



Année scolaire
2014/2015

Classe de PCSI 7
option PC

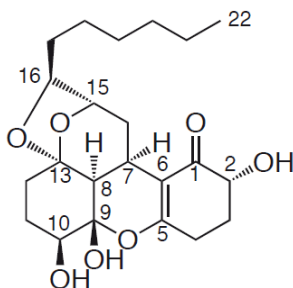
Durée de l'épreuve : 2 heures

Usage des calculatrices : interdit

Devoir surveillé de chimie n°6

Synthèse stéréocontrôlée du Trichodermatide A

En 2008, Pei et ses collaborateurs ont identifié dans certains champignons marins (*Trichoderma reesei*) une molécule possédant une importante activité cytotoxique à l'encontre des cellules de mélanomes humains (tumeurs de la peau). Ce composé, le Trichodermatide A, possède la formule ci-dessous [la numérotation des atomes est celle donnée dans l'article original] :



Cette activité anti-cancéreuse a conduit le chimiste japonais Hiroya et ses collaborateurs à élaborer une voie de synthèse rapide et stéréocontrôlée du Trichodermatide A. La stratégie de synthèse retenue est organisée autour de trois séquences :

1. la transformation de l'acide tartrique [1] en un aldéhyde chiral [9], méthode éprouvée de formation d'une molécule chirale à partir d'un précurseur chiral abondant [partie I] ;
2. la formation du système pentacyclique ; l'étape-clé de cette séquence est une cyclisation acido-catalysée permettant de former en une étape le système pentacyclique avec le contrôle de deux nouveaux centres stéréogènes [partie II] ;
3. la fonctionnalisation du polycycle pour obtenir le Trichodermatide A ; trois méthodes d'oxydation sont employées pour ces fonctionnalisations successives. On n'étudiera pas cette troisième séquence dans ce problème.

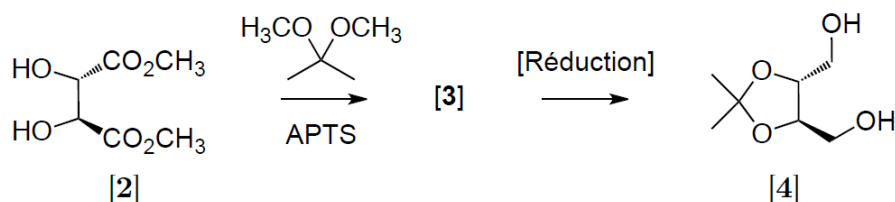
Le travail de ce groupe est paru dans la revue *Angewandte Chemie*, 2013, **52**, 3646-3649.

I) Transformation de l'acide tartrique en aldéhyde chiral

L'acide tartrique [1] (de formule semi-développée : HOOC-CHOH-CHOH-COOH) possède 3 stéréoisomères, dont deux seulement présentent une activité optique.

- 1) Expliquer ces faits en s'attachant à mettre en relation la structure des espèces et leur propriété optique.

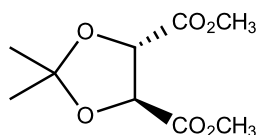
La première étape de la séquence, indiquée dans le dessin ci-dessous, est la formation d'un cétal [3] avec le 2,2-diméthoxypropane à partir de l'ester diméthyle de l'acide tartrique [2], en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS = CH₃-C₆H₄-SO₃H).



Le mode opératoire de cette réaction indique les quantités suivantes :

- ester diméthyle de l'acide tartrique [2] : $112 \cdot 10^{-3}$ mol ;
- acide *para*-toluènesulfonique : $0,53 \cdot 10^{-3}$ mol ;
- 2,2-diméthoxypropane : $340 \cdot 10^{-3}$ mol.

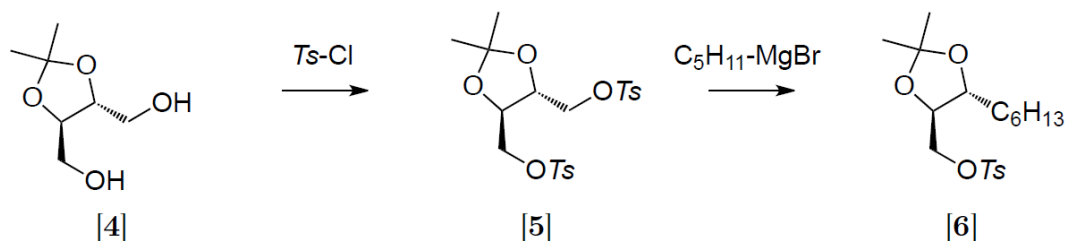
Le céral [3] qui se forme a pour structure :



- 2) Quel est le rôle de l'acide *para*-toluènesulfonique ? La réaction pourrait-elle se produire en l'absence de cet acide ?
- 3) Écrire l'équation-bilan de la réaction [2] → [3] puis proposer un mécanisme réactionnel.
- 4) Les réactifs ont-ils été introduits dans les proportions stœchiométriques ? Pour quelle raison les auteurs ont-ils choisi ces conditions ?

Le diester méthylique [3] est ensuite transformé en diol [4] par action du tétrahydruroaluminate de lithium (LiAlH₄).

La fixation de la chaîne carbonée est alors réalisée en deux étapes à partir du diol [4].



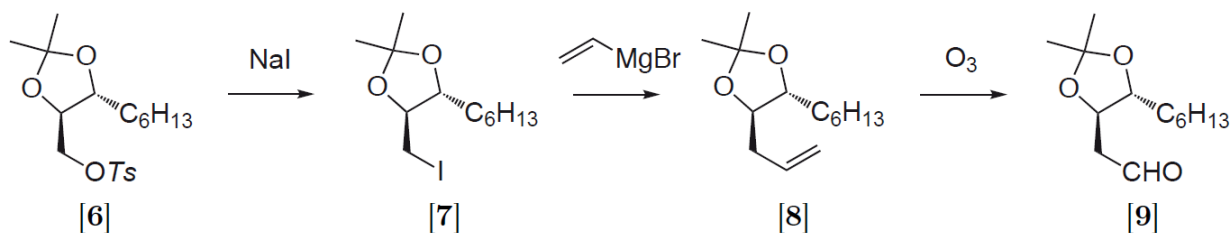
La première étape est une ditosylation du diol [4]. La deuxième étape est la réaction du ditosylate [5] avec un réactif de GRIGNARD (organomagnésien mixte) en présence d'un catalyseur au cuivre.

- 5) Proposer une méthode de préparation du réactif de GRIGNARD utilisé par les auteurs de la publication : préciser les réactifs et solvants employés, les conditions de formation et les précautions à prendre pour la préparation et dessiner le montage à réaliser.

Le mode opératoire de cette réaction indique les quantités suivantes pour les deux réactifs : 10 mmol de ditosylate [5] et 2 mmol de réactif de GRIGNARD. Le rendement en [6] est de 51 % par rapport au réactif limitant.

- 6) Quelle raison peut-on avancer expliquant le choix des auteurs sur les proportions des réactifs ?
- 7) Déterminer les stéréodescripteurs des atomes asymétriques de [5] (justifier en indiquant les priorités des groupes).
- 8) Pourrait-on envisager la formation d'un autre stéréo-isomère de [6] ?

La transformation du monotosylate [6] en aldéhyde [9] s'effectue en 3 étapes :



Le mode opératoire de la première étape ([6] → [7]) est donné ci-dessous :

2,7 g (7,3 mmol) de [6] sont additionnés lentement sous agitation vigoureuse à une solution de 3 g d'iodure de sodium dans le DMF (diméthylformamide : H-CO-N(CH₃)₂) à une température de 80-90°C. Le mélange est agité 2 h à cette température puis versé dans l'éther (100 mL), après refroidissement. La solution étherée est lavée avec de l'eau, de la saumure et séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie pour donner un liquide incolore [7] (2,25 g, 95%) dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- $[\alpha]_D^{20} = -20,4^\circ$ ($c = 1,125 \text{ g.mL}^{-1}$, CHCl₃) [valeur de la littérature : $[\alpha]_D^{15} = -19,8^\circ$ ($c = 3,6 \text{ g.mL}^{-1}$, CHCl₃)].
- ¹H RMN (solvant CDCl₃) : $\delta = 3,76$ (m, 1H), 3,61 (dd, 1H, $J = 1,8 \text{ Hz}$; 7,14 Hz), 3,28 (dd, 2H, $J = 5,4 \text{ Hz}$; 9,14 Hz), 1,63 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (m, 8H), 0,87 (t, 3H, $J = 6,5 \text{ Hz}$).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane.

- 9) Quelle est la signification des indice et exposant de la grandeur $[\alpha]$? Quelle unité les auteurs auraient-ils dû employer pour $[\alpha]$?
- 10) Comment les auteurs ont-ils calculé la valeur $[\alpha]_D^{20} = -20,4^\circ$? Quelle grandeur ont-ils mesurée ? Avec quelle appareil ? En faire un schéma de principe.

La valeur de $[\alpha]_D$ reportée de la littérature (entre crochets) est différente de celle trouvée par les auteurs de la publication.

- 11) Quelles raisons peut-on avancer pour expliquer cette différence ?

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton fait apparaître deux signaux sous forme de singulets d'intégration 3H, à 1,43 ppm et 1,39 ppm, que l'on peut attribuer aux groupes méthyle liés au carbone portant la fonction acétal.

- 12) Comment expliquer l'existence de deux signaux ? Pourquoi les groupes méthyle ne sont-ils pas parfaitement isochrones ?
- 13) Écrire l'équation-bilan de la transformation : [6] → [7]. Quelle est la nature de la réaction de formation de [7] à partir du tosylate [6] ?
- 14) Écrire le mécanisme de cette réaction. Préciser les principales caractéristiques de ce mécanisme. Quel est l'intérêt d'utiliser le DMF, solvant polaire ($\epsilon = 38$) et aprotogène ?

La transformation de [7] en [8] fait intervenir un réactif de GRIGNARD puis [8] est transformé en [9] au moyen d'une ozonolyse.

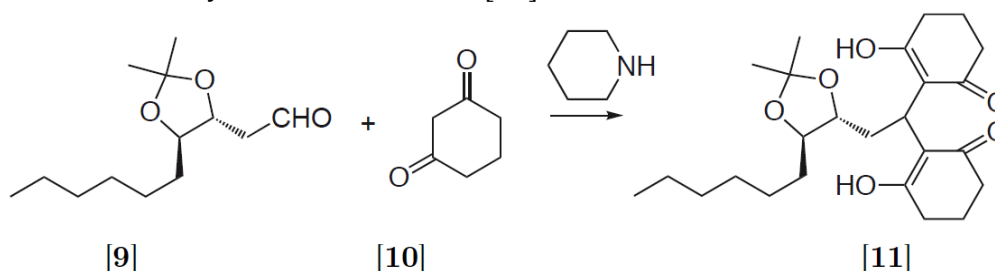
Les caractéristiques de [8] sont les suivantes :

- $[\alpha]_D^{20} = -30,4^\circ$ ($c = 0,78 \text{ g.mL}^{-1}$, CHCl₃) [valeur de la littérature : $[\alpha]_D^{15} = -31,0^\circ$ ($c = 2,9 \text{ g.mL}^{-1}$, CHCl₃)].
- ¹H RMN (solvant CDCl₃) : $\delta = 5,84$ (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,28 (m, 8H), 0,88 (t, 3H, $J = 6,2 \text{ Hz}$).

- 15) Attribuer les différents signaux du spectre de RMN de [8] (voir la table fournie en fin d'énoncé).
- 16) Donner la structure de Lewis de la molécule d'ozone (O₃), préciser les formules mésomères possibles de la molécule. Cette molécule possède un moment dipolaire de 0,49 D. Expliquer.

II) Formation du système pentacyclique

La formation du système pentacyclique commence par la réaction de l'aldéhyde [9] préparé dans la partie précédente avec la cyclohexane-1,3-dione [10] selon le schéma suivant :



La réaction entre [9] et [10] est effectuée dans l'éthanol pendant 6 h à température ambiante en présence de pipéridine, une amine secondaire dont le pK_a du couple pipéridinium/pipéridine vaut 11,2. Le rendement est de 89% en produit [11].

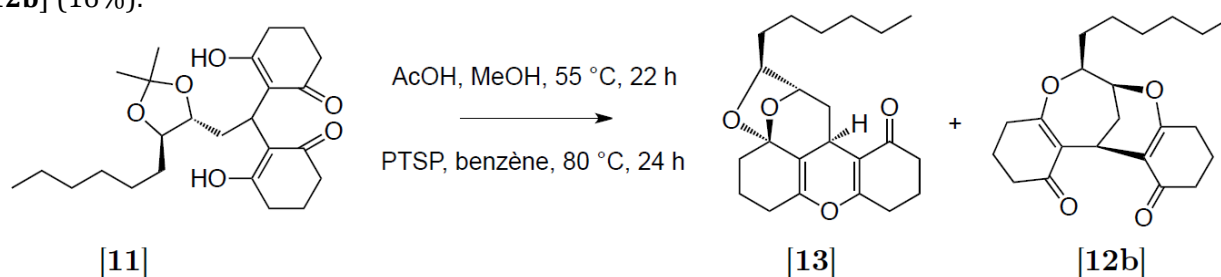
- 1) La cyclohexane-1,3-dione [10] a un pK_a de 5,3. Écrire la structure de la base conjuguée et expliquer l'origine de sa remarquable stabilité.
- 2) Donner l'équation-bilan de la réaction entre la pipéridine et la cyclohexane-1,3-dione [10].

La base conjuguée de la cyclohexane-1,3-dione ainsi générée réagit avec l'aldéhyde [9] pour donner [11] selon une séquence complexe d'étapes élémentaires, dont la première est une addition nucléophile, conduisant à la formation d'un intermédiaire [Int1].

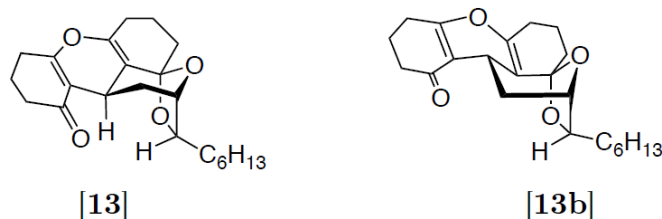
- 3) Donner la structure de l'intermédiaire [Int1] issu de la réaction de l'aldéhyde [9] avec la base conjuguée de la cyclohexane-1,3-dione et le mécanisme de sa formation. On ne demande pas la suite du mécanisme passant de [Int1] à [11].

Les auteurs ont ensuite mis à réagir le produit [11] dans différents milieux acides dans le but d'obtenir le polycycle désiré. Trois modes opératoires utilisant un milieu acide ont été essayés par les auteurs, donc celui-ci :

[11] traité par l'acide acétique dans le méthanol suivi de l'ajout de para-toluènesulfonate de pyridinium conduit au produit attendu [13] (74%) avec un peu d'un produit polycyclique non désiré [12b] (16%).



Dans la publication, les auteurs commentent la stéréochimie du produit [13] obtenu, par rapport à un autre produit qu'on aurait pu envisager :



« The production of [13] is presumably due to its greater thermodynamic stability compared to [13b]. »

- 4) Les conformations de [13] et [13b] sont pratiquement figées. Comment peut-on expliquer ce manque de flexibilité des molécules ?
- 5) Quelle relation d'isomérisie existe-t-il entre [13] et [13b] ? Justifier très soigneusement ; il est fortement recommandé d'utiliser pour cela des descripteurs stéréochimiques.

- 6) Pourquoi, selon vous, les auteurs signalent-ils que la molécule [13] est probablement plus stable que [13b] ?
- 7) D'après le commentaire des auteurs, le passage de [11] à [13] constitue-t-il une réaction renversible ? Expliquer.

Déplacements chimiques en RMN du proton par rapport au tétraméthylsilane.

