

# Devoir surveillé de chimie n°6

Année scolaire  
2018/2019

Classe de PCSI 7 option PC

Durée de l'épreuve : 2 heures

Usage des calculatrices : interdite

**N.B.** Une présentation soignée est exigée ; les réponses doivent être justifiées (avec concision).

Un document-réponse est fourni en dernière page de ce sujet. Il devra être détaché et joint à votre copie.

## Synthèse du fragment C1-C13 du leucascandrolide A

Le leucascandrolide A, noté par la suite **1**, est un composé naturel isolé de l'éponge calcaire *Leucascandra caveolata* collectée en 1989 dans la mer de Corail en bordure de côte Est de la Nouvelle Calédonie. Ce macrolide est un puissant inhibiteur de la prolifération de cellules cancéreuses humaines de plusieurs souches (**1** est cytotoxique à partir de  $50 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). C'est aussi un antifongique très efficace contre la levure *Candida albicans*, un pathogène qui infecte notamment les patients immunodéprimés. Pour ces raisons, et comme **1** n'est actuellement plus biodisponible, de nombreuses équipes scientifiques se sont intéressées à sa synthèse totale ou partielle dans les quinze dernières années. L'élucidation de sa structure, en particulier celle de la stéréochimie de ses centres stéréogènes, a résulté de l'emploi de nombreuses techniques spectroscopiques de pointe. La structure de **1** et son nom IUPAC sans indication de stéréochimie sont rapportés sur la figure 1.

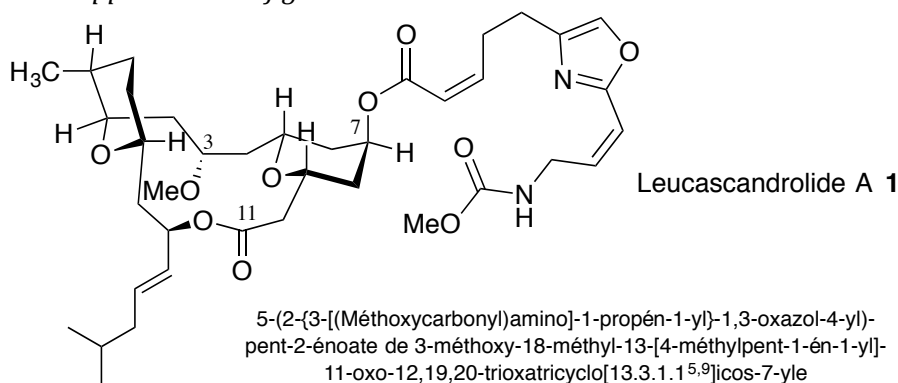


Figure 1 : représentation dans l'espace de la molécule de leucascandrolide A

L'équipe du Pr. Crimmins a publié au cours de l'année 2000 une synthèse partielle du leucascandrolide A qui décrit la préparation du fragment C1-C13. Les auteurs proposent également une analyse rétrosynthétique complète, représentée sur le schéma 1, dans laquelle le fragment C1-C13 correspond au composé **3**. Les numéros des atomes qui figurent sur chaque fragment sont ceux classiquement utilisés, et sont différents de ceux précédemment employés pour la nomenclature. Cette analyse met en évidence le rôle clé joué par l'intermédiaire **4** dont la réactivité est liée à l'existence de conformations privilégiées. Après une première partie s'intéressant à quelques propriétés générales du leucascandrolide A et aux grandes lignes de sa synthèse, une deuxième partie du problème aborde l'analyse conformationnelle de deux composés modèles de la molécule **4**. Enfin, dans la dernière partie, certaines étapes de la synthèse de **4** sont étudiées.

# I - Généralités structurales

- 1) Sur la figure 1 du document réponse, marquer d'un astérisque (\*) tous les atomes asymétriques du leucascandrolide A.
- 2) Le leucascandrolide A comporte également des liaisons doubles dissymétriques. Sur la figure 1 du document réponse, indiquer à côté de chaque liaison double dissymétrique son stéréodescripteur. Justifier en inscrivant les ordres de priorité nécessaires.
- 3) Selon la perspective de la figure 1, l'atome de carbone numéro 7 peut être dessiné ainsi :

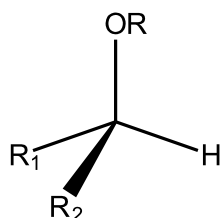


Figure 2 : représentation simplifiée de l'atome de carbone numéro 7

- a) Au moyen d'un arbre de développement, déterminer lequel des groupes  $R_1$  ou  $R_2$  est prioritaire sur l'autre selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog (entourer sur votre arbre les atomes qui permettent de trancher).
  - b) Reproduire la figure 2 sur votre copie, et inscrire les priorités des 4 groupes. En déduire le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone n°7.
- 4) Identifier pour les étapes rétrosynthétiques **A**, **B** et **D** du schéma 1 les points de déconnexion permettant de passer de **1** à **2**, de **2** à **3** et de **4** à **5+6**. Pour cela, indiquer les liaisons « coupées » sur le schéma 1 du document-réponse.

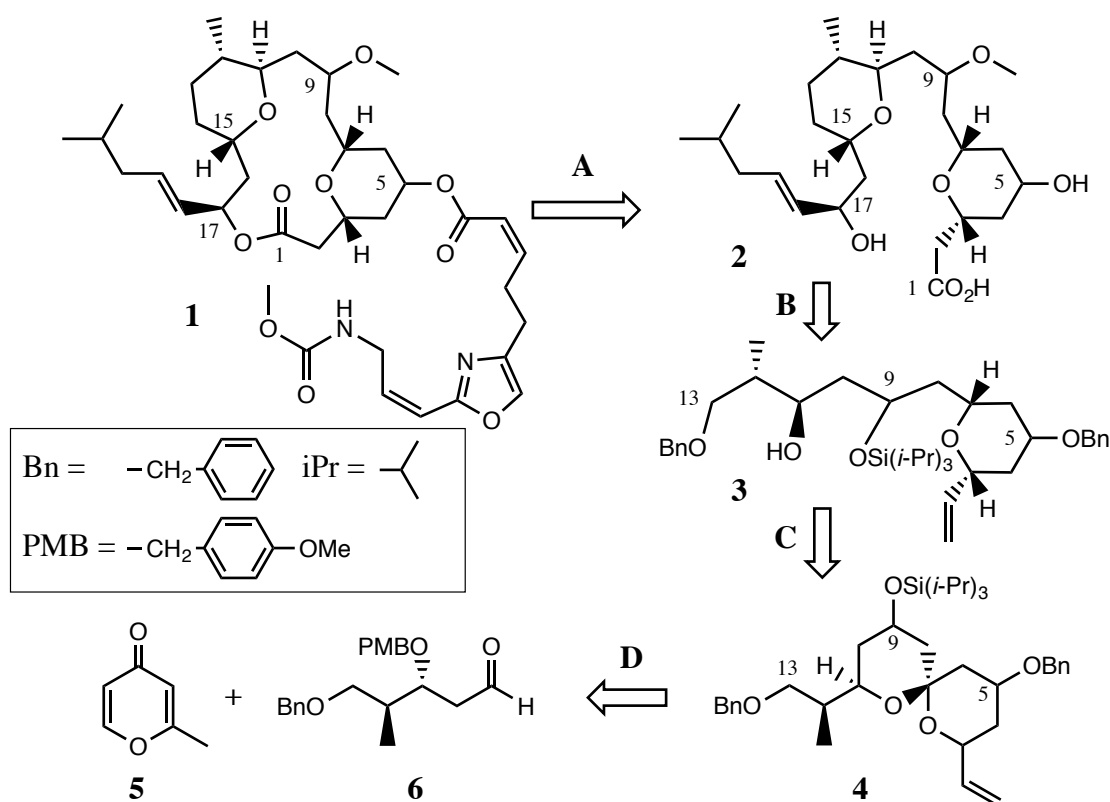


Schéma 1 : plan rétrosynthétique proposé par l'équipe du Pr. Crimmins pour la molécule **1**

## II - Analyse conformationnelle de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

Les conformations préférentiellement adoptées par la molécule **4** peuvent être estimées sur la base de l'analyse conformationnelle de composés de la famille du 1,7-dioxa-spiro[5.5]undécane. Le plus simple est le spiro-dérivé **I** représenté sur le schéma 2 (spiro signifie qu'un seul atome appartient aux deux cycles).

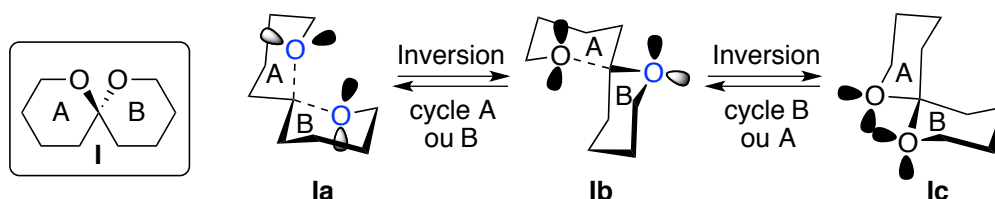


Schéma 2 : conformations possibles pour le 1,7-dioxa-spiro[5.5]undécane **I**

Il a été montré que la stabilité relative des conformations adoptées par la molécule **I**, notées **Ia**, **Ib**, et **Ic**, est dictée par l'influence antagoniste de deux groupes d'effets : (i) des effets stériques liés à l'encombrement des atomes, (ii) des effets stéréoélectroniques, appelés aussi effets anomères, dus aux interactions entre un doublet libre de l'atome d'oxygène du cycle et une liaison C-O positionnée en axial du cycle. Le doublet libre concerné et la liaison C-O sont alors en conformation relative anti (on parle de positions antipériplanaires). Ces dernières interactions sont mises en évidence sur le schéma 2 pour les conformations **Ia** et **Ib** de la molécule **I**, dans lesquelles les liaisons et les doublets concernés sont respectivement représentés en pointillés et en grisé. On admet dans la suite que les cycles tétrahydropyranes **A** et **B** sont majoritairement en conformation chaise.

Le décompte de la contribution respective de chacun des effets à l'énergie totale pour les 3 conformations de **I** permet d'obtenir leur classement par énergie croissante. Ainsi, dans la conformation **Ia**, les deux atomes d'oxygène sont en position axiale par rapport à l'autre cycle, ce qui correspond pour chaque oxygène à deux interactions propyléther gauche (IPG), évaluées à  $1,7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  chacune. Dans la conformation **Ic**, deux groupes méthylène  $-\text{CH}_2-$  sont orientés en position axiale, l'un par rapport au cycle **A** et l'autre par rapport au cycle **B**, ce qui correspond pour chacun à deux interactions butane gauche (IBG), évaluées chacune à  $3,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Pour le conformère **Ia** qui possède 2 effets anomères – contrairement au conformère **Ic** qui n'en a pas – la contribution anomère par rapport à l'énergie totale est estimée à  $-5,9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  par interaction. L'utilisation de ces valeurs permet de calculer la contribution globale de tous les effets par rapport à l'énergie totale pour ces deux conformations de la molécule **I**.

Conformations	Effet anomère ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	Effet stérique ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	Total ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
<b>Ia</b>	-11,8	6,8	-5
<b>Ic</b>	-	15,2	15,2

Tableau : contributions des effets stériques et électroniques pour les conformations **Ia** et **Ic**

- 1) Indiquer la nature stabilisante ou déstabilisante des effets stériques et anomères décrits ci-dessus.
- 2) Reproduire la conformation **Ia** en respectant avec soin le parallélisme des liaisons C-C dans les conformations chaise en perspective cavalière. L'atome d'oxygène du cycle **A** est en position axiale vis-à-vis du cycle **B**. Montrer clairement sur votre dessin avec quel(s) atome(s) porté(s) par le cycle **B** cet atome d'oxygène est en situation de répulsion stérique. Justifier la valeur «  $6,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  » qui figure dans le tableau, sachant que chaque interaction stérique précédemment identifiée est évaluée à  $1,7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , comme indiqué dans le texte (interactions IPG).

- 3) Représenter de même la conformation **Ib**, évaluer ses effets anomères et stériques et en déduire le classement par énergie croissante des trois conformations **Ia**, **Ib** et **Ic**, puis la conformation majoritairement adoptée par **I**.

Les calculs peuvent se compliquer si le dérivé spiro comporte un ou plusieurs substituants sur ses cycles, cas justement du composé **4**. À titre de second modèle du spiranne **4**, le (2*R*,8*S*)-2,8-diméthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane, noté **II**, est représenté sur le schéma 3 ainsi que ses 4 conformations possibles. Aux effets précédemment décrits pour **I** s'ajoutent de nouveaux effets stériques : les contributions des interactions 1,3-diaxiales dont les valeurs sont indiquées sur le schéma 3, exprimées en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Les interactions butane gauche (IBG) résultant de la position axiale des substituants *y* sont aussi indiquées.

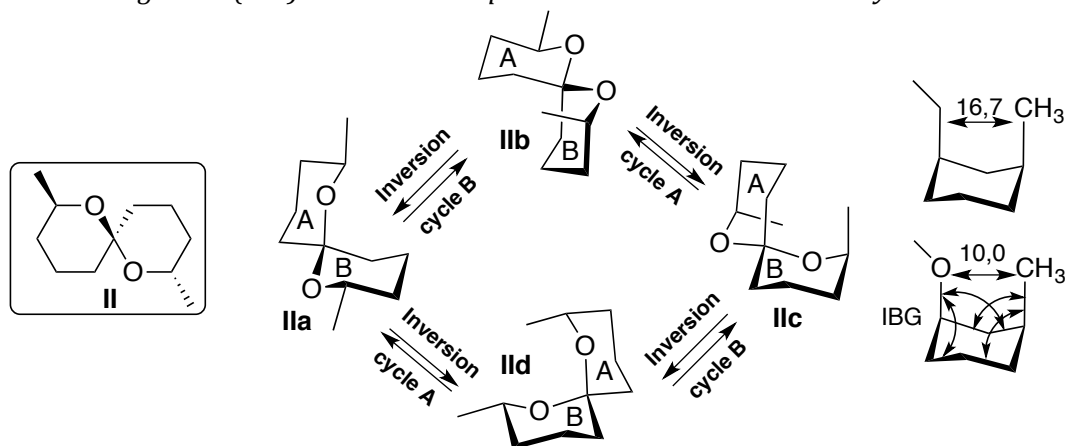


Schéma 3 : conformations adoptées par le 2,8-diméthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **II**

- 4) L'expérience montre que la conformation **IIa** est la plus stable de toutes. Donner des éléments d'interprétation (on ne demande pas de recenser *tous* les effets dans *toutes* les conformations).

### III - Synthèse de l'intermédiaire spirannique **4**

Une des séquences clés de la synthèse du leucascandrolide **A** est la préparation du composé **4** à partir de la méthylpyrone **5** et du pentanal fonctionnalisé **6** comme proposé sur le schéma rétrosynthétique (la stéréochimie de certains atomes de carbone a été omise dans la représentation des composés **1** à **4**). Les transformations engagées pour effectuer cette séquence contiennent des étapes de protection/déprotection de la fonction alcool avec des groupements spécifiquement choisis par les auteurs, notamment silylés. Ces étapes ne seront pas étudiées ici.

La 2-méthyl-4*H*-pyran-4-one (composé **5**) peut être déprotonnée par action d'une base forte peu nucléophile comme le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium  $\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$  dans le THF à  $-78^\circ\text{C}$ .

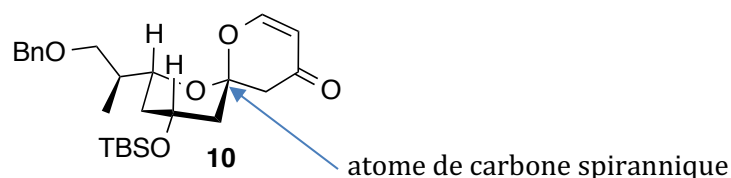
- Le spectre RMN du proton de la molécule **5** enregistré à 250 MHz fait apparaître quatre signaux, dont le déplacement chimique, l'intégration et la constante de couplage sont les suivants : (2,27 ppm, 3H,  $J = 1,75$  Hz) ; (6,15 ppm, 1H,  $J = 1,75$  Hz) ; (6,27 ppm, 1H,  $J = 6$  Hz) ; (7,68 ppm, 1H,  $J = 6$  Hz). Attribuer ces différents signaux aux protons de **5** et déterminer leur multiplicité (singulet, doublet, etc...). Préciser s'il s'agit de couplages  $^3J$  ou  $^4J$ .
- Identifier les protons de **5** qui possèdent un caractère acide. Justifier cette propriété. On notera **5'** la base conjuguée de **5**.
- Identifier l'anion et le cation dans le réactif  $\text{LiN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$ . Écrire la structure de Lewis semi-développée de l'anion bis(triméthylsilyl)amidure. Déterminer la géométrie autour de l'atome d'azote ; pourquoi l'atome d'azote est-il un site fortement basique ?
- Schématiser par des flèches courbes le mécanisme de l'échange de proton entre l'anion bis(triméthylsilyl)amidure et le composé **5**. Sachant que cette réaction est quasi-totale, placer les deux couples acide/base mis en jeu sur une échelle de  $\text{p}K_a$ .
- Une réaction parasite à l'échange de protons serait l'addition nucléophile de l'anion bis(triméthylsilyl)amidure sur le groupe carbonyle de **5**. Pourquoi cette réaction est-elle quasi inexistante ici ? Quel est l'intérêt de travailler à  $-78^\circ\text{C}$  ?

L'espèce **5'** réagit avec l'aldéhyde **6** par addition nucléophile pour fournir, après hydrolyse acide, un mélange en quantité voisine de deux alcools secondaires stéréo-isomères, notés **7**.

- 6) Expliciter le mécanisme de cette réaction, puis donner la structure topologique des composants du mélange **7** (en utilisant la projection de Cram pour les atomes asymétriques). Déterminer si les alcools obtenus sont énantiomères ou diastéréo-isomères.

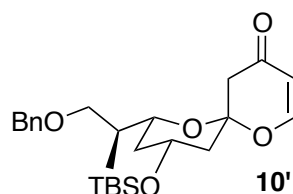
Le mélange **7** est séparé, l'alcool conservé pour la suite étant celui dont le descripteur stéréochimique du centre stéréogène juste créé est *R*. Cet alcool subit ensuite une suite de réactions, le transformant en un produit **8**, puis un produit **9**. Ces étapes et ces intermédiaires ne sont pas étudiés dans ce devoir.

Finalement, une dernière transformation permet de synthétiser la spiroénone **10** représentée ci-dessous :



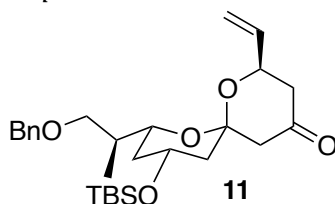
- 7) Donner le nom de la fonction chimique portée par l'atome de carbone spiroannique du produit **10**. Écrire le produit que l'on obtiendrait par hydrolyse acide de cette fonction. Le mécanisme n'est pas demandé.

Lorsqu'il est laissé plusieurs jours en milieu acide, le composé **10** se trouve en équilibre avec le composé **10'** ci-dessous :



- 8) Écrire un mécanisme réactionnel permettant d'expliquer le passage de **10** à **10'**.
- 9) En réalité, lorsque l'équilibre  $10 \rightleftharpoons 10'$  est atteint, le produit **10'** est très minoritaire. Proposer une explication à ce fait, en utilisant les résultats de l'analyse conformationnelle de la partie II.

Du bromure de vinylmagnésium ( $CH_2=CHMgBr$ ) est mis en réaction avec le spiranne **10** en présence d'iodure cuivreux  $CuI$  dans le THF. Le produit résultant, après hydrolyse acide du milieu réactionnel puis extraction, correspond à la structure **11** ci-après :



- 10) Rappeler la structure du THF (aussi appelé oxolane) et justifier pourquoi l'emploi de ce solvant est nécessaire lors de cette synthèse magnésienne.
- 11) Montrer que la fonction cétone de **10** est conjuguée avec la fonction alcène. Donner une conséquence de cette propriété sur la bande d'absorption caractéristique d'une liaison  $C=O$  en spectroscopie infrarouge (habituellement présentant un nombre d'onde d'environ  $1715\text{ cm}^{-1}$ ).
- 12) Compte tenu de l'endroit où se greffe le groupe carboné (voir structure de **11**) et des formules mésomères écrites à la question précédente, écrire le mécanisme de la réaction entre **10** et le bromure de vinylmagnésium, puis de l'hydrolyse acide conduisant à **11**.

Les dernières étapes de la synthèse, pour passer de **11** à **4**, ne seront pas étudiées.



NOM :

DOCUMENT RÉPONSE À RENDRE AVEC VOTRE COPIE

Figure 1 (pour les questions 1 et 2) :

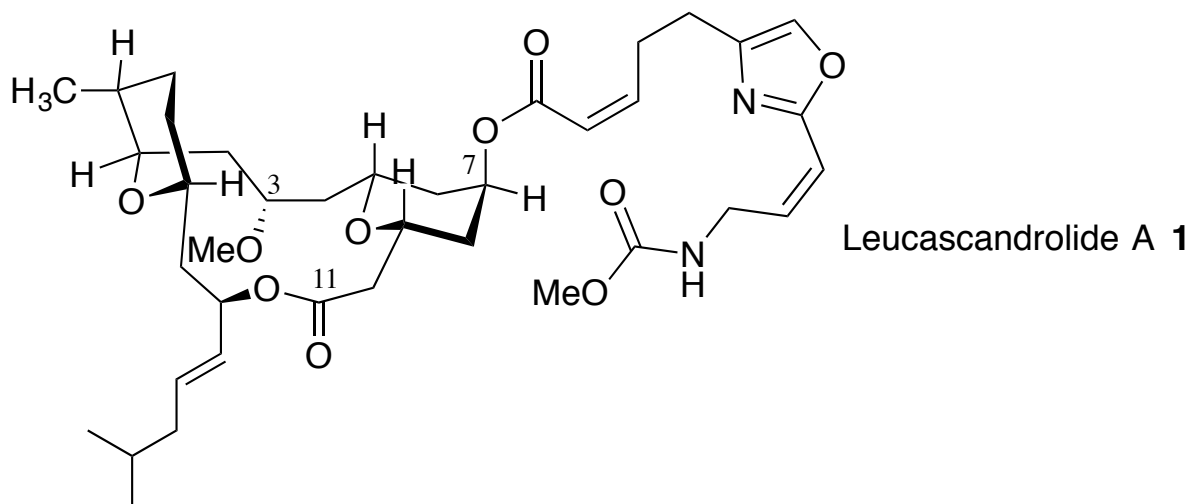


Schéma 1 (pour la question 4) :

