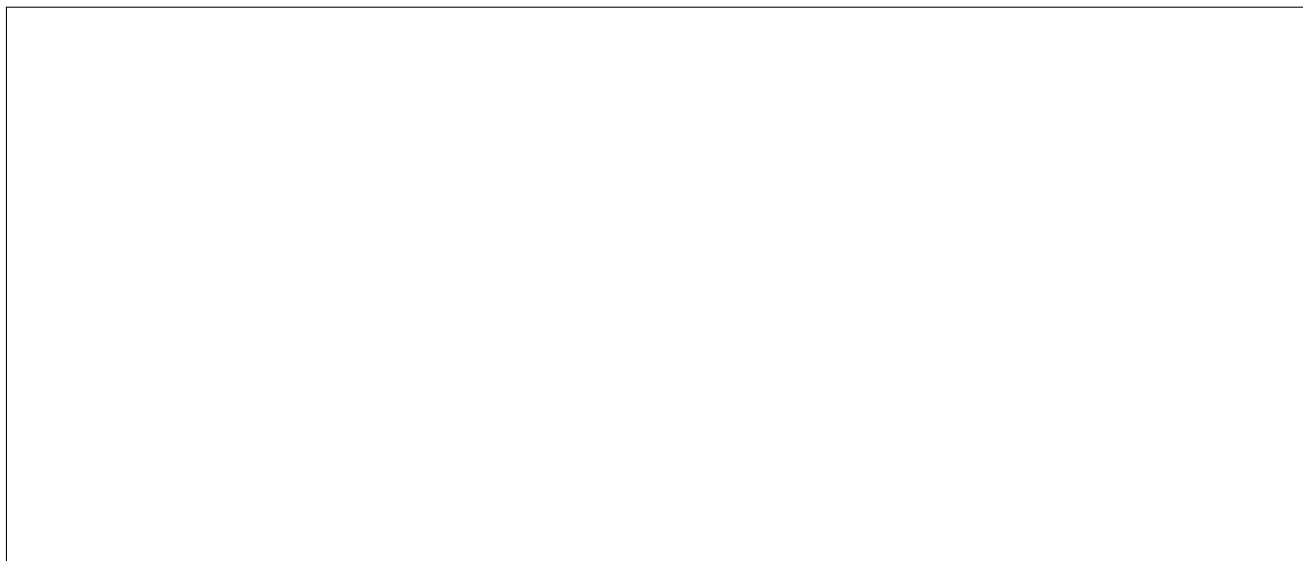


L'époxyde **17** est dissous dans du dichlorométhane anhydre ; à la solution ainsi obtenue, de l'acide trifluoroéthanique pur (noté TfOH et qui se comporte en acide fort dans les conditions utilisées) est ajouté goutte et goutte et il se forme le composé **18** qui possède la structure polycyclique du salviasperanol et dont le spectre de RMN, enregistré dans les mêmes conditions que précédemment, ne fait apparaître que trois signaux au delà de 4 ppm :

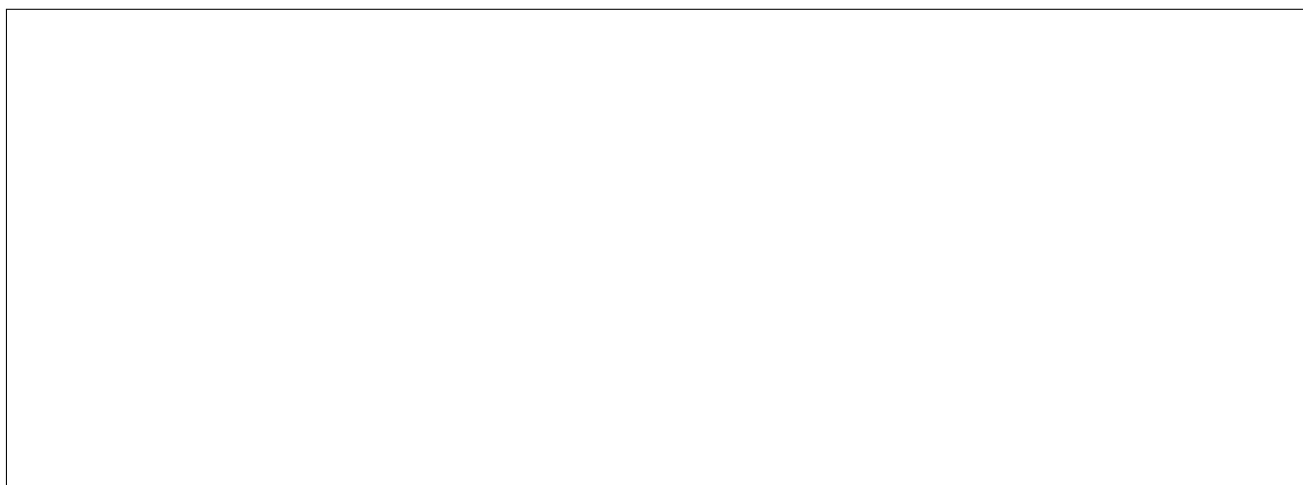
- un singulet d'intégration 1H à $\delta = 6,62$ ppm ;
- un premier doublet d'intégration 1H à $\delta = 6,04$ ppm, $J = 1,5$ Hz ;
- un second doublet d'intégration 1H à $\delta = 5,10$ ppm, $J = 1,5$ Hz.

Les auteurs signalent qu'à chaque goutte d'acide trifluoroéthanique ajoutée à la solution de l'époxyde **17**, une coloration orange de la solution apparaît puis disparaît.

23. Donner la structure de l'espèce **18**, attribuer les signaux indiqués en RMN aux protons des atomes d'hydrogène qui en sont responsables.



24. Proposer un mécanisme pour la formation de l'espèce **18**, en suggérant une structure moléculaire pour l'espèce **18a** responsable de la coloration orange fugace signalée par les auteurs.



Pour obtenir le salviasperanol, il n'y a plus qu'à régénérer les groupes OH du cycle aromatique. Pour ce faire, les auteurs mélangent, en solution dans un solvant non acide, le composé **18** avec de l'éthanethiol Et-SH et de l'hydruure de sodium. Après chauffage pendant 8h30 à 150 °C, le milieu est traité par de l'acide chlorhydrique molaire et le salviasperanol est enfin isolé.

25. Proposer un mécanisme pour cette transformation et justifier le choix de l'éthanethiol au lieu de l'éthanol comme réactif de coupure.

