

Olympiades internationales de la chimie 2026  
Sujet Hans REICH

N° de candidat.e :

La (–)-Merrilianine, isolée par FUKUYAMA et ses collaborateurs en 2002 à partir des péricarpes d'*Illicium merrillianum*, est un sesquiterpène naturel à structure tricyclique comportant un cycle cyclopentanique et deux cycles lactoniques<sup>a</sup>. Cette molécule présente cinq centres stéréogènes contigus dont trois centres stéréogènes quaternaires.

Sa première synthèse stéréosélective totale a été réalisée par Isamu SHIINA et ses collaborateurs et publiée dans la revue *Organic Letters*<sup>b</sup>. L'analyse rétrosynthétique proposée par les auteurs est décrite sur la figure 1 (dans ce schéma, la séquence A ⇒ B s'analyse comme « A peut être formée à partir de B »).

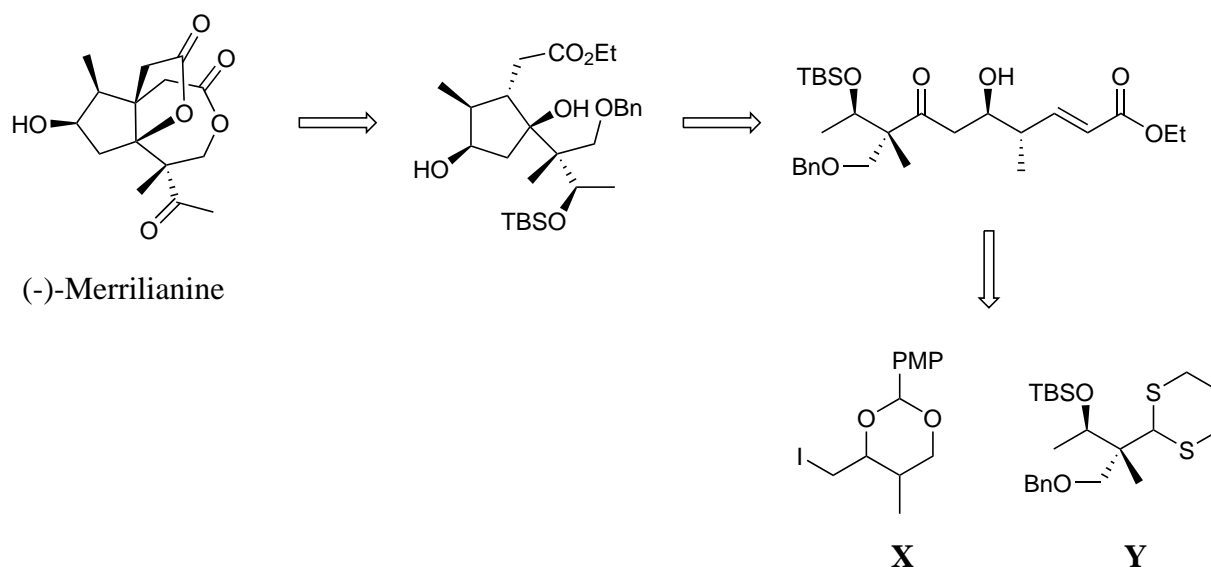


FIGURE 1 – Analyse rétrosynthétique de la (–)-Merrilianine. Dans ce schéma TBSO, BnO et MPM sont des groupes hydroxyle protégés.

La synthèse totale de la (–)-Merrilianine nécessite le développement d'une méthode efficace de synthèse du dithioacétal (fragment Y) contenant un centre stéréogène quaternaire. Le fragment X est, quant à lui, un intermédiaire réactionnel utilisé dans la synthèse de l'Octalactine A, un agent antitumoral contenant un motif lactone à huit chaînons.

**Remarque**

Lors de l'écriture des mécanismes réactionnels il est recommandé de simplifier la molécule à sa partie réactive.

**1 Synthèse de l'espèce X**

Le schéma synoptique de la synthèse stéréosélective de l'espèce **X** est présenté sur la figure 2. L'objectif de cette partie est de déterminer sa structure tridimensionnelle.

À une solution refroidie de diisopropylamine ( $C_3H_7$ )<sub>2</sub>NH (120 mmol) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de butyllithium  $H_3C(CH_2)_2CH_2Li$  (noté BuLi, 100 mmol) – molécule présentant une

a. Une lactone est un ester cyclique.

b. I. SHIINA *et al.*, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 3227–3331.

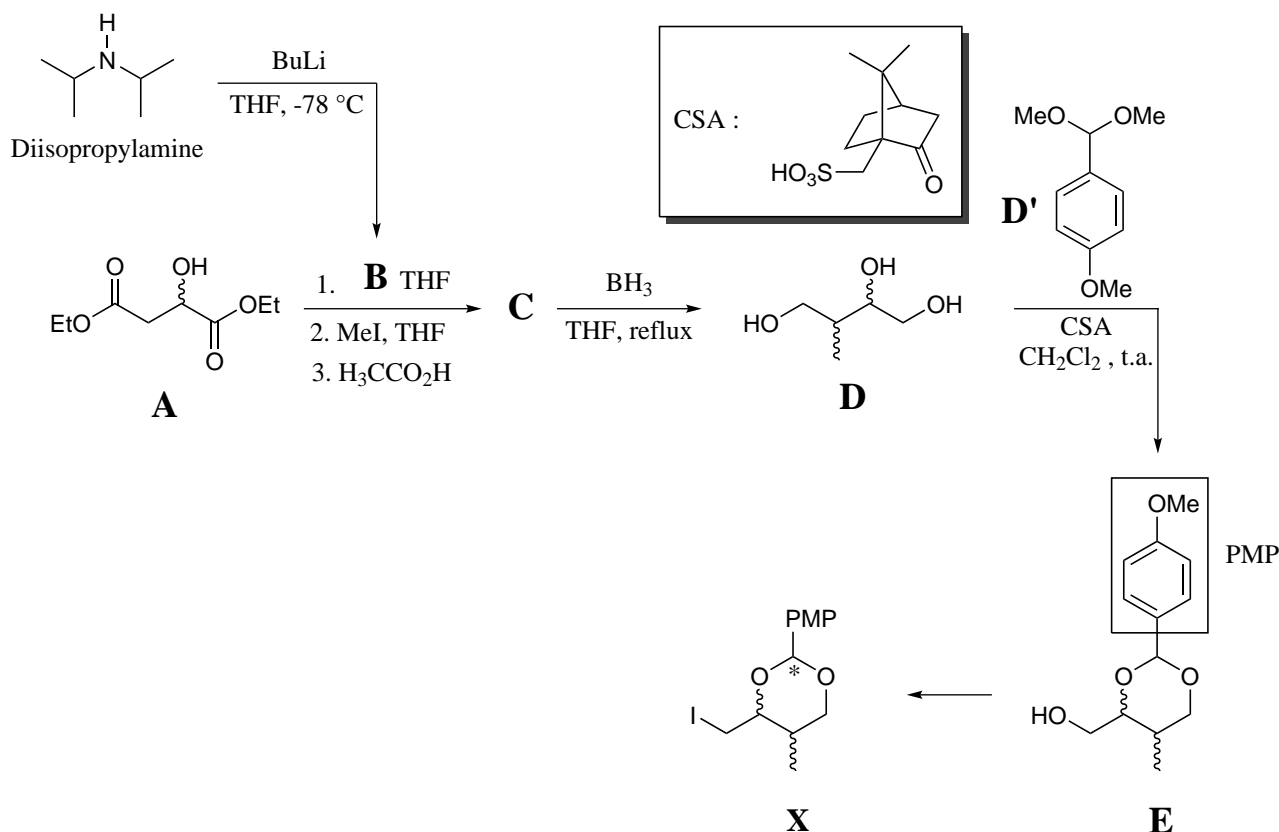


FIGURE 2 – Schéma synoptique de la synthèse de l'espèce **X**. Le trait en zig-zag indique que la stéréochimie n'est pas précisée.

liaison polarisée  $\text{C}(\delta^-) - \text{Li}(\delta^+)$  – en solution dans l'hexane. Cette transformation conduit à la formation de l'intermédiaire réactionnel **B**. Une fois l'addition terminée, le diester **A** pur est ajouté (50 mmol) puis le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant une heure à la température  $\theta = -78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Une espèce **B'** se forme transitoirement.

De l'iodométhane  $\text{ICH}_3$  est ajouté (124 mmol) lentement et le milieu réactionnel est agité pendant une heure supplémentaire à la température précédente. Cette durée écoulée, le milieu réactionnel est versé dans 12 g d'acide éthanoïque pur (acide dit glacial). À la suite des traitements usuels, **C** est isolé. Son spectre de RMN  $^1\text{H}$  enregistré dans  $\text{CDCl}_3$  présente notamment un doublet d'intégration 3H et un singulet large à 3,27 ppm d'intégration 1H. Ce signal disparaît par ajout d'eau lourde  $\text{D}_2\text{O}$ .

- Donner les structures des espèces **B** et **B'** et commenter les quantités employées. On pourra exploiter à profit les données fournies en annexe. Discuter de la sélectivité observée.

---

2. Expliquer pourquoi l'espèce **B'** ne peut pas être obtenu par action directe du butyllithium sur l'hydroxydiester **A** alors qu'il l'est par action de l'espèce **B** sur **A**.

3. En analysant les informations spectroscopiques, donner la structure de l'espèce **C** et proposer un mécanisme pour sa formation.

À une solution du triol **D** (304 mg, 2,53 mmol) dans le dichlorométhane est ajoutée, à température ambiante, une solution dans le dichlorométhane de l'acétal **D'** (396 mg, 3,80 mmol) et de l'acide campho-sulfonique CSA (58,9 mg, 0,253 mmol) – espèce de réactivité équivalente à l'acide paratoluènesulfonique (APTS).

Après agitation pendant une heure à température ambiante, une solution aqueuse saturée d'hydrogé-nocarbonate de sodium  $\text{NaHCO}_3$  est ajoutée. Le mélange est ensuite extrait à l'aide de dichlorométhane,

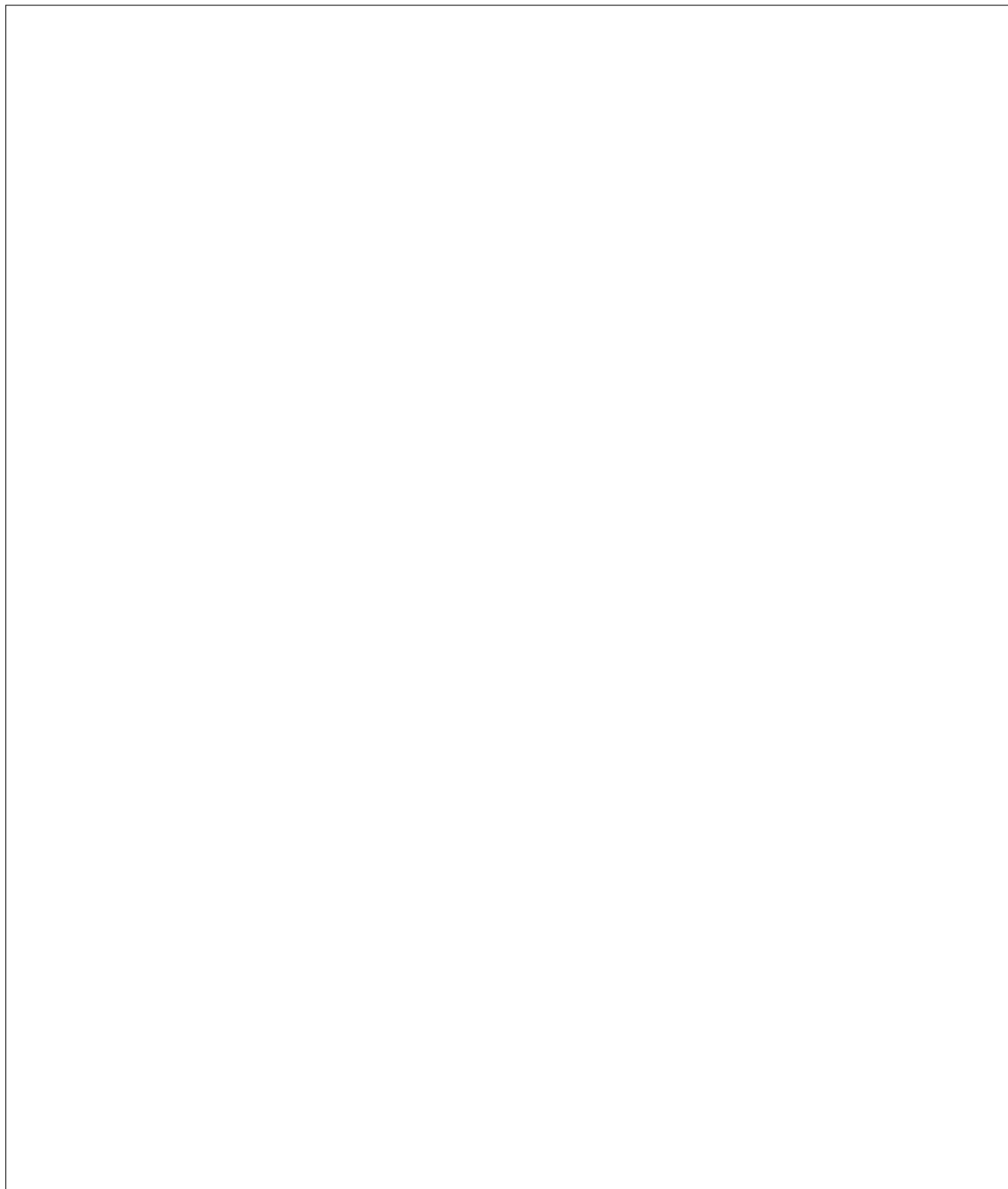
et la phase organique est lavée avec de l'eau, de la saumure (solution saturée de chlorure de sodium), puis finalement séchée à l'aide de sulfate de sodium. Après filtration du mélange et évaporation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner l'espèce **E** (397 mg), isolée sous forme d'une huile incolore. Pour cette espèce en solution on calcule :

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14,8 (0,967; \text{benzène})$$

4. Indiquer la signification et l'unité de la grandeur ainsi caractérisée, sa méthode de mesure, préciser la signification des différents termes.

5. Quel réactif **D''** autre que **D'** permet usuellement d'obtenir l'acétal **E** à partir du triol **D**? Écrire l'équation de la réaction entre **D** et **D''** conduisant à **E** en indiquant les conditions opératoires classiquement utilisées pour augmenter le rendement de cette transformation.

6. Écrire le mécanisme de la réaction de formation de **E** par l'emploi de **D** et **D'**.



7. Préciser le rôle de la solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium.

8. À l'aide des données quantitatives du protocole expérimental, déterminer la valeur du rendement de la transformation effectuée.

9. Expliquer pourquoi une solution acide aqueuse d'ions iodure ne peut pas être utilisée pour passer de **E** à **X**. Proposer alors une méthode permettant de transformer l'acétal **E** en espèce **X**. Détailler, sous forme d'un schéma de synthèse, les espèces mises en jeu et décrire sommairement les conditions expérimentales requises. Les mécanismes réactionnels des transformations mises en œuvre ne sont pas demandés.

Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  de l'espèce **X**, enregistré en solution dans  $\text{C}_6\text{D}_6$  à la fréquence de 500 MHz, se présente ainsi :

Index	déplacement chimique $\delta$ / ppm	intégration relative	Multiplicité spectrale	Constante de Couplage $J$ / Hz
1	7,73	2	d	8,4
2	6,86	2	d	8,4
3	5,18	1	s	
4	3,77	1	dd	11,1 ; 4,9
5	3,30	3	s	
6	3,09	1	dd	8,1 ; 2,1
7	3,05	1	dd	11,1 ; 10,1
8	2,86	1	dd	8,1 ; 6,9
9	2,83	1	ddd	16,2 ; 6,9 ; 2,1
10	1,67	1	dqdd	16,2 ; 10,1 ; 6,9 ; 4,9
11	0,18	3	d	6,9

La conformation la plus stable du cycle à six chaînons est représentée figure 3.

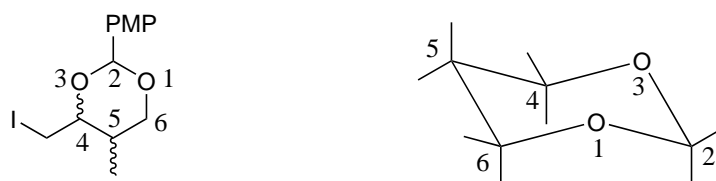
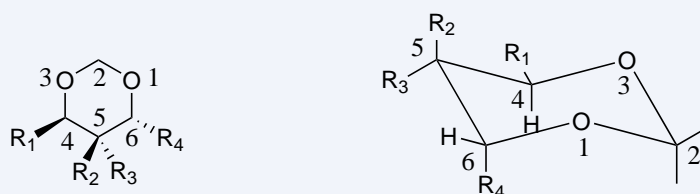


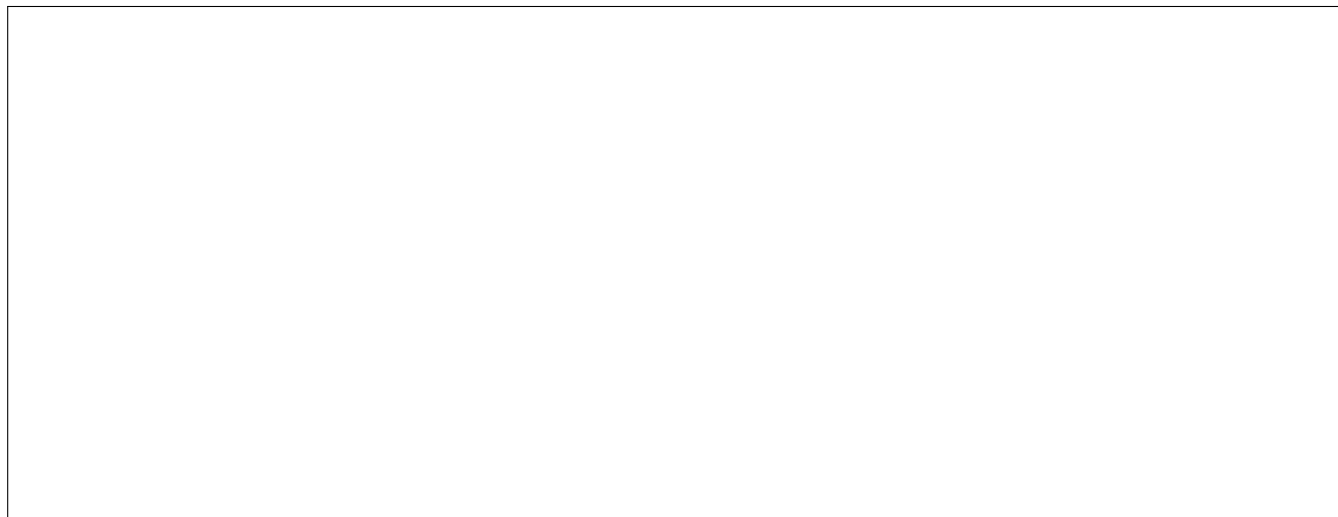
FIGURE 3 – Conformation privilégiée de la molécule **X**.

### Remarque

Représentation spatiale d'un cycle à six chaînons sous une forme plane et sous la conformation chaise :

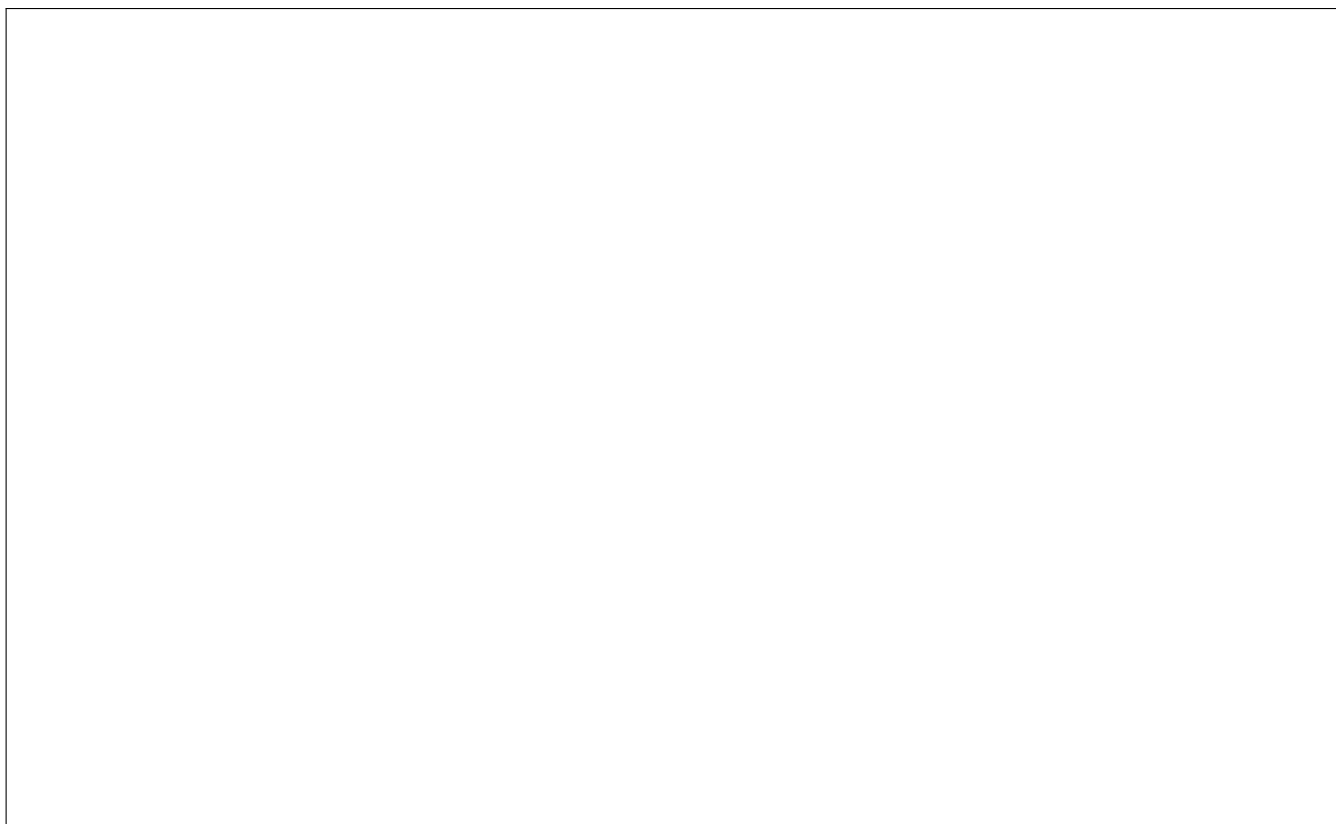


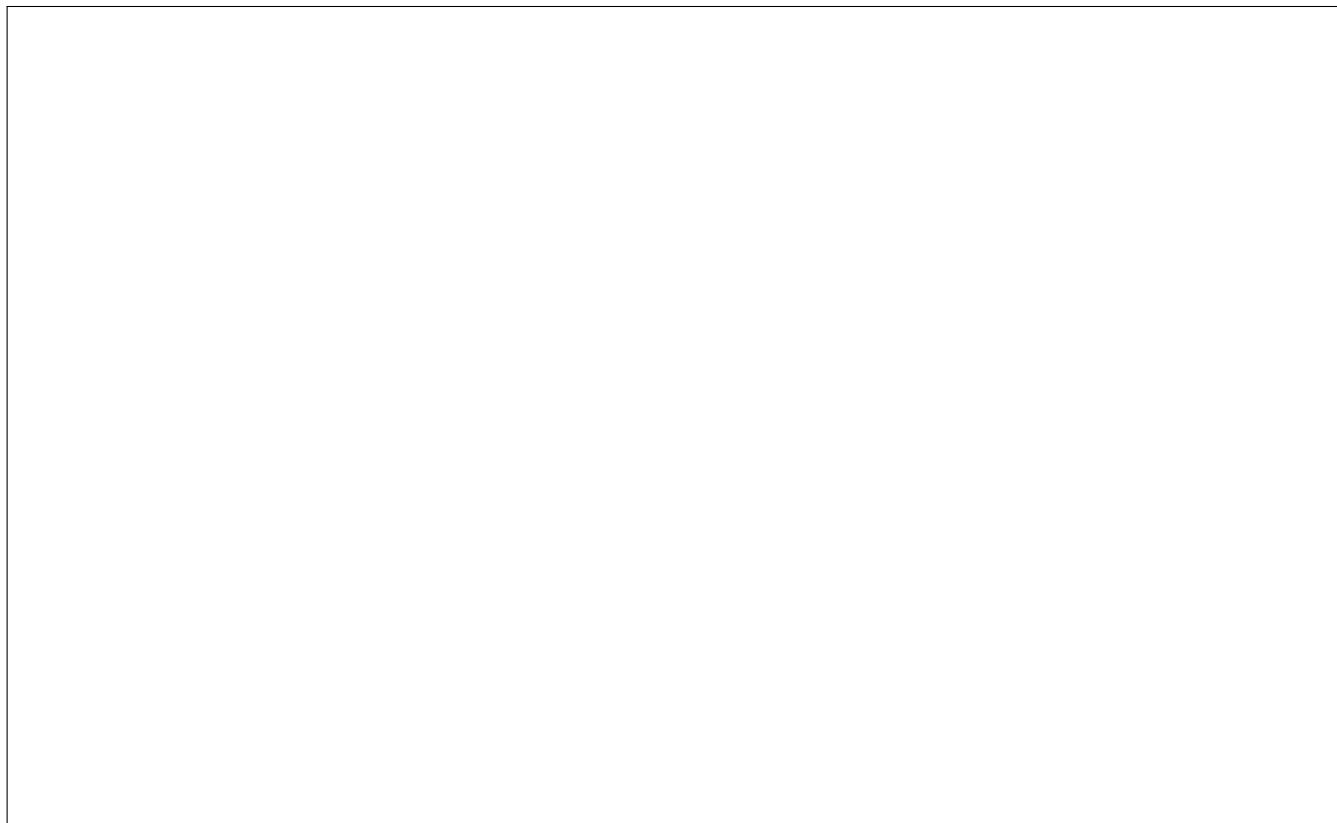
10. Sachant que le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone n°2 (figure 3) est (*S*), représenter, en détaillant votre raisonnement, la configuration du centre stéréogène.



11. Déduire des informations spectroscopiques fournies ainsi que de la table des constantes de couplage fournie dans les données la structure moléculaire précise de la molécule **X** (on attend en particulier que la configuration des atomes 4 et 5 soit précisée) et attribuer du mieux possible les signaux aux protons qui en sont responsables.

**La présence d'atomes de carbone stéréogènes dans la molécule peut entraîner la non équivalence de protons d'atomes d'hydrogène de groupes CH<sub>2</sub>; dans ce cas, le couplage géminale entre les deux protons, caractérisé par une constante de couplage notée <sup>2</sup>J, apparaît sur le spectre.**





## 2 Synthèse de l'espèce Y

Le schéma de synthèse de l'espèce **Y** est proposé sur la figure 4.

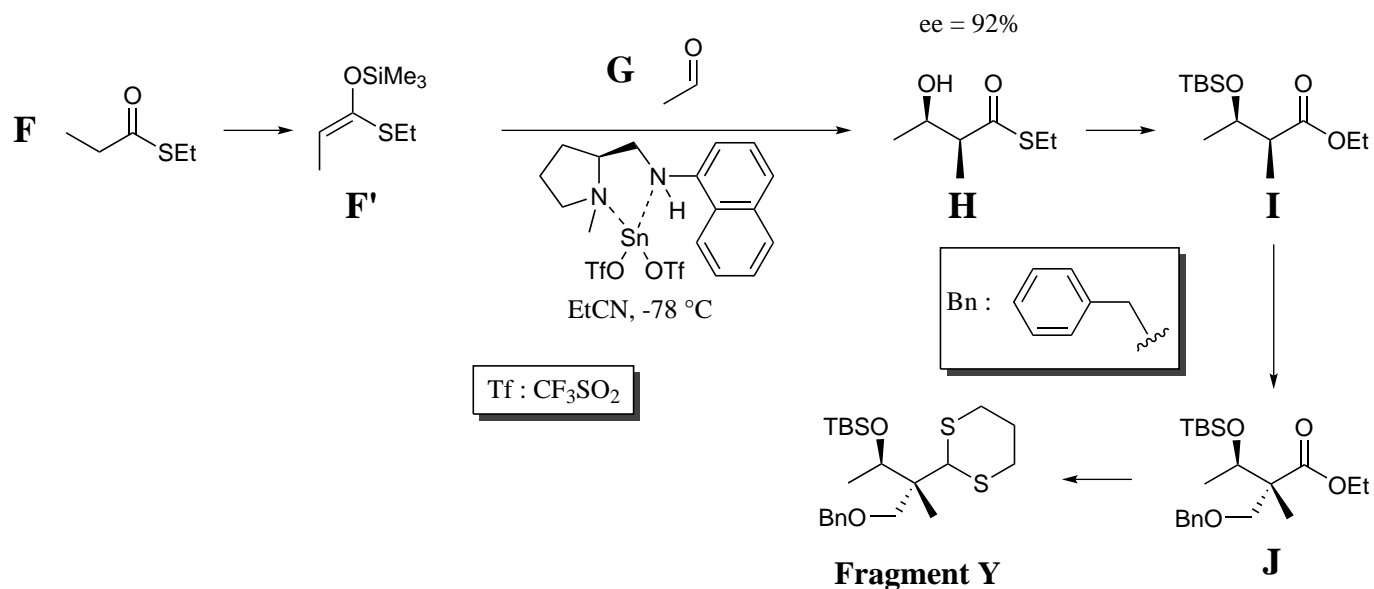


FIGURE 4 – Schéma synoptique de la synthèse de l'espèce **Y**.

L'excès énantiomérique  $ee$  est défini comme le rapport de la différence des quantités des deux énantiomères (nommés ena-1 et ena-2) par la somme des quantités correspondantes :

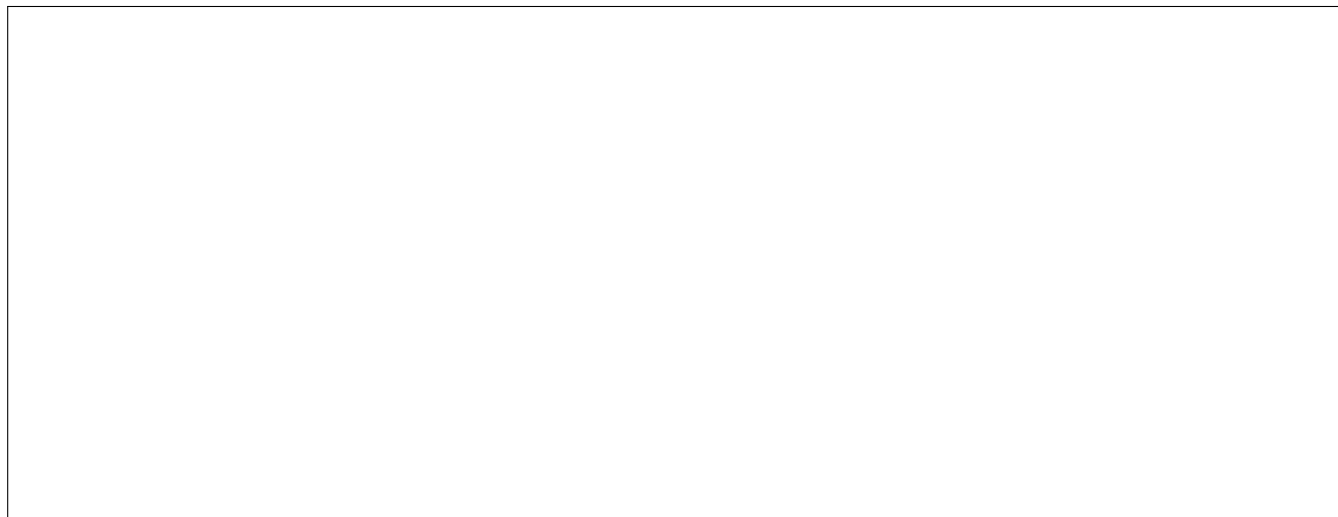
$$ee = \frac{|n(\text{ena-1}) - n(\text{ena-2})|}{n(\text{ena-1}) + n(\text{ena-2})}$$

12. Si on fait réagir le thioester **F** et l'aldéhyde **G**, en présence d'une base on peut espérer former **H**. Donner la transformation à laquelle cette étape s'apparente.

13. En réalité **F** est tout d'abord transformé **F'**. Préciser l'intérêt de cette étape.

14. Préciser les intérêts de l'espèce à base d'étain employée lors de la première étape (transformation **F** + **G** → **H**).

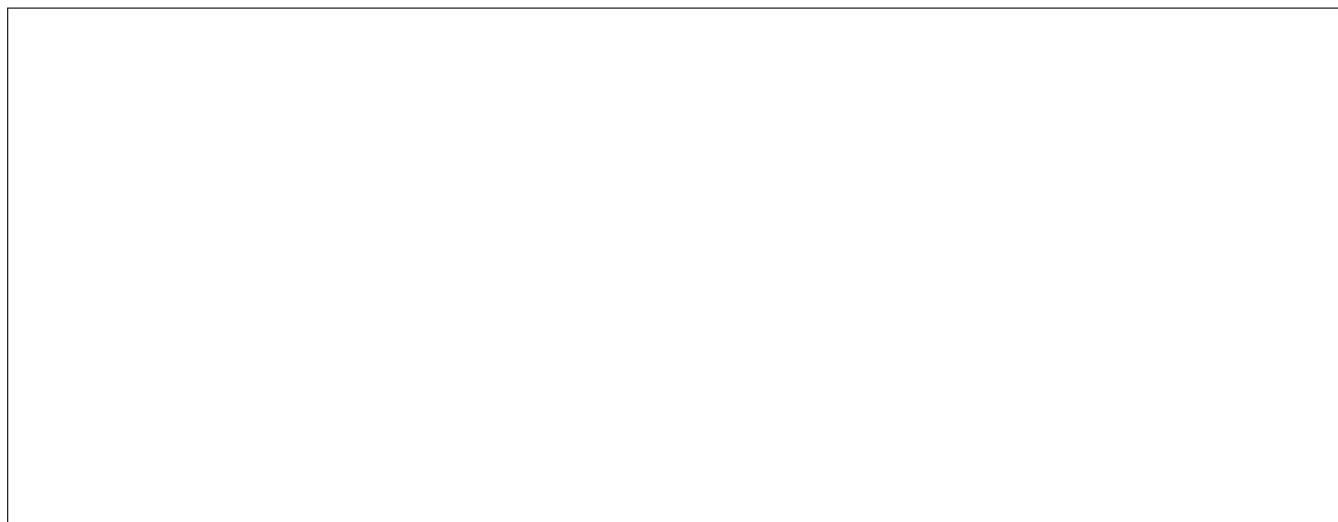
15. Proposer une méthode de synthèse de **J** à partir de **I**, sans se préoccuper des aspects stéréochimiques. Les mécanismes ne sont pas demandés.



### 3 Obtention de la (–)-Merrilianine

La suite de la synthèse consiste en la réaction de couplage entre les espèces **X** et **Y** conduisant à **K** suivie de plusieurs aménagements fonctionnels permettant l'obtention de l'intermédiaire clé : une dilactone cyclique. Ces étapes sont résumées sur la figure 5.

16. Lors de l'étape de couplage entre les espèces **X** et **Y**, du HMPA (hexaméthylphosphoramidate  $\text{OP}(\text{NMe}_2)_3$ ) est employé. Le HMPA est un solvant polaire aprotogène et dissociant ne solvatant pas les anions. Donner le schéma de LEWIS de cette molécule et préciser la géométrie autour de l'atome de phosphore. Quel est le rôle de *t*BuLi et préciser l'utilité du HMPA.



17. Donner la nature de la transformation **L** → **M**.



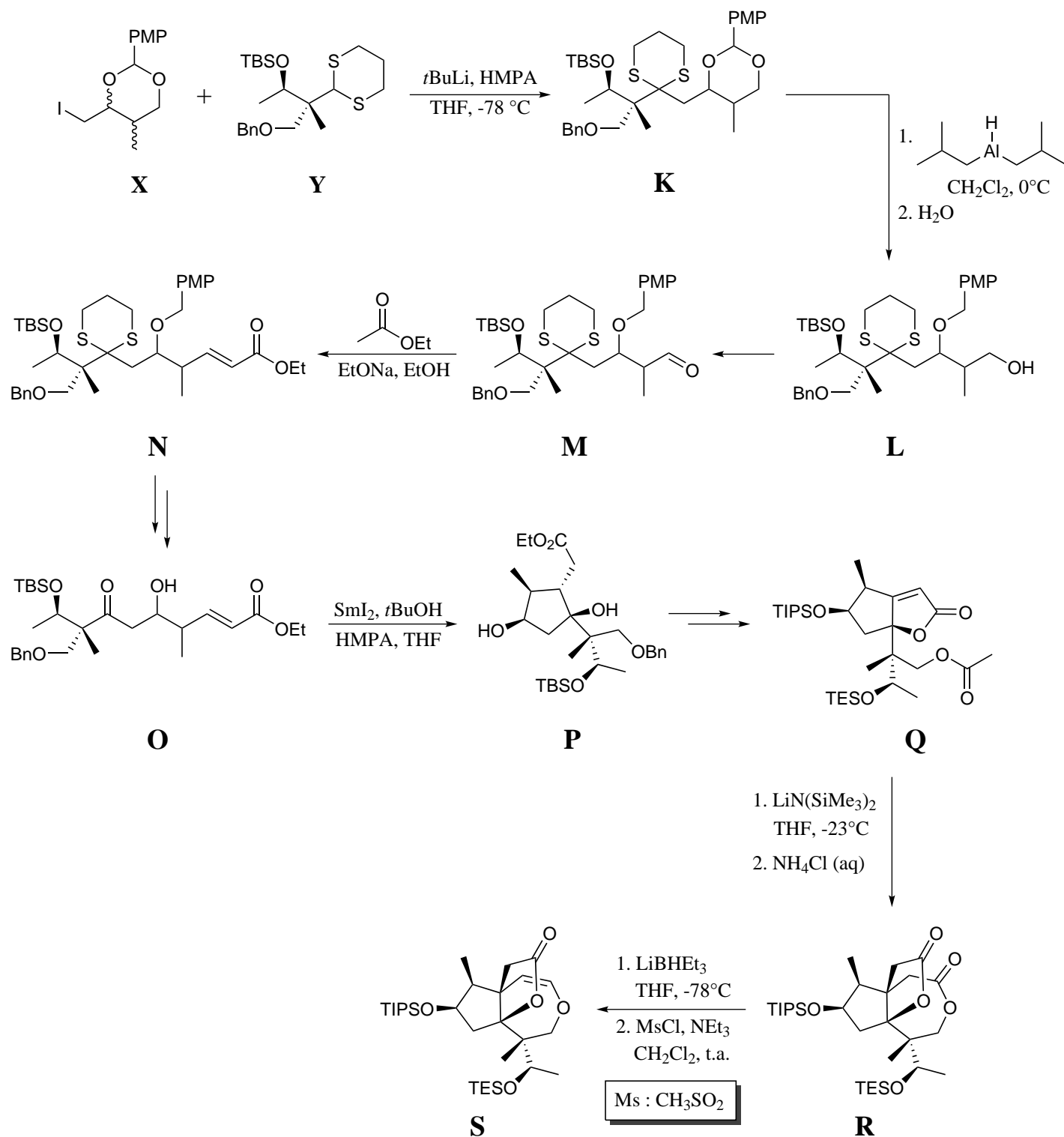
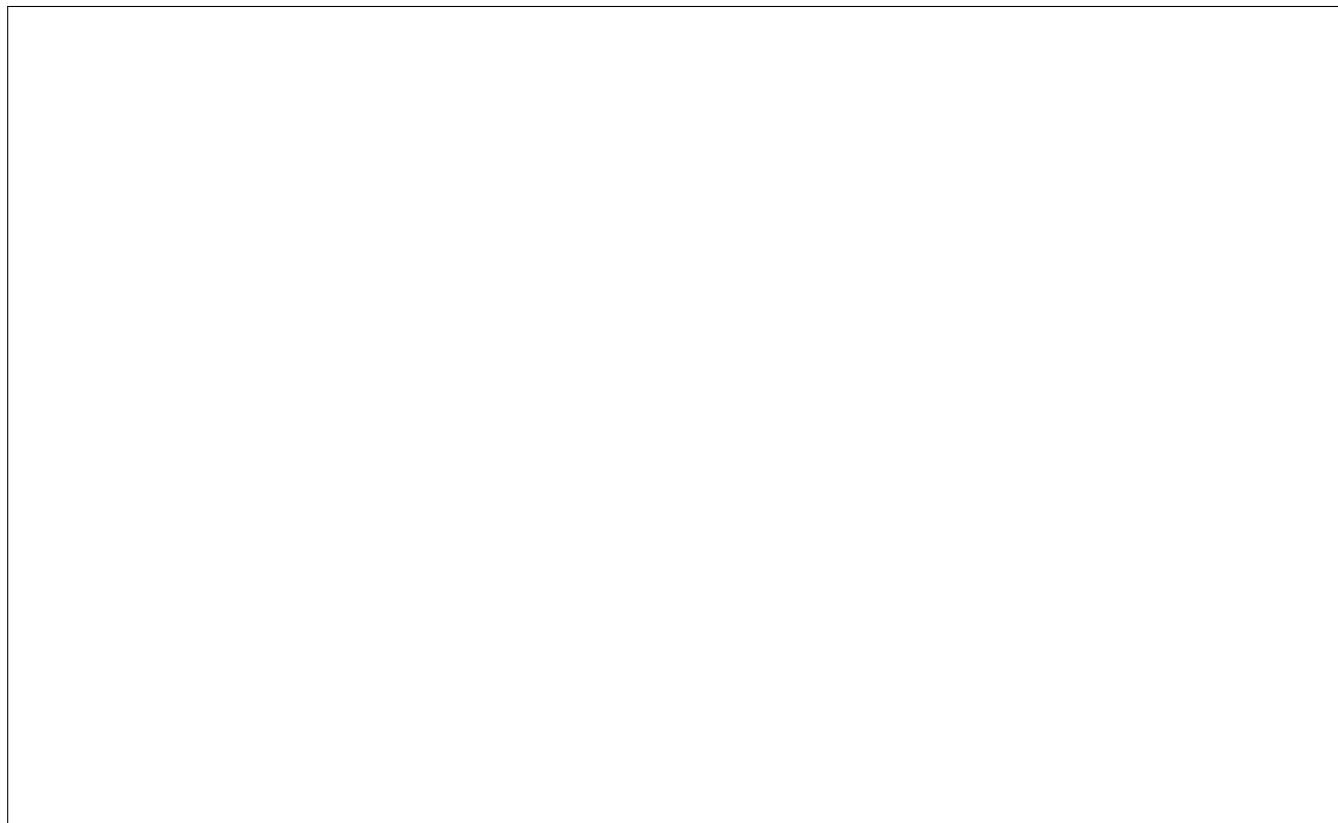


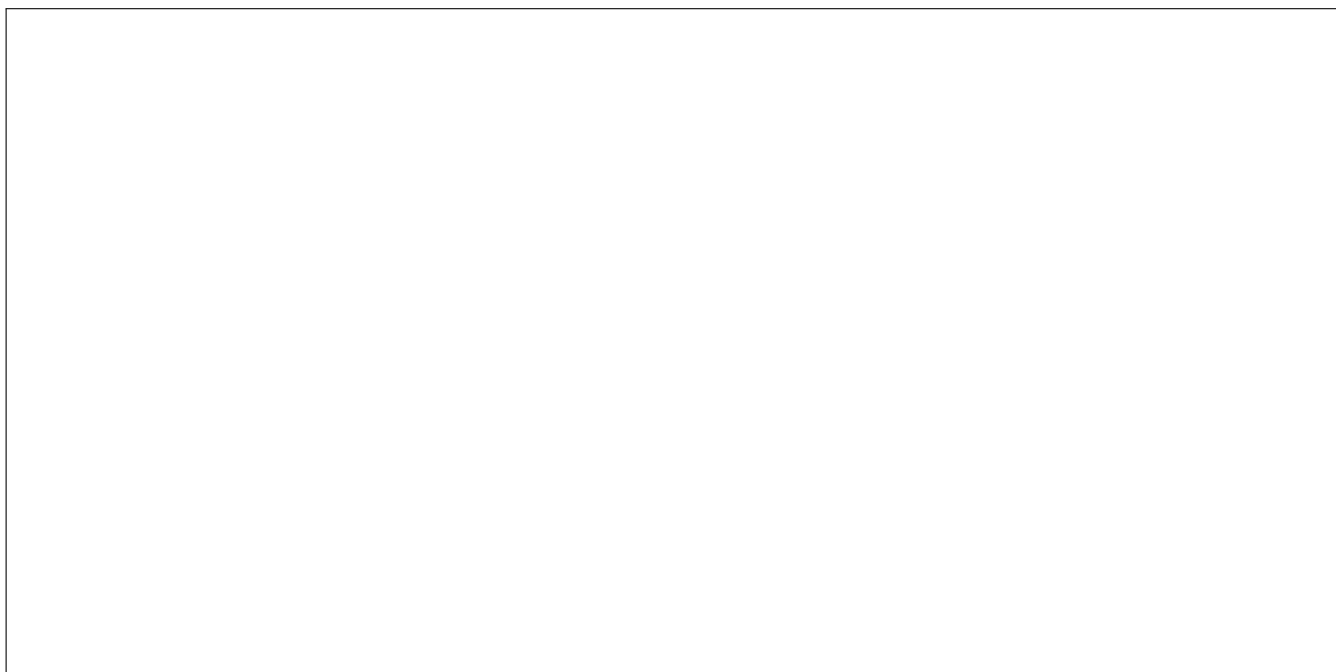
FIGURE 5 – Schéma synoptique de la synthèse de la (-)-Merrillianine.

18. Écrire le mécanisme d'obtention de **N** à partir de **M**.



L'étape de cyclisation permettant d'obtenir le troisième cycle est réalisée en utilisant le Bis(triméthylsilyl)-amidure de lithium ( $\text{LiN}(\text{SiCH}_3)_2$ ) dans le THF à  $-23^\circ\text{C}$ .

19. Discuter le choix de cette base et écrire le mécanisme de formation de la dilactone **R**.



Les auteurs avaient initialement prévu de transformer le groupe OTES en groupe OH afin de reprotéger différemment ce dernier. En réalisant cette déprotection ils ont observé une transformation inattendue décrite ci-dessous et conduisant à la molécule **T** à partir d'un intermédiaire réactionnel non isolé et indiqué entre crochets (figure 6).

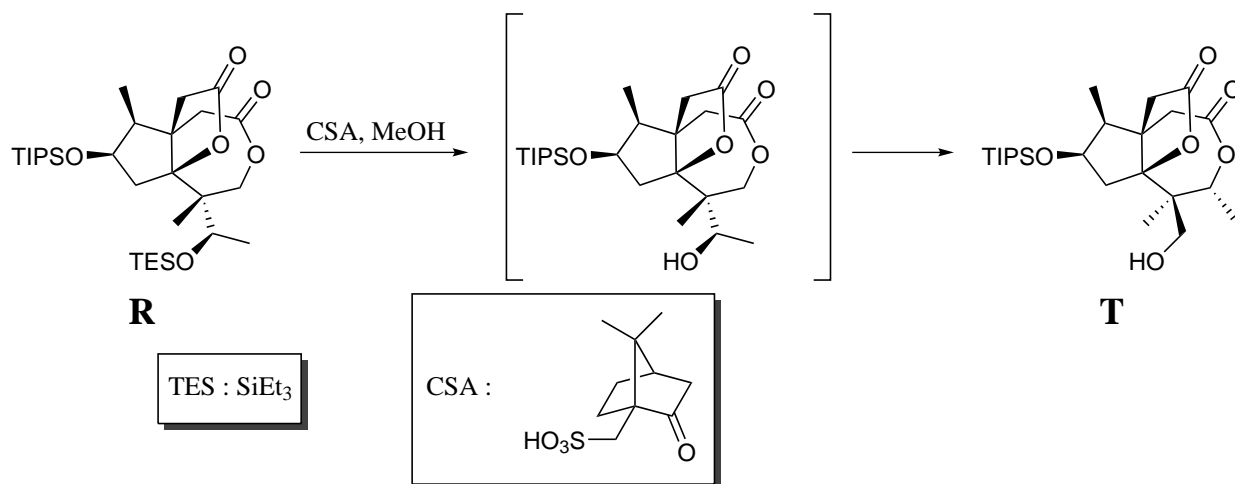
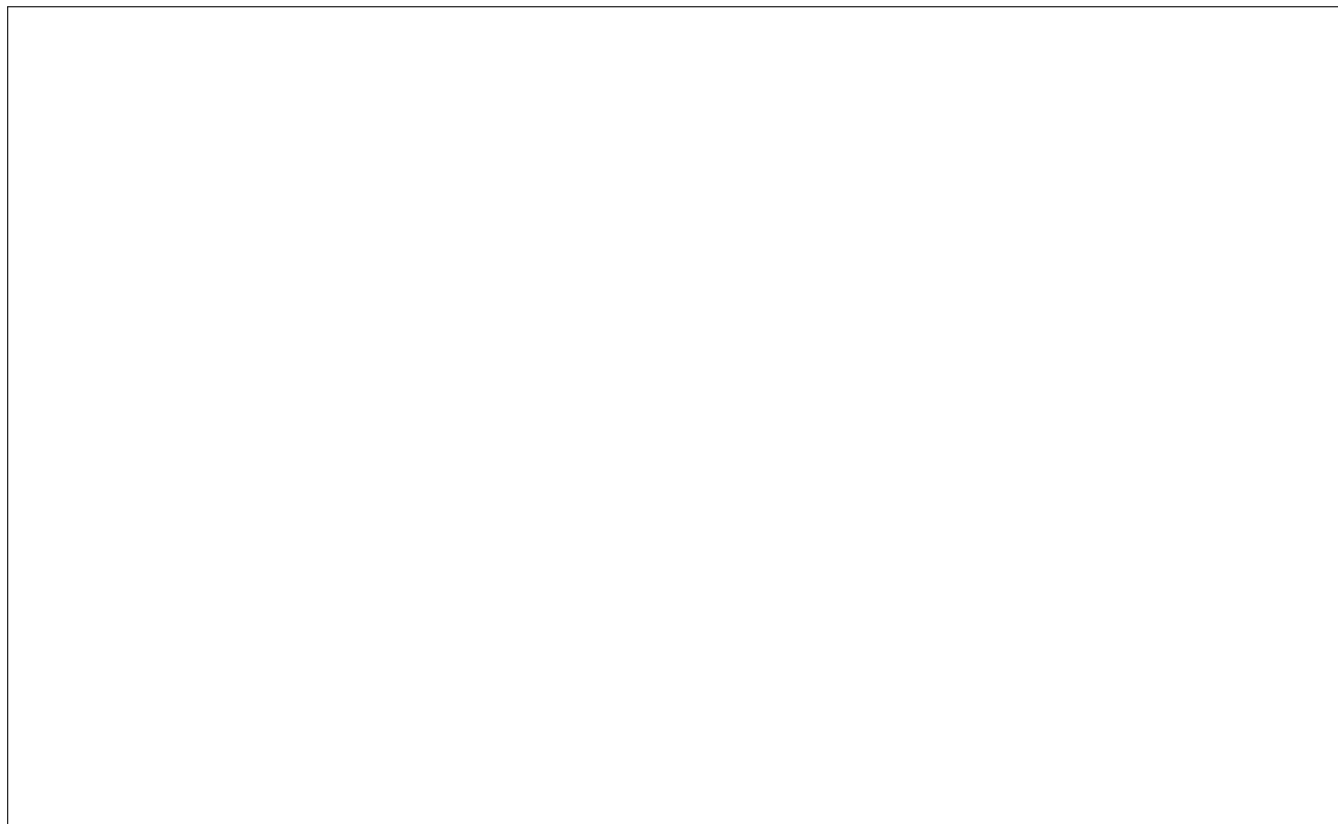


FIGURE 6 – Transformation inattendue.

20. Écrire le mécanisme de la réaction d'isomérisation entre l'intermédiaire entre crochets et le produit final (figure 6).

Une autre voie de synthèse a alors été proposée et consiste à former le produit **S**.

21. Donner la structure de l'intermédiaire **S'** formé par action de  $\text{LiBHET}_3$  et après hydrolyse (étape non précisée sur le schéma). Préciser le mécanisme de la transformation.



22. Proposer un mécanisme d'obtention de **S** à partir de **S'**. Préciser le (ou les) rôle(s) de la triéthylamine.

