
Problème Paterson

SOMMAIRE

| | | |
|---|--|----|
| I | Éléments de synthèse de la swinholide A | 2 |
| 1 | Mise en jambes : élaboration du premier précurseur (1) | 4 |
| 2 | Élaboration du fragment (32C)–(23C) du synthon X | 5 |
| 3 | Suite de l'élaboration du synthon X | 9 |
| 4 | Éléments de synthèse du synthon Y | 14 |

Première partie

Éléments de synthèse de la swinholide A

Isolée en 1985 par CARMELY et KASHMAN d'une éponge marine, la swinholide A fait partie de la famille des macrodiolides et possède une activité cytotoxique et antifongique. Sa structure particulièrement complexe [la molécule est représentée figure 1 et possède 34 centres stéréogènes] a fait l'objet d'une première détermination erronée et a été rectifiée en 1989 par KITAGAWA et collaborateurs. Ces derniers ont d'ailleurs montré que l'activité biologique de la swinholide A (et d'autres molécules apparentées) était conditionnée par la présence du macrocycle bis-lactonique à 44 chaînons.

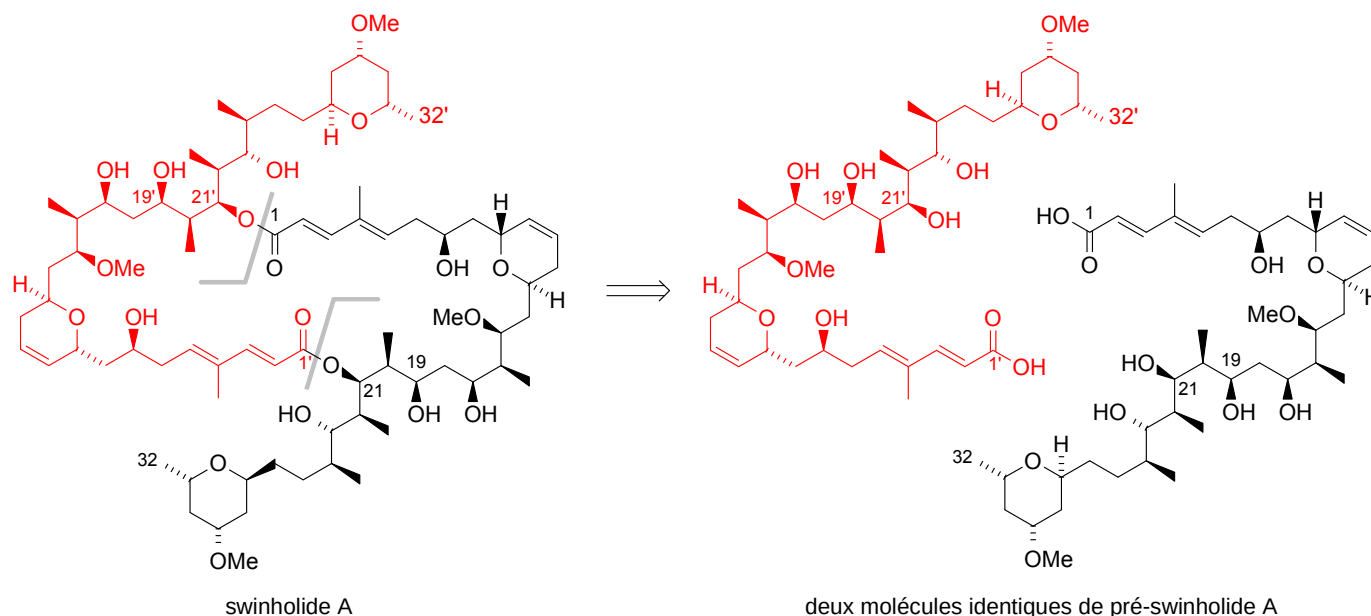


FIGURE 1 – Structure de la swinholide A et première analyse rétrosynthétique

La première synthèse totale de ce composé a été publiée en 1994 par le groupe du chimiste anglais Ian PATERSON¹ et fait l'objet de ce problème.

L'analyse rétrosynthétique proposée par les auteurs est décrite sur les figures 1 et 2. La symétrie de la molécule de swinholide A montre qu'elle peut être préparée à partir de deux molécules identiques de « pré-swinholide A » [figure 1] – ce qu'indique le symbole \Rightarrow apparaissant sur les figures – par déconstruction (mentale dans un premier temps; déconnexion dans le langage des chimistes) des liaisons C(1)–OC(21') et C(1')–OC(21).

La pré-swinholide A peut elle-même être obtenue à partir d'une molécule Z [figure 2] où de nombreux groupes caractéristiques ont été protégés pour les besoins de sa synthèse. L'analyse rétrosynthétique de Z montre qu'il peut être lui-même élaboré à partir de trois synthons : la butanone – sous forme d'un dianion fantasmagique – et deux molécules complexes X et Y dont nous allons examiner quelques éléments de synthèse.

NOTE – Un synthon est soit une molécule dont la synthèse est réellement envisageable, soit un réactif fantasmagique qui ne peut exister, mais dont le chimiste recherche un « équivalent synthétique », c'est-à-dire une molécule réellement synthétisable et qui possède le même type de réactivité que ce réactif.

La démarche adoptée par les auteurs consiste à préparer les synthons X et Y à partir de précurseurs simples, de préférence commerciaux et disponibles dans ce que les chimistes appellent « le fonds chiral », c'est-à-dire un ensemble de composés existant dans la nature ou très facilement synthétisables. La configuration des atomes de carbone stéréogènes nouvellement créés est établie grâce à des réactions énantiosélectives ou diastéréosélectives, notamment des réactions d'aldolisation croisée.

On se reportera au DOCUMENT 1 à la fin du problème, qui rassemble des données acidobasiques (valeurs données à $T = 298\text{ K}$). R^1 , R^2 et R^3 sont des groupes 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. Des données spectroscopiques sont fournies dans le DOCUMENT 2, lui aussi en fin de problème.

1. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9391–9392; l'ensemble des 38 (!) étapes de la synthèse est présenté dans quatre articles successifs de la revue *Tetrahedron* [Ian PATERSON et coll., **1995**, *51*, 9393–9486, près de 100 pages...].

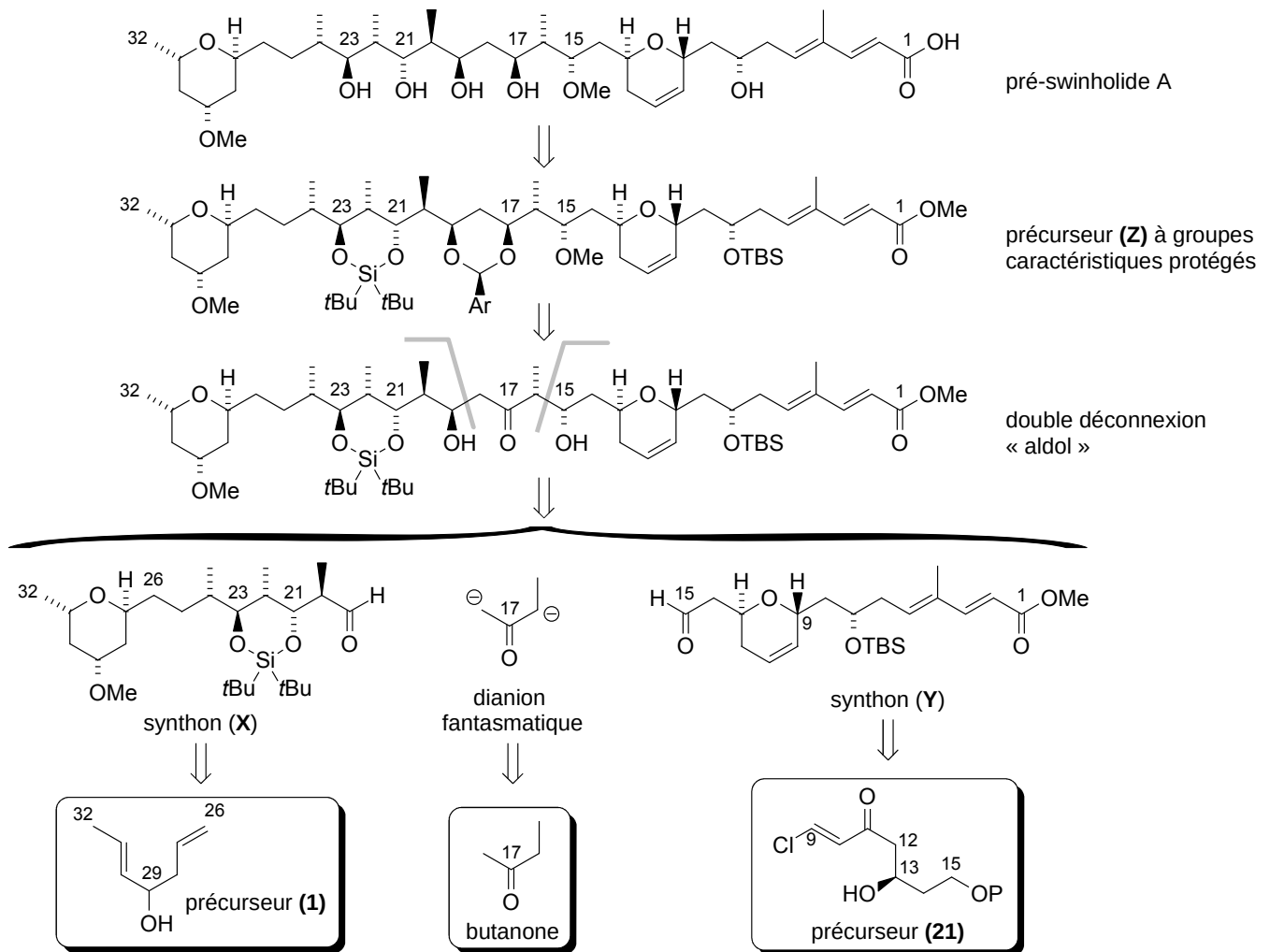


FIGURE 2 – Suite de l'analyse rétrosynthétique et structure moléculaire des synthons

Précisions

- Les différentes sections de ce problème sont indépendantes ; on pourra utiliser les résultats de certaines questions non résolues, le cas échéant, pour avancer dans le problème.
- Au sein de toutes les molécules, la numérotation des atomes de carbone correspond à celle utilisée dans la molécule-cible.
- « Écrire un mécanisme réactionnel » signifie **faire apparaître l'enchaînement des actes élémentaires** conduisant des espèces apportées aux produits obtenus. 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, le cas échéant, les lacunes électroniques.**
- Les mécanismes pourront être écrits en limitant la représentation des molécules au groupe réactif. On prendra néanmoins garde au fait que certains groupes de la molécule, autres que celui que l'on veut faire réagir, peuvent parfois interagir aussi avec le ou les réactif(s) apporté(s).

1 Mise en jambes : élaboration du premier précurseur (1)

Le premier précurseur **1** utilisé par les auteurs dans l'élaboration du synthon **X** est le (5*E*)-hepta-1,5-dién-4-ol racémique dont la structure moléculaire est représentée figure 3.

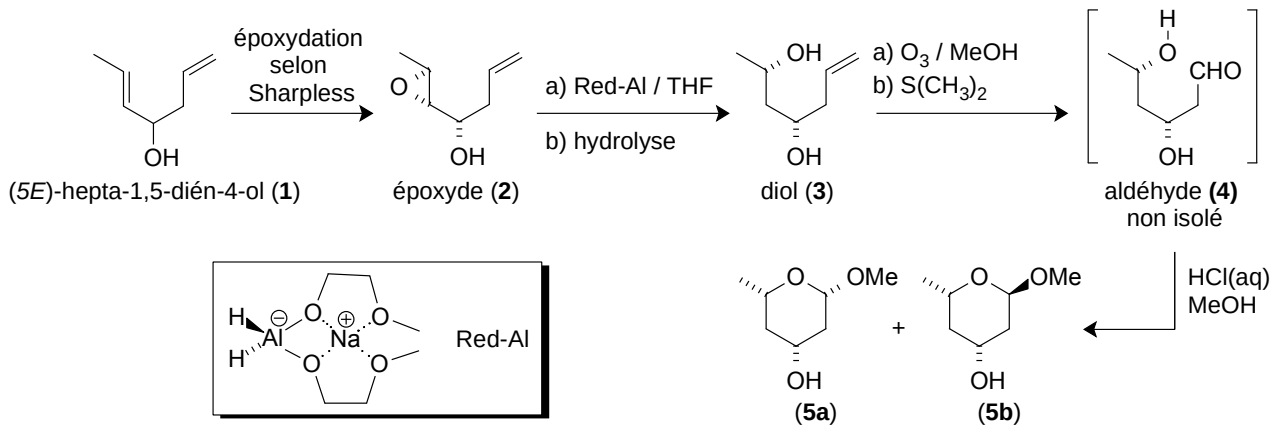
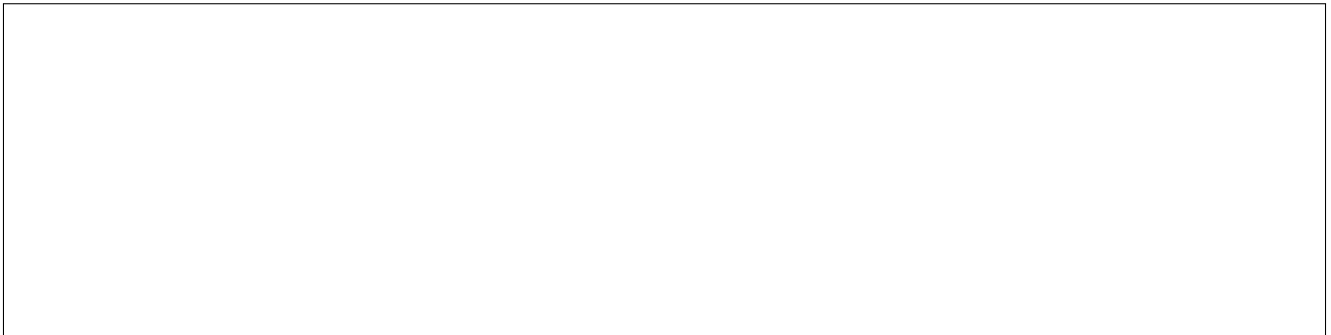
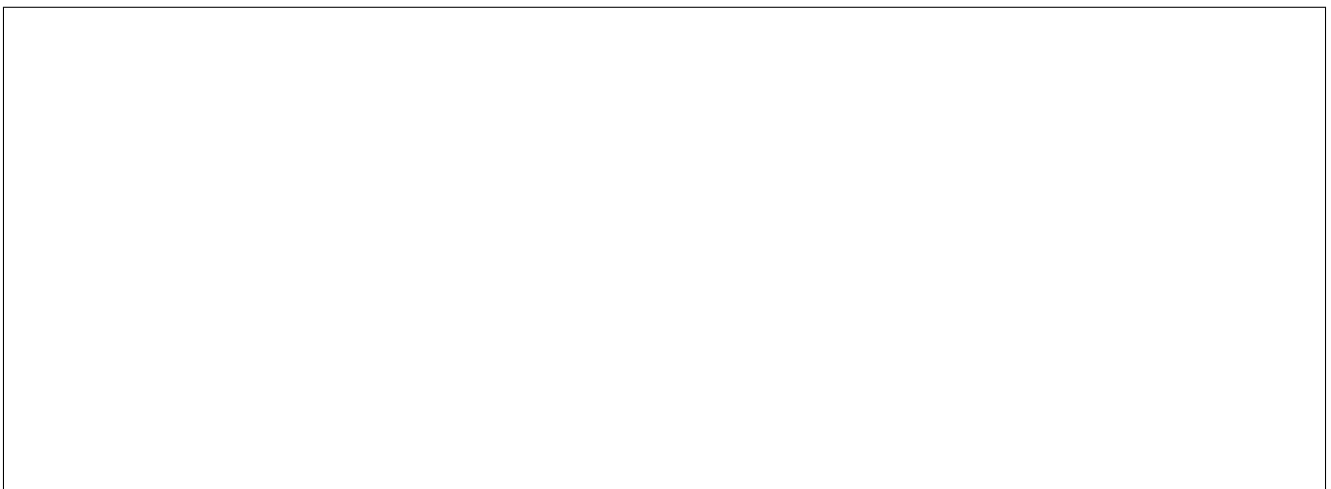


FIGURE 3 – Début de la synthèse du synthon **X**

- En détaillant le raisonnement, indiquer si la molécule **1** est chirale et, le cas échéant, représenter la molécule **1** où l'atome de carbone stéréogène possède le stéréodescripteur (configuration absolue) *S* en précisant l'ordre de préséance autour du centre stéréogène.



- Proposer une séquence réactionnelle permettant d'obtenir le précurseur **1**. Pour cela on dispose du (2*E*)-but-2-éнал et du 3-bromopropène comme seuls produits organiques mais aussi de tout solvant ou tout réactif inorganique qui serait souhaitable. On détaillera les différentes étapes de la séquence en précisant succinctement les conditions opératoires mises en jeu, mais sans en donner les mécanismes.



3. À l'issue de la synthèse de l'alcool **1**, lors du traitement du brut réactionnel, on isole en plus du produit recherché un hydrocarbure de formule moléculaire C_6H_{10} . En proposer une structure moléculaire et indiquer l'origine de sa formation.

Traité dans les conditions proposées par SHARPLESS² et KATSUKI, l'alcool **1** **racémique** est transformé en l'époxyde **2** dont la structure moléculaire tridimensionnelle est indiquée sur la figure 3. Les auteurs indiquent que ce dernier est obtenu avec un rendement de 43 % (proche de la valeur maximale correspondant à la transformation totale de l'énantiomère (*S*) de l'alcool **1**) et qu'il est pratiquement énantiomériquement et diastéréo-isomériquement pur (moins de 2 % de l'énantiomère de **2** et moins de 2,5 % de ses diastéréo-isomères). Cette transformation n'est pas étudiée.

2 Élaboration du fragment (32C)–(23C) du synthon X

En solution dans le tétrahydrofurane (THF), la réduction de l'époxyde **2** par un hydrure d'aluminium complexe – le Red-Al – conduit après hydrolyse à la formation du diol **3** [figure 3] stéréochimiquement pur avec un rendement de 80 %. Les auteurs indiquent la formation concomitante d'un diol **3a**, isomère de position de **3**, à raison d'un peu moins de 4 %.

4. En assimilant l'entité Red-Al à un ion hydrure nucléophile H^- , proposer un mécanisme schématique pour le passage de l'époxyde **2** à la base conjuguée du diol **3** et interpréter la stéréosélectivité de la transformation.

5. On précise que le Red-Al, en présence d'un équivalent molaire de propan-1-ol noté PrOH, donne un équivalent molaire de dihydrogène et un composé de formule $HAL(OPr)(OCH_2CH_2OMe)_2Na$. Interpréter alors la régiosélectivité de la transformation effectuée sur l'époxyde **2**.

2. K. Barry SHARPLESS, chimiste américain, double prix NOBEL de chimie 2001 et 2022!

En solution dans le méthanol, à la température $\theta = -20\text{ }^\circ\text{C}$, le diol **3** est soumis à la séquence réactionnelle détaillée ci-après, conduisant au mélange des deux composés **5a** et **5b** en proportions respectives 1,7/1 [figure 3 page précédente].

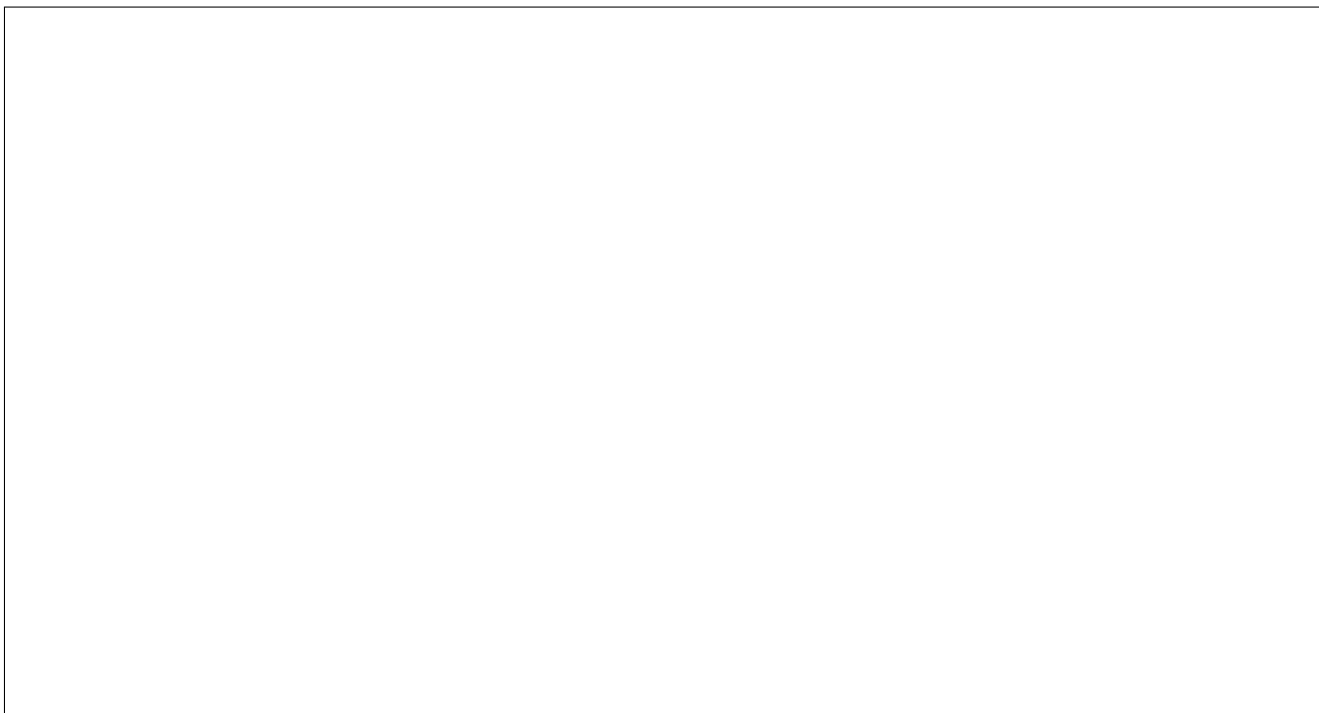
Étape a) : traitement par un courant d’ozone gazeux O_3 (dilué dans du dioxygène) ;

Étape b) : ajout d’un réducteur, le sulfure de diméthyle $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ puis, au bout de 16 heures, élimination de l’excès de sulfure de diméthyle et d’une partie du méthanol par mise sous pression réduite du dispositif ;

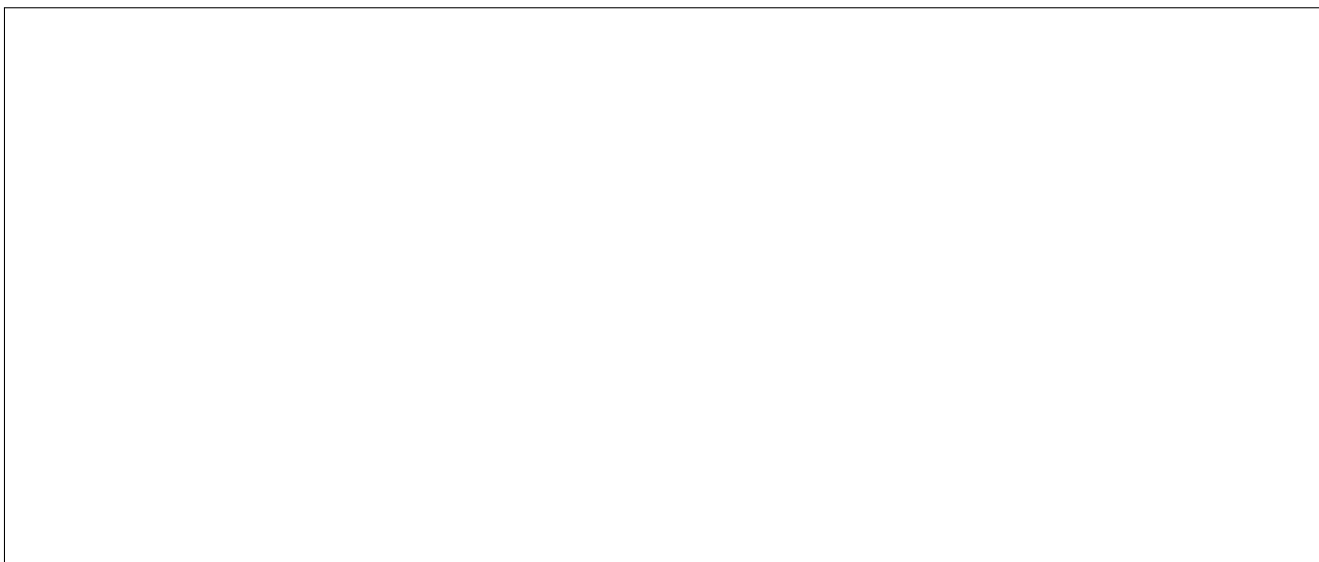
Étape c) : dilution du mélange dans du méthanol contenant trois gouttes d’une solution aqueuse de chlorure d’hydrogène (à 1 mol L^{-1}), puis traitement du brut réactionnel et purification du produit.

À l’issue des deux étapes a) et b) qui permettent la coupure oxydante de la double liaison $\text{C}=\text{C}$, le milieu réactionnel contient comme produit d’intérêt l’aldéhyde **4**, sans doute en équilibre avec un isomère cyclique **4’**.

6. Proposer une structure pour l’isomère **4’** de l’aldéhyde **4** puis, en détaillant le raisonnement, proposer un mécanisme pour l’étape c), conduisant de cet aldéhyde – ou de son isomère cyclique **4’** – au mélange des deux composés cycliques isomères **5a** et **5b**. Indiquer à quelle famille fonctionnelle appartiennent les deux produits obtenus.



7. En justifiant les choix effectués, proposer des réactifs et des conditions opératoires permettant de transformer le groupe OH des molécules **5a** et **5b** en groupe OCH_3 , sans changement de la configuration de l’atome de carbone fonctionnel. En argumentant la réponse, préciser le mécanisme de la transformation retenue.



En solution dans l'acétonitrile $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ (solvant fortement polaire), le traitement du mélange des deux composés **6a** et **6b** par de l'allyltriméthylsilane **7** en présence de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle – noté TMSOTf – conduit rapidement (temps de contact deux minutes, à la température $\theta = -20\text{ }^\circ\text{C}!$) à la formation du tétrahydropyrane **8**, obtenu stéréochimiquement pur avec un rendement de 96 % [figure 4].

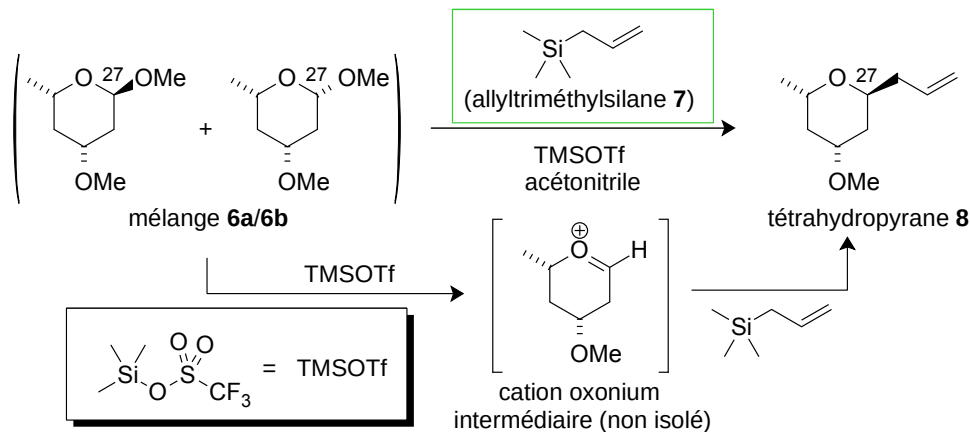


FIGURE 4 – Structure moléculaire du composé **8** et principe de sa formation

On donne les électronégativités des éléments carbone et silicium dans l'échelle de PAULING, respectivement $\chi_{\text{C}} = 2,5$ et $\chi_{\text{Si}} = 1,8$. Par ailleurs et, contrairement à l'atome de carbone, l'atome de silicium peut être engagé dans des intermédiaires réactionnels où il est pentavalent (et même hexavalent, dans certains cas). On précise aussi que l'ion trifluorométhanesulfonate (noté TfO^- et appelé plus simplement triflate chez les chimistes organiciens) est l'un des groupes possédant la plus grande aptitude nucléofuge. Enfin, contrairement à ce qui est observé pour le cation carboné homologue, le cation Me_3Si^+ n'est pas stable.

8. Déterminer le caractère électrophile ou nucléophile de l'atome de carbone lié à celui de silicium dans l'allyltriméthylsilane puis citer un composé plus classique possédant le même type de réactivité.

9. Le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle joue ici le rôle d'acide de LEWIS et permet la formation du cation dont la structure moléculaire est représentée figure 4. En utilisant les informations fournies précédemment, proposer un mécanisme pour la formation de ce cation, puis pour son évolution vers le composé **8** en présence de l'allyltriméthylsilane. Les aspects stéréochimiques de la transformation ne seront pas évoqués.

Le composé **8** subit une coupure oxydante (même transformation que le passage de **3** à **4**) et il se forme l'aldéhyde **9** stéréochimiquement pur, avec un rendement de 98 %. Avec pour objectif la création de la liaison entre les atomes (25C) et (24C), ce dernier subit alors une réaction de WITTIG avec l'ylure de phosphonium **10** pour conduire au composé **11**. Les auteurs signalent aussi l'obtention du composé **11a**, stéréo-isomère de **11**, dans les proportions 6/1 en faveur de **11** [figure 5]. Ils notent aussi que :

- la proportion de **11a** dans le mélange obtenu augmente si le temps de contact entre les deux réactifs augmente ;
- lorsque la transformation est stoppée avant que ne soit épuisé l'aldéhyde **9**, il se forme un diastéréo-isomère **9a** de celui-ci ;
- le composé **11a** est plus stable que le composé **11**, ce que nous admettons sans discussion.

Enfin, ils signalent l'absence totale de composé **11b**, analogue à **11** et pour lequel la configuration de la double liaison C=C nouvellement créée serait inversée.

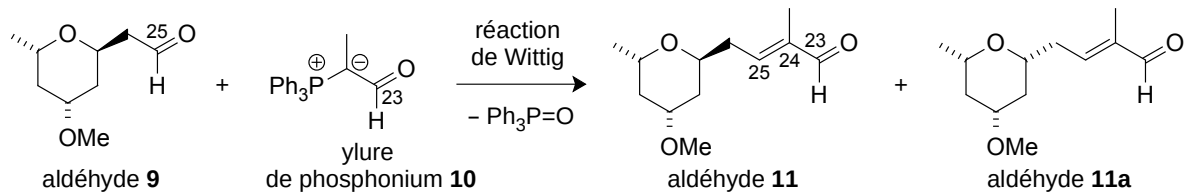
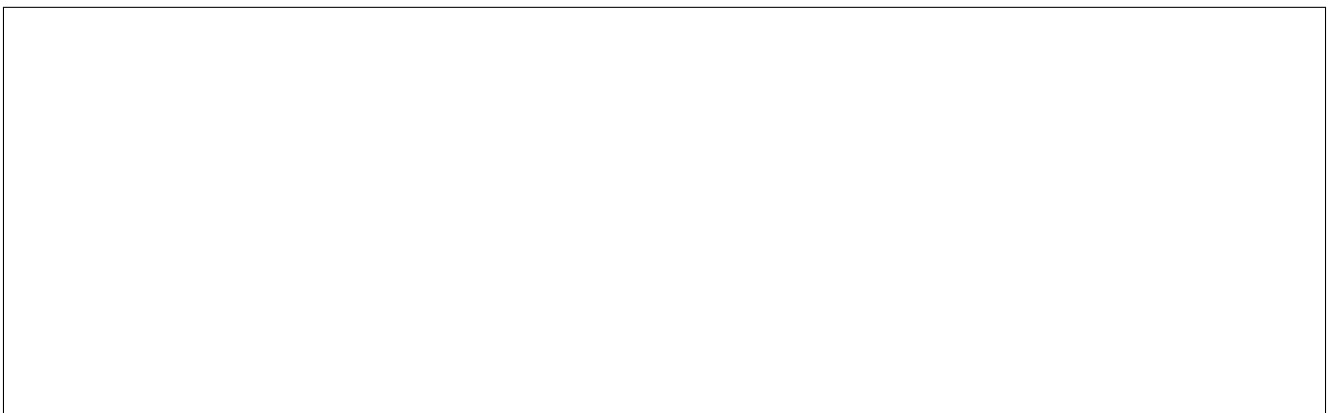


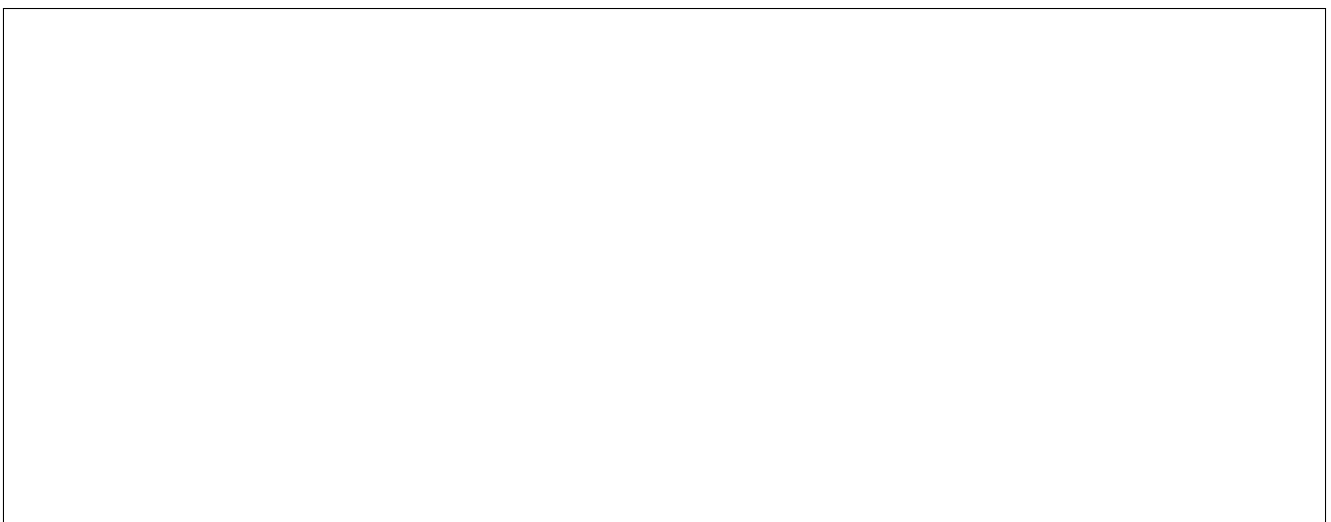
FIGURE 5 – Obtention de l'aldéhyde **11**

Outre le fait qu'il n'est pas au programme des Olympiades, le mécanisme de la réaction de WITTIG n'est pas étudié (il est extrêmement complexe !), pas plus que la stéréosélectivité de la transformation. Nous allons uniquement examiner l'isomérisation du composé **11** en composé **11a** et, pour cela, remarquer que le réactif **10** possède un caractère basique (le pK_a du couple $[(10)H^+ / (10)]$ est voisin de 10). Il sera donc noté |B dans les questions qui suivent.

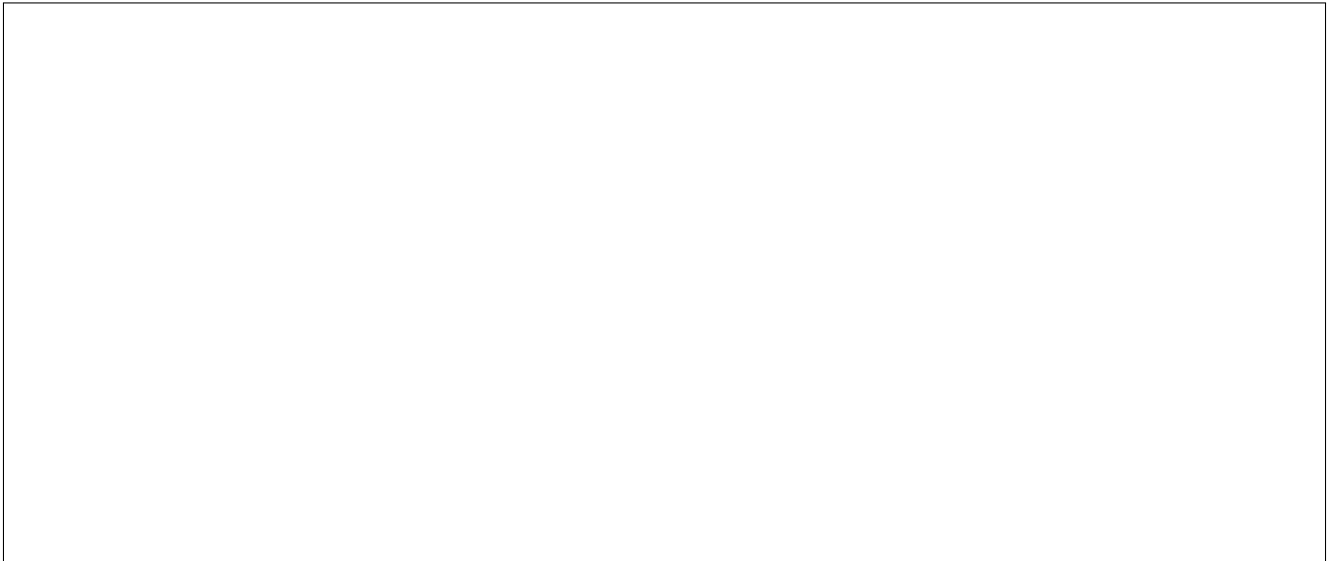
10. En détaillant le raisonnement, identifier le site le plus acide de la molécule **11** et représenter la structure de la base conjuguée **12** d'icelle.



11. Cette dernière s'isomérisé en la base conjuguée de **11a** via un intermédiaire acyclique **12a** isomère de **12**. Proposer une structure pour cet intermédiaire et achever le mécanisme de l'isomérisation.



12. Proposer une interprétation précise et détaillée des deux premières observations faites par les auteurs et donner la structure moléculaire de l'aldéhyde **9a**.



3 Suite de l'élaboration du synthon X

Dans la stratégie adoptée par les auteurs, l'étape suivante de l'élaboration du synthon X consiste à la fois :

- à construire la liaison entre l'atome de carbone (23C) de l'aldéhyde **11** et celui (22C) d'un composé noté **13** à identifier ;
- à établir simultanément la configuration des atomes de carbone (22C) et (23C) du synthon X.

Dans cette section, nous examinons l'élaboration du composé **13** à partir de l'ester **14**, composé commercial disponible sous forme énantiomériquement pure (à 25 euros le gramme, quand même !) dont la structure moléculaire est donnée figure 6.

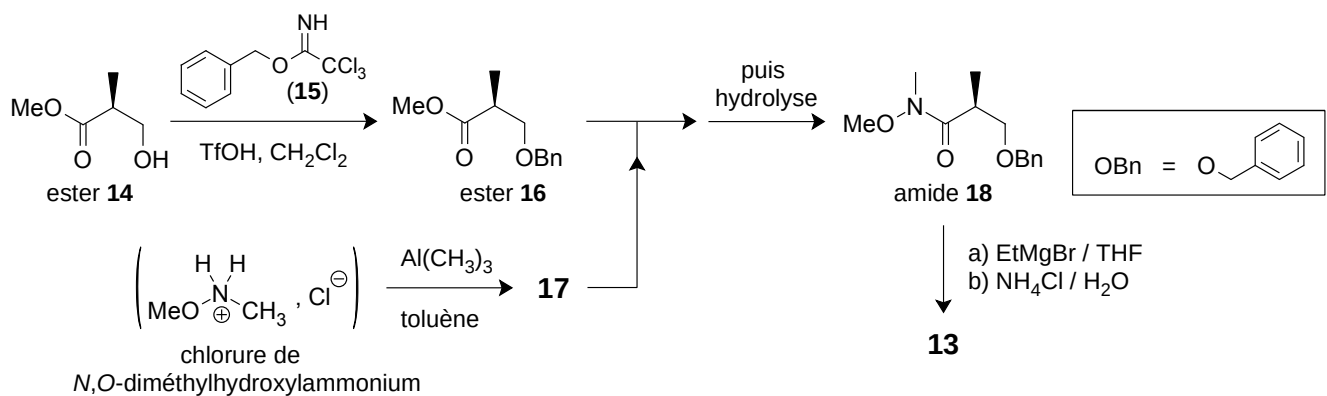


FIGURE 6 – Élaboration du composé **13**

Sous agitation, un léger excès (1,1 équivalent molaire) de trichloroacétimidate de benzyle **15** [figure 6] est ajouté à une solution de l'ester **14** dans du dichlorométhane. L'ajout d'acide trifluorométhanesulfonique [acide fort noté TfOH (0,4 équivalent molaire)] au milieu réactionnel provoque la formation d'un amide qui précipite. Après agitation pendant dix-huit heures à température ambiante, l'ester **16** énantiomériquement pur est isolé puis purifié. On se propose de préciser le mécanisme de la transformation.

Le seul groupe caractéristique de la molécule **14** qui intervient ici étant le groupe hydroxyle, celle-ci pourra être représentée par R-O-H dans l'écriture des actes élémentaires.

13. Identifier le site de protonation le plus favorable du trichloroacétimide de benzyle, conduisant à la formation du cation le plus stable.

14. Achèver le mécanisme conduisant à la formation du composé **16** et identifier l'amide solide qui précipite au cours de la transformation. Préciser le rôle de l'acide trifluorométhanesulfonique dans cette transformation.

15. La méthode classique de passage de **14** à **16** est analogue à celle envisagée question 7 lors du passage des composés **5a** et **5b** aux composés **6a** et **6b**. Expliquer pourquoi elle ne permet pas de garantir l'intégrité stéréochimique de l'ester **16** ainsi obtenu.

Dans un deuxième temps, l'ester **16** est transformé en l'amide **18** sous l'action d'un composé **17** obtenu en ajoutant à une solution refroidie de chlorure de *N,O*-diméthylhydroxylammonium dans le toluène un équivalent molaire de triméthylaluminium $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ dissous dans de l'hexane. Les auteurs indiquent observer un dégagement gazeux de gaz inflammable, à raison de deux équivalents molaires.

16. Proposer un schéma de LEWIS pour la molécule de triméthylaluminium. En déduire les trois propriétés essentielles de ce composé. On donne le numéro atomique et l'électronégativité de l'aluminium : $Z = 13$; $\chi_{\text{Al}} = 1,6$. Rappel : $\chi_{\text{C}} = 2,5$.

17. Proposer alors une structure détaillée pour le composé **17** et expliquer la formation de deux équivalents molaires du gaz, dont la nature sera donnée.

En solution dans le THF et à la température $\theta = 0^\circ\text{C}$, l'amide **18** est traité par un léger excès d'une solution de bromure d'éthylmagnésium. Quarante-vingt dix minutes plus tard, une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée et le produit **13**, de formule moléculaire $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$, est isolé et purifié. Le spectre de RMN de la molécule **13**, enregistré en solution dans CDCl_3 à la fréquence de 250 MHz, se présente comme suit :

- $\delta = 7,37 - 7,23$; multiplet d'intégration 5H;
- $\delta = 4,50$ ppm; doublet d'intégration 1H; $J = 12,3$ Hz;
- $\delta = 4,45$ ppm; doublet d'intégration 1H; $J = 12,3$ Hz;
- $\delta = 3,62$ ppm; doublet de doublets d'intégration 1H; $J = 9,0$ Hz; $J = 7,9$ Hz;
- $\delta = 3,45$ ppm; doublet de doublets d'intégration 1H; $J = 9,0$ Hz; $J = 5,5$ Hz;
- $\delta = 2,88$ ppm; doublet de quadruplets de doublets d'intégration 1H; $J = 7,9$ Hz; $J = 7,1$ Hz; $J = 5,5$ Hz;
- $\delta = 2,51$ ppm; quadruplet d'intégration 2H; $J = 7,3$ Hz;
- $\delta = 1,06$ ppm; doublet d'intégration 3H; $J = 7,1$ Hz;
- $\delta = 1,04$ ppm; triplet d'intégration 3H; $J = 7,3$ Hz.

Sur le spectre d'absorption IR de la molécule, on relève la présence d'une bande fine à $\sigma = 1\,705\text{ cm}^{-1}$.

18. Déduire de toutes les informations fournies la structure moléculaire précise de la molécule **13** et attribuer du mieux possible les signaux aux protons qui en sont responsables. On pourra soit utiliser un tableau récapitulant les données, soit indiquer au voisinage des atomes d'hydrogène de la molécule, sur un schéma lisible, les valeurs des déplacements chimiques des protons correspondants. On rappelle que la présence d'atomes de carbone stéréogènes dans la molécule peut entraîner la non équivalence de protons d'atomes d'hydrogène de groupes CH₂ ; dans ce cas, le couplage géminial entre les deux protons, caractérisé par une constante de couplage notée ²J, réapparaît sur le spectre.

On rappelle que l'action du bromure d'éthylmagnésium sur un ester méthylique RCOOMe ($R \neq H$) conduit à un alcool tertiaire $RC(OH)Et_2$ avec épuisement du réactif limitant.

19. En déduire la structure de l'espèce obtenue avant hydrolyse lors de la réaction entre l'organomagnésien et l'amide. Pourquoi cette espèce n'évolue-t-elle pas comme dans le cas d'un ester ?

20. Proposer un mécanisme conduisant, lors de l'hydrolyse, de cette espèce au composé **13**.

L'étape suivante dans l'élaboration du synthon **X**, critique pour établir la configuration des atomes de carbone (23C) et (22C), met en jeu une aldolisation totalement (ou presque) diastéréosélective dans des conditions qui sont étudiées dans la section suivante, sur un exemple plus simple. On obtient ainsi l'aldol **19** énantiomériquement et diastéréo-isomériquement pur [Figure 6] qui est transformé, dans une séquence réactionnelle non étudiée, en synthon **X**. Sur la figure, Cy désigne un groupe cyclohexyle C_6H_{11} .

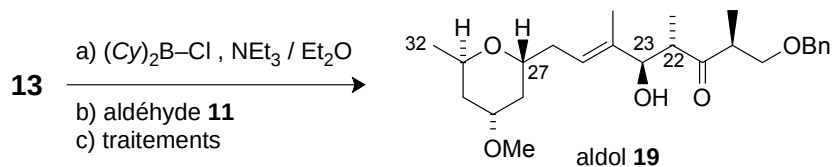


FIGURE 7 – Aldolisation croisée conduisant à l'aldol **19**

4 Éléments de synthèse du synthon Y

Présentée figure 8, l'analyse rétrosynthétique du synthon Y conduit, *via* un certain nombre de déconnexions et de modifications de groupes caractéristiques, à une série de trois synthons à caractère nucléophile et à la dihydropyrone **22** qui comporte les atomes (9C) à (15C) de la molécule cible [figure 8 ; OP représente un groupe hydroxyle protégé dont la nature n'est pas précisée]. La dihydropyrone **22** est elle-même préparée à partir du précurseur **21**. Les difficultés apparaissent nombreuses, comme précédemment : il est nécessaire de contrôler à la fois la chimiosélectivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité des transformations à mettre en œuvre.

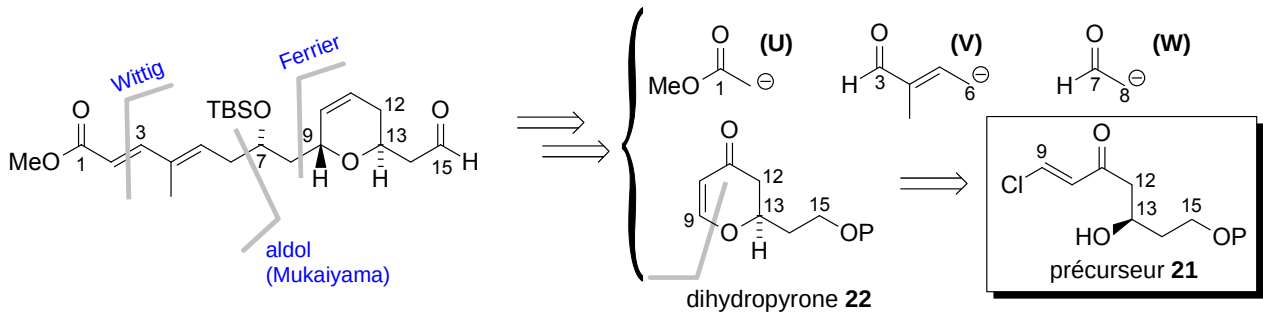


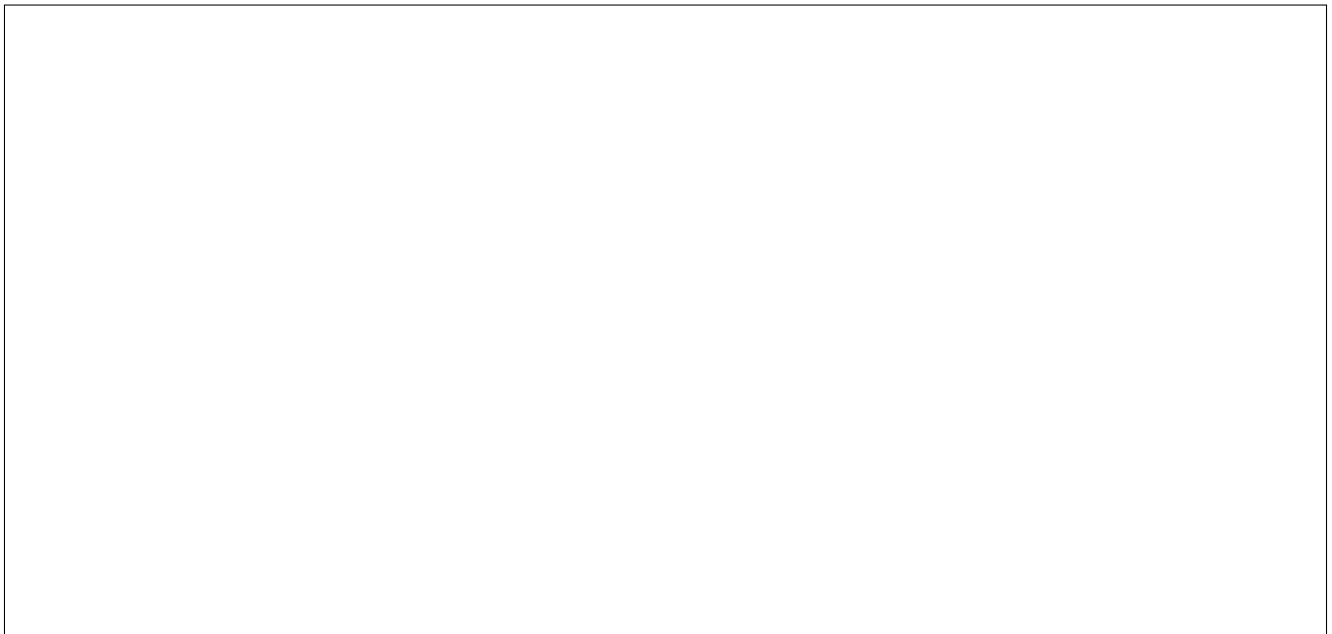
FIGURE 8 – Analyse rétrosynthétique du synthon Y conduisant au précurseur **21** (P : groupe protecteur)

NOTE – Les noms propres figurant au dessus des déconnexions sont ceux des chimistes qui ont laissé leur nom à la postérité, pour les transformations correspondantes.

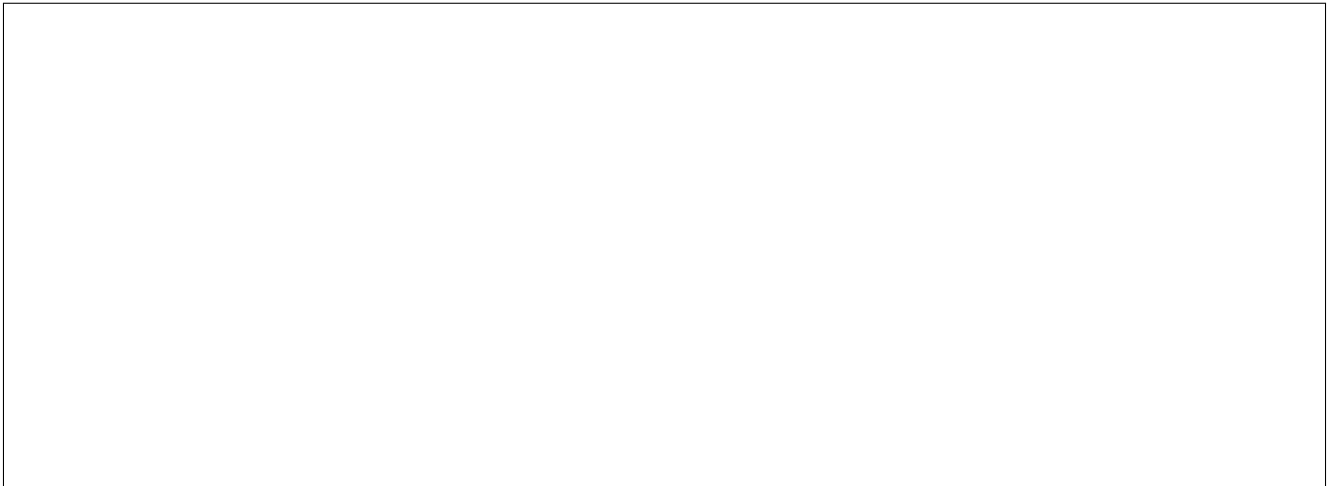
Le précurseur **21** est un cétole (β -hydroxycétone) et peut donc être obtenu par une réaction d'aldolisation croisée entre deux composés **23** et **24**. Examinons dans un premier temps un modèle simple de cette transformation.

NOTE – Conformément à l'usage, le mot « aldolisation » est ici utilisé pour désigner l'élaboration d'un aldol (β -hydroxyaldéhyde) ou d'un cétole (β -hydroxycétone) à partir de deux aldéhydes, deux cétones ou un aldéhyde et une cétone.

21. Le 2-méthylpropanal (H_3C)₂CH–CH=O, chauffé pendant trois heures en solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium, conduit au produit **25**. Donner la structure moléculaire du produit et proposer un mécanisme pour sa formation.



22. Identifier les deux composés qui permettent, par réaction d'aldolisation croisée, d'obtenir le précurseur **21** sous forme racémique. Pourquoi les conditions opératoires proposées à la question précédente ne permettent-elles pas l'obtention du précurseur **21** avec un rendement satisfaisant ? Proposer alors des conditions permettant de réaliser la transformation souhaitée, en détaillant le raisonnement.



L'équipe de Ian PATERSON est renommée pour avoir mis au point des conditions conférant – le cas échéant – à l'aldolisation croisée une diastéréosélectivité et une énantiosélectivité remarquables. Cette méthodologie, décrite sur la figure 9, consiste à préparer régiosélectivement et diastéréosélectivement l'énolate requis, sous forme moléculaire et non sous forme d'ion, puis à le faire réagir sur l'autre partenaire de la transformation. Pour cela, les auteurs utilisent des composés du bore, par exemple le triflate de dibutylbore, en présence d'une base faible comme la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine (iPr)₂NEt. Rappel : l'ion triflate est l'ion trifluorométhanesulfonate, excellent groupe partant.

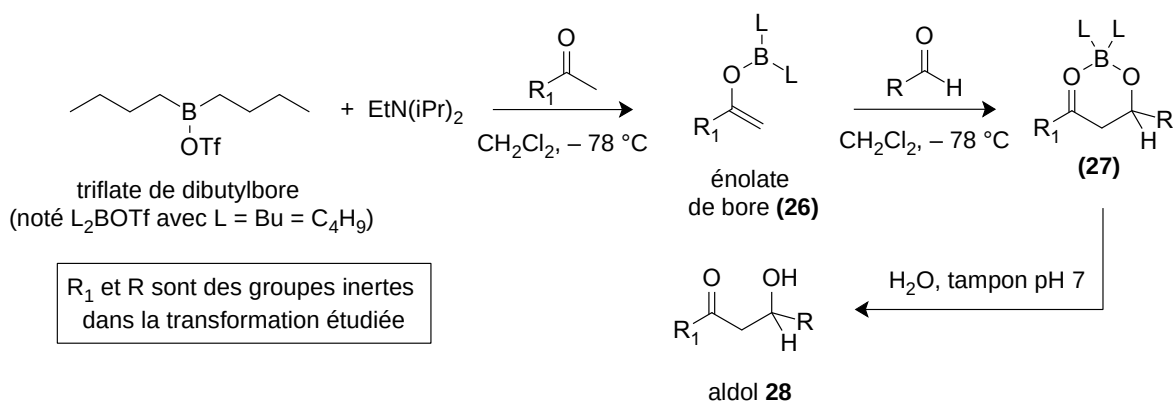
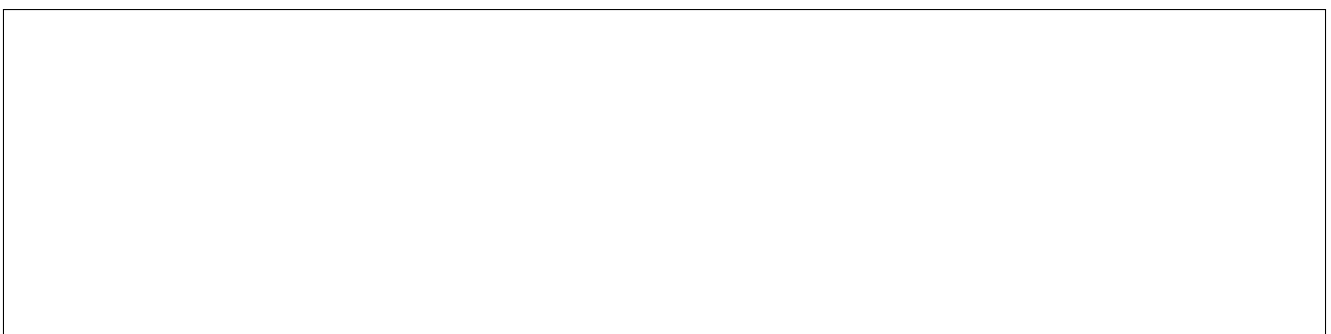


FIGURE 9 – Déroulement d'une aldolisation croisée en présence de triflate de dibutylbore

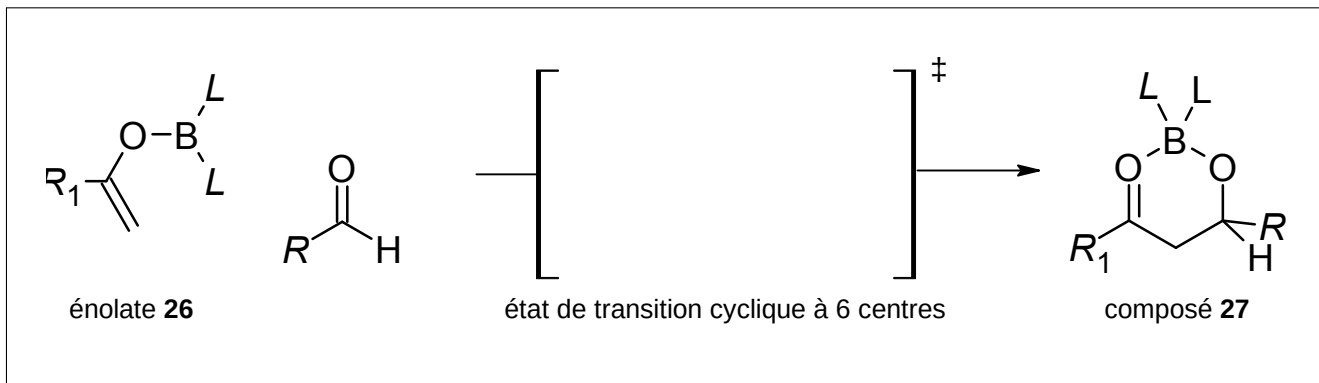
Sur les représentations des molécules n'apparaissent à dessein ni charge, ni éventuelle lacune électronique, ni doublet. On donne l'électronégativité du bore et du carbone, respectivement $\chi_B = 2,0$ et $\chi_C = 2,5$.

Le réactif limitant est ici la méthylcétone R₁-C(=O)-CH₃. Le triflate de dibutylbore est introduit à raison de 1,2 équivalent molaire, l'amine à raison de 1,5 équivalent molaire, l'aldéhyde à raison de 1,1 équivalent molaire.

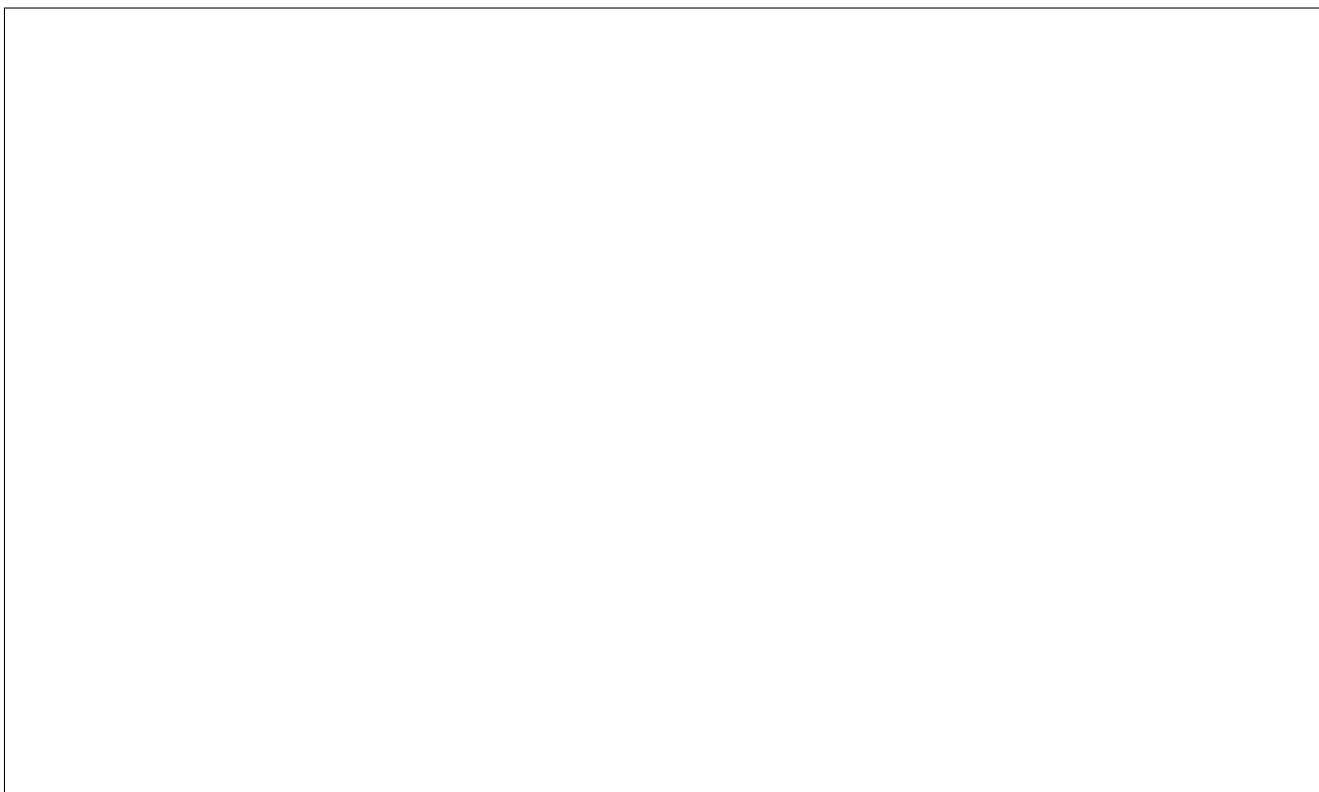
23. Dans le cadre réponse de la question 25 page suivante, compléter les représentations moléculaires des espèces indiquées (doublets, lacunes, charges).
24. Expliquer qualitativement pourquoi la combinaison de l'amine et du triflate de dibutylbore permet la formation quantitative de l'énolate de bore **26**, alors que l'amine seule ne peut déprotoner la cétone apportée.



25. Imaginer et représenter un état de transition (complexe activé) cyclique à six centres, structuré autour de l'atome de bore, conduisant de l'aldéhyde et de l'énolate de bore **26** à l'espèce **27**. Représenter les transferts de doublets entre les molécules, dans le formalisme des flèches courbes.



26. Le précurseur **21** est traité par de la diisopropyléthylamine (0,8 équivalent molaire) et par un très léger excès de triflate de triméthylsilyle (voir question 9). Une fois la transformation achevée, la dihydropyrone **22** est isolée puis purifiée. Proposer un mécanisme pour cette transformation.



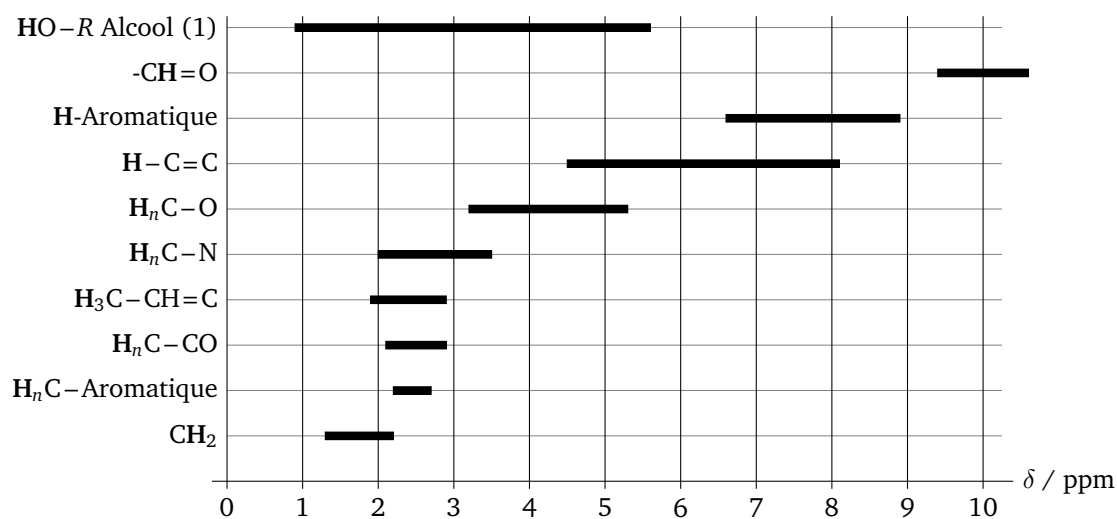
27. Enfin, proposer une modification structurale du composé boré qui permettrait *a priori* de rendre énantiosélective la formation de l'aldol **28**.



C'est la structuration de l'état de transition mis en évidence question 25 qui est à la base de la très grande stéréosélectivité observée dans le cas où la transformation peut conduire à la formation de plusieurs aldols stéréo-isomères.

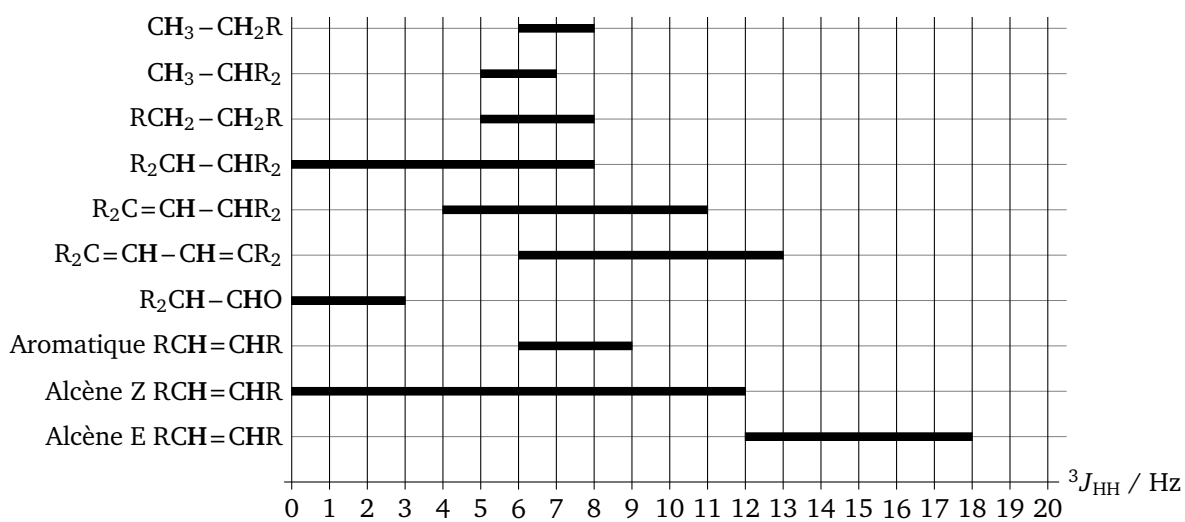
DOCUMENT 1 – Tables de données en RMN

Sélection de déplacements chimiques en RMN ¹H par rapport au tétraméthylsilane



(1) – Le signal des protons des groupes OH peut ou non être visible même quand le spectre est enregistré dans CDCl₃, c'est imprévisible...

Constantes de couplage vicinal (³J_{HH}) (en Hz)



Constantes de couplage géminale (²J_{HH}) : 0 – 20 Hz, typiquement entre 8 et 20 Hz

DOCUMENT 2 – Estimation des valeurs de pK_a de couples acidobasiques

| Couple | pK_a |
|--|---------|
| Acide carboxylique / ion carboxylate | 4 – 5 |
| NH_4^+ (aq) / NH_3 (aq) | 9,2 |
| Ammonium $R^1R^2R^3NH^+$ / amine aliphatique $R^1R^2R^3N$ | 9 – 11 |
| $RN(OCH_3)_2H_2^+$ (aq) / $RN(OCH_3)H$ (aq) | 5 – 6 |
| HCO_3^- (aq) / CO_3^{2-} (aq) | 10,6 |
| 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 |
| H_2 (g), Na^+ / NaH | > 35 |
| Amine secondaire R_2NH / amidure R_2N^- | 30 – 35 |
| $RN(OCH_3)H$ / $RN(OCH_3)^-$ | 25 – 30 |
| BuH (g), Li^+ / $BuLi$ | > 45 |
| RH , Mg^{2+} , Br^- / $RMgX$ | > 45 |

L'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH, acide triflique) ainsi les acides conjugués des alcools, des amides, du trichloroacétimide de benzyle, des éthers-oxyde, des acides carboxyliques, sont des acides forts.