

Devoir surveillé de chimie n°5

Durée de l'épreuve : 2 heures

Usage des calculatrices : autorisé

N.B. Une présentation soignée est exigée ; les réponses doivent être justifiées (avec concision) et les principaux résultats doivent être encadrés.

Synthèse de l'euphorikanine A

L'euphorikanine A (figure 1) a été isolée de la racine d'euphorbe chinoise (*Euphorbia kansui*) et a été proposée comme traitement contre le VIH. Cependant, la présence de 4 cycles interconnectés et de nombreux centres stéréogènes représente un véritable défi en synthèse organique.

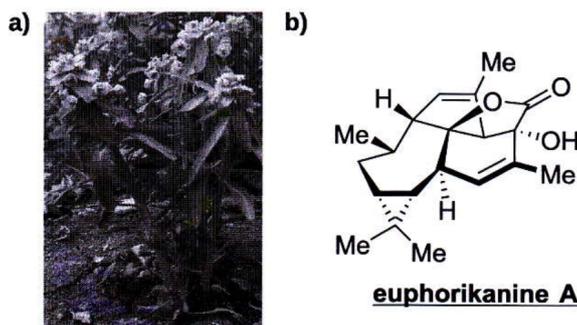


FIGURE 1 – a) Un plant d'*Euphorbia kansui* ; b) Structure de l'euphorikanine A ; Me = H_3C .

- 1) L'euphorikanine A comporte deux fonctions organiques oxygénées. Nommer ces fonctions.
- 2) Combien cette molécule comporte-t-elle d'atomes asymétriques ? Recopier la molécule sur votre copie, et marquer d'un astérisque tous les atomes asymétriques identifiés.
- 3) Déterminer le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone asymétrique portant le groupe hydroxyle OH. On justifiera l'ordre des priorités des groupes par un arbre de développement selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog.
- 4) Les liaisons doubles C=C de cette molécule peuvent-elles être qualifiées de dissymétriques ? Si oui, déterminer les descripteurs stéréochimiques adéquats pour identifier leur configuration. D'autres configurations seraient-elles possibles dans des stéréo-isomères de l'euphorikanine A ?
- 5) Parmi les atomes asymétriques de la molécule, quatre sont qualifiés d'atomes « en tête de pont ». Ainsi, leurs configurations absolues sont « liées » deux à deux, c'est-à-dire que si on recherche les stéréo-isomères de l'euphorikanine A, on ne peut inverser la configuration de l'un sans inverser la configuration de l'autre. Identifier les atomes concernés.
- 6) Compte tenu des réponses aux questions précédentes, déterminer le nombre N de stéréo-isomères que l'euphorikanine A comporte. Parmi ces N stéréo-isomères, combien sont des énantiomères et combien sont des diastéréo-isomères de l'euphorikanine A ?

I) Synthèse du composé 5

Une des voies de synthèse proposée pour l'euphorikanine A part de la molécule 1 pour arriver à la molécule 5 selon le schéma réactionnel représenté en figure 2. Cela nécessite quatre étapes pour augmenter la taille du cycle *via* une oxydation sélective.

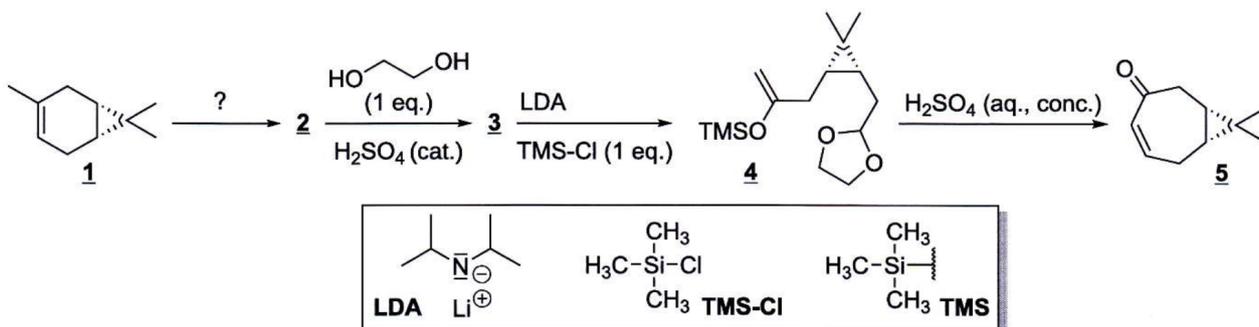


FIGURE 2 – Synthèse du composé 5 à partir de la molécule 1. *cat.* : en quantité catalytique; *eq.* : équivalent; *aq.* : aqueux; *conc.* : concentré.

Informations complémentaires :

Il existe différentes conditions opératoires permettant d'oxyder une fonction alcène. Certaines d'entre elles sont listées sur la figure 3. Dans les conditions expérimentales choisies pour effectuer l'oxydation de 1, le composé 2 présente en particulier des bandes de vibration à 1761 et 1778 cm^{-1} mais pas de bande large au-delà de 3200 cm^{-1} en spectroscopie infrarouge.

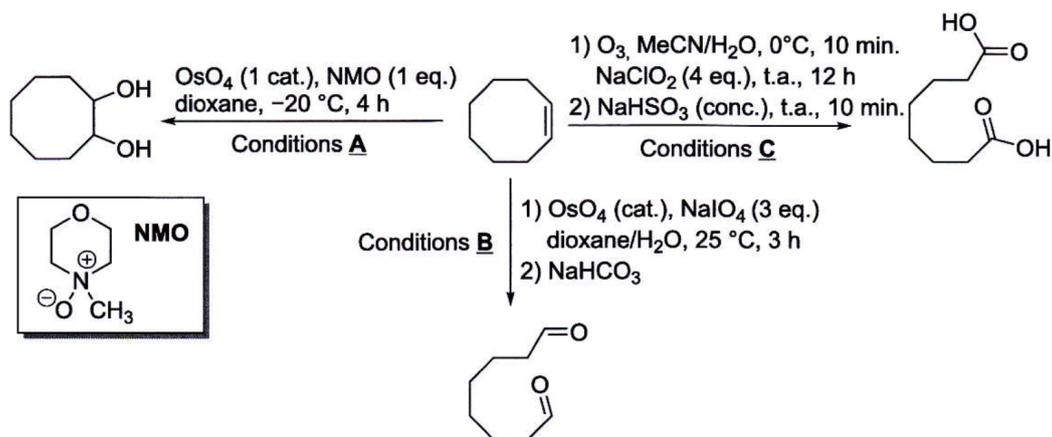


FIGURE 3 – Conditions opératoires pour oxyder le cyclooctène. *eq.* : équivalent, *t.a.* : température ambiante, *cat.* : quantité catalytique, *conc.* : concentré. Le dioxane est un solvant organique.

La spectroscopie infrarouge permet d'identifier des groupes fonctionnels par la présence de bandes d'absorption à des nombres d'onde caractéristiques. Ainsi, la présence d'une liaison double C=O est révélée par la présence d'une bande fine et intense au voisinage de $\sigma = 1700 \text{ cm}^{-1}$, alors que la présence d'une liaison O-H conduit souvent à une bande large au voisinage de $\sigma = 3300 \text{ cm}^{-1}$.

- 7) Dans l'encadré ci-dessus, le cyclooctène est soumis à trois conditions différentes, ce qui le transforme en trois produits possibles. En déterminant les nombres d'oxydation des atomes fonctionnels, montrer que ces trois transformations correspondent bien à des réactions d'oxydation de la fonction alcène.
- 8) Le tétraoxyde d'osmium (OsO_4) est un oxydant puissant, où l'élément osmium (Os) est à son nombre d'oxydation maximum. Sachant que l'osmium est situé dans le bloc *d*, en déduire le numéro de la colonne où se trouve cet élément dans le tableau périodique. Sachant, de plus, qu'il est dans la période 6, en déduire son numéro atomique.

- 9) Grâce aux informations fournies, déterminer la structure de la molécule **2**, ainsi que les conditions opératoires qui ont été utilisées pour l'obtenir (**A**, **B** ou **C**).

Dans les conditions utilisées pour former **3**, seule la fonction aldéhyde de **2** est transformée.

- 10) Donner la structure de **3**, ainsi que le nom de la réaction transformant **2** en **3**. Écrire le mécanisme réactionnel.
- 11) Le LDA est une base forte. Écrire son acide conjugué et donner un ordre de grandeur du pK_a du couple.
- 12) Dans la molécule **3**, les protons du groupe méthyle voisin de la fonction cétone possèdent un caractère acide. Ainsi, lorsque le LDA est mis en présence de **3**, une réaction acido-basique a lieu, qui produit la base conjuguée de **3**, que l'on notera **3'**. Écrire le mécanisme de cet échange de protons, et donner la structure de **3'**. Justifier l'acidité particulière de **3**.
- 13) La molécule TMS-Cl s'associe ensuite à **3'** pour conduire à **4**. Identifier les sites électrophile et nucléophile concernés lors de l'association de ces deux molécules.
- 14) Justifier l'intérêt de l'étape **2** → **3** dans cette séquence de réactions.

II) Synthèse du composé **8**

L'addition de la molécule **7** sur le composé **5** doit être contrôlée pour former ensuite le précurseur **8** (figure 5). Une des étapes clés est l'addition d'un organocuprate : le diméthylcuprate de lithium, de formule Me_2CuLi . Les organocuprates sont des composés ayant au moins une liaison cuivre-carbone.

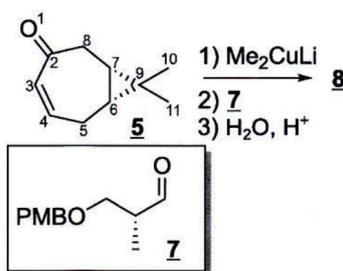


FIGURE 5 – Synthèse du composé **8**. $\text{Me}^- = \text{CH}_3^-$; PMB = paraméthoxybenzyl, voir figure 4.

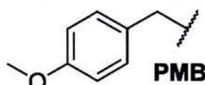


FIGURE 4 – Le groupe paraméthoxybenzyl, noté PMB

- 15) À l'aide d'un raisonnement qualitatif, justifier que l'organocuprate Me_2CuLi ait une réactivité comparable à celle de l'organomagnésien MeMgI , l'organocuprate étant toutefois moins réactif que l'organomagnésien.

On donne les électronégativités de Pauling : $\chi(\text{Mg}) = 1,3$; $\chi(\text{Cu}) = 1,9$; $\chi(\text{C}) = 2,6$

- 16) On essaie, dans un premier temps, de soumettre la molécule **5** à l'action de l'organomagnésien MeMgI . Pour cela, il est nécessaire de synthétiser cet organomagnésien, à partir d'une solution d'iodométhane dans l'éther anhydre. Indiquer le protocole détaillé pour préparer cet organomagnésien. Le montage expérimental devra être dessiné avec soin. On justifiera la nécessité d'utiliser de l'éther anhydre comme solvant.
- 17) Une solution de **5** dans l'éther anhydre est alors introduite dans l'ampoule de coulée du montage précédent et additionnée goutte à goutte. Écrire le mécanisme de la réaction qui se produit.

Il est possible de calculer la charge partielle portée par chacun des atomes de la molécule **5**, les valeurs trouvées sont données dans le tableau 4.

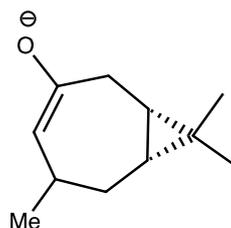
O ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰	C ¹¹
-0,50	0,59	-0,03	0,12	0,02	-0,05	-0,02	-0,07	-0,05	-0,02	0

TABEAU 4 – Charges partielles calculées pour les atomes autres que les atomes d'hydrogène pour le composé **5**. La numérotation des atomes est celle donnée dans la figure 5.

- 18)** Montrer que ce tableau permet bien d'interpréter le mécanisme réactionnel écrit à la question précédente.
- 19)** Un autre atome de carbone de **5** possède un caractère électrophile, quoique moins marqué. Quel est cet atome ? Peut-on rendre compte, au moyen de formules mésomères, du caractère légèrement électrophile de cet atome ?

Pour progresser dans la synthèse de l'euphorikanine A, il est nécessaire de greffer le groupe méthyle sur l'atome de carbone C⁴ de la molécule **5**, et non pas sur l'atome C². C'est pourquoi l'utilisation de l'organomagnésien n'est pas appropriée et qu'on le remplace par l'organocuprate Me₂CuLi.

- 20)** L'action de Me₂CuLi sur le composé **5** conduit à un produit anionique **6**, dont la structure est donnée ci-dessous. Écrire le mécanisme (positionner les doublets et les flèches courbes appropriées) de cet acte élémentaire.



Structure du composé **6**

- 21)** L'atome de carbone numéroté 3 de **6** (si on reprend la même numérotation que pour le composé **5**) possède un caractère nucléophile. Justifier au moyen de formules mésomères.

Comme indiqué sur la figure 5, le composé **6** est finalement mis en présence du composé **7**, puis une hydrolyse acide est réalisée. On isole alors un produit **8**, dont le spectre infrarouge montre, entre autres, la présence d'une fonction cétone et d'un groupe hydroxyle. L'analyse élémentaire montre que la formule brute de **8** est C₂₃H₃₄O₄.

On précise en outre que le composé **6**, via l'atome de carbone nucléophile identifié à la question 21, réagit avec **7** selon une étape d'addition nucléophile.

- 22)** Écrire le mécanisme de la réaction entre **6** et **7**, puis le mécanisme de l'hydrolyse acide, et en déduire la structure du composé **8**.

La suite de la synthèse, permettant de passer du composé **8** à l'euphorikanine A, ne sera pas étudiée dans ce problème.