

Devoir surveillé de chimie n°7b (option PC)

Année scolaire
2021/2022

Classe de PCSI 3
option PC

Le devoir surveillé n°7 est composé de deux parties indépendantes :

- une partie à dominante chimie inorganique (voir autre sujet, 7a), d'une durée de 2 heures, et qui comptera 2/3 des points dans le barème.

- une partie à dominante chimie organique (ce sujet, 7b), d'une durée de 1 heure, et qui comptera 1/3 des points dans le barème ;

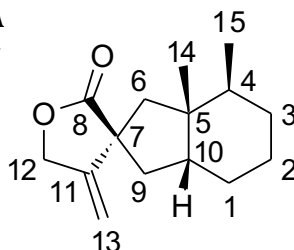
Les deux parties devront obligatoirement être rédigées sur des copies séparées.

Étude d'une synthèse de la (+)-bakkenolide A

Isolée pour la première fois en 1968 de la rhubarbe des tourbières (*Petasites japonicus*), la (+)-bakkenolide A, est une substance qui possède des propriétés antitumorales et insecticides. Dans cette partie, on se propose d'étudier une partie de la synthèse totale de cette molécule (Carneiro et al., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2877-2882).

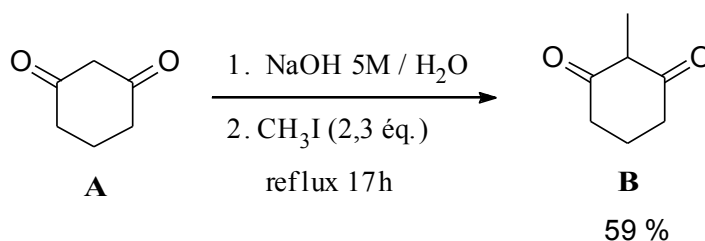
Structure de la molécule de (+)-bakkenolide A

La formule de la (+)-bakkenolide A est la suivante :

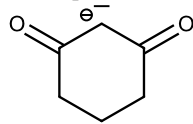


- 1) Que signifie le symbole (+) dans (+)-bakkenolide A ? À quel phénomène physique cela correspond-il ?
- 2) Combien existe-t-il de stéréo-isomères de configuration de la (+)-bakkenolide A ?
- 3) Déterminer le descripteur stéréochimique *R* ou *S* de l'atome de carbone n°7 de cette molécule.

La molécule de départ de la synthèse est la cyclohexane-1,3-dione A, qui est ajoutée à une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium. On ajoute ensuite 2,3 équivalents d'iodométhane à cette solution, ce qui signifie qu'on introduit dans le milieu réactionnel $n(\text{CH}_3\text{I}) = 2,3 n_{\text{initial}}(\text{A})$.

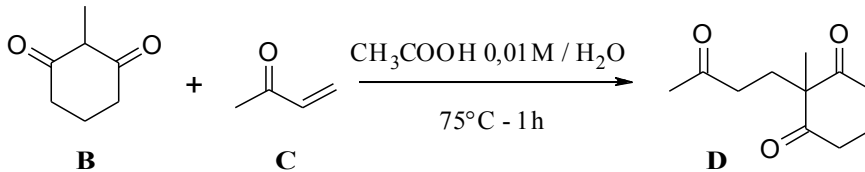


Lors de l'étape 1, la soude déprotonne l'espèce A pour donner l'anion A⁻ suivant :

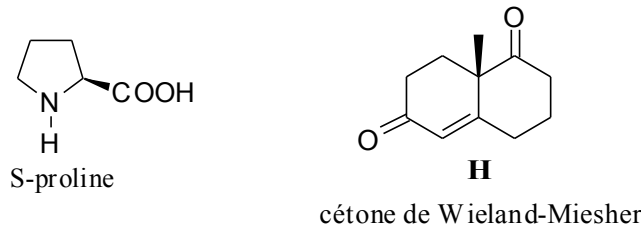


- 4) Montrer avec le symbolisme des flèches courbes l'échange de protons correspondant au passage de A à A⁻. Expliquer la remarquable stabilité de A⁻.
- 5) Le mécanisme le plus plausible pour l'étape 2 est-il le mécanisme S_N2 ou le mécanisme S_N1 ? Écrire ce mécanisme. Pourquoi, selon vous, utilise-t-on un large excès d'iodométhane dans cette étape ?

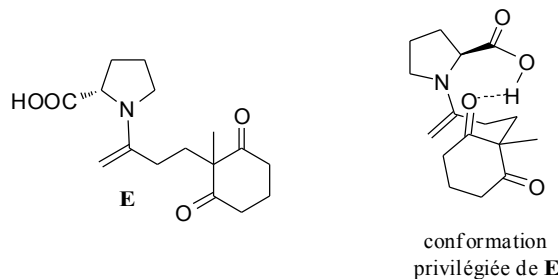
Le composé **B** est ensuite mis en milieu acide en présence de but-3-èn-2-one (ou méthylvinylcétone) **C** : on observe la formation du composé **D** :



Le composé **D** est ensuite mis à réagir dans du DMSO anhydre en présence de *S*-proline, qui joue le rôle de catalyseur. On obtient le composé **H** (cétone de Wieland-Miesher) avec un rendement de 57%.

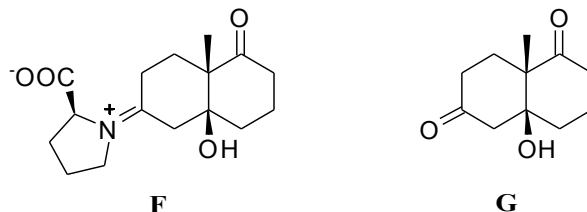


Pour expliquer la formation préférentielle de **H**, des études ont montré que la *S*-proline et le composé **D** réagissent pour former un intermédiaire réactionnel **E** dont la formule et la conformation privilégiée sont données ci-dessous :



- 6) Que représente le trait pointillé dans la conformation privilégiée de **E** ? Quel est l'ordre de grandeur de l'énergie de ce type d'interaction ?

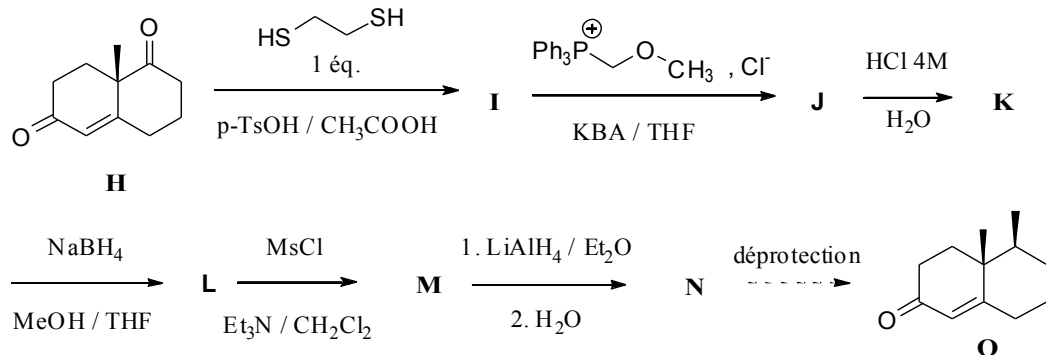
Lorsque le composé **E** est dans sa conformation privilégiée, il peut réagir de manière intramoléculaire pour donner l'intermédiaire zwitterionique **F**, représenté ci-dessous. Ensuite, **F** se décompose pour donner **G**, représenté ci-dessous, en libérant la *S*-proline. Enfin, **G** subit une déshydratation intramoléculaire pour donner quantitativement **H**.



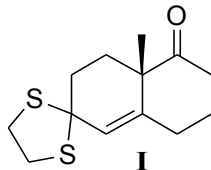
- 7) Montrer que dans l'intermédiaire **E**, le doublet non liant porté par l'atome d'azote est conjugué avec le doublet pi de la fonction alcène.
- 8) En déduire un mécanisme concerté (représenter les flèches courbes) pour expliquer le passage de **E** à **F** en un seul acte élémentaire.

- 9) **G** se déshydrate facilement en milieu acide. Écrire les deux alcènes que l'on pourrait a priori envisager. Quel alcène obtient-on majoritairement (nommé **H**) ? Justifier.
- 10) Donner la formule semi-développée du **stéréo-isomère** minoritaire **H'** formé à partir de **D** en même temps que **H**. Quelle relation d'isomérisie existe-t-il entre **H** et **H'** ? Comment peut-on qualifier cette réaction en terme de sélectivité ? Qu'aurait-on obtenu si on avait utilisé comme catalyseur l'énantiomère de la proline ?
- 11) Le spectre infra-rouge de **H** présente deux bandes d'absorption fortes à 1670 cm^{-1} et à 1740 cm^{-1} , attribuables aux vibrations d'élongation des liaisons doubles $\text{C}=\text{O}$. Comment expliquer la différence observée entre les valeurs de ces deux nombres d'onde ?

La suite de la synthèse est la suivante :

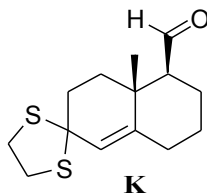


Un mélange équimolaire d'éthane-1,2-dithiol et de **H** en solution dans l'acide acétique est mis à réagir en présence d'acide paratoluènesulfonique. On obtient le composé **I**, représenté ci-dessous, avec un rendement de 99%. On précise que la formation du dithiocétal cyclique **I** est analogue à la réaction entre **H** et l'éthane-1,2-diol.



- 12) On protège ici un seul des deux groupements carbonyle : comment qualifier cette réaction en terme de sélectivité ?

Ensuite, **I** réagit avec du chlorure de (méthoxyméthyl)(triphényl)phosphonium en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (noté KBA). Puis, dans l'acide chlorhydrique à 4 mol L^{-1} , **J** donne le composé **K** dont la formule est :

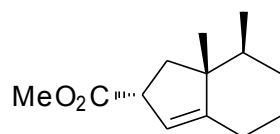


- 13) Donner la structure du composé **L**, et écrire un mécanisme pour le passage de **K** à **L**.
- 14) Quel réactif désigne-t-on par MsCl ? Donner la structure du composé **M**. Quel est l'intérêt de cette étape ? En déduire la structure du composé **N**, sachant que LiAlH_4 se comporte comme un excellent donneur d'hydrure nucléophile H^- .

Le passage de **N** à **O**, qui correspond à la déprotection du groupement carbonyle, n'est pas étudié.

- 15) Quel problème aurait-on rencontré si l'on avait fait la protection du groupement carbonyle de **H** avec de l'éthane-1,2-diol, les autres étapes étant identiques ?

L'énone cyclique **O** subit ensuite une contraction de cycle en une étape, non étudiée ici, pour donner le composé **Q** :



Q

On enregistre le spectre RMN du proton ^1H du composé **Q** dans CDCl_3 (fréquence de l'appareil 300 MHz).

On relève, entre autres, les signaux suivants :

δ / ppm	multiplicité	intégration	Constantes de couplage / Hz
0,85	doublet	3H	$^3\text{J} = 6,6$
0,91	singulet	3H	-
1,87	doublet de doublet	1H	$^2\text{J} = 12,8$ et $^3\text{J} = 9,0$
2,04	doublet de doublet	1H	$^2\text{J} = 12,8$ et $^3\text{J} = 8,1$
3,69	singulet	3H	-

16) Attribuer les signaux aux atomes d'hydrogène correspondants, en utilisant toutes les données du tableau ci-dessus.

Données : Déplacements chimiques des protons :

Type de proton	δ (en ppm)
Alkyle R- CH_3	0,8 – 1,0
Alkyle R- CH_2 -C-C=C	1,8-2,1
Ester R-COO CH_3	3,7

La suite de la synthèse, non précisée ici, conduit ensuite à la (+)-bakkenolide A en 8 étapes.