

SESSION 2015

AGRÉGATION CONCOURS EXTERNE

Section : PHYSIQUE - CHIMIE
Option : CHIMIE

PROBLÈME DE CHIMIE

Durée : 6 heures

Calculatrice électronique de poche – y compris calculatrice programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : *La copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.*

Les lanthanides en chimie organique

Le sujet comporte deux parties distinctes.

La première partie porte sur l'intérêt des lanthanides en synthèse organique ; après l'étude de quelques propriétés chimiques des lanthanides, elle propose l'examen de trois utilisations des complexes de lanthanide en chimie, d'une part en analyse (agents décalants en RMN et agents de contraste en IRM) et, d'autre part, en synthèse organique (pour réaliser des synthèses en présence d'eau notamment).

La seconde partie illustre la mise en œuvre de triflates de lanthanide dans certaines étapes de la synthèse de la (-)Sclérophytine, composé appartenant à la famille des cembranes, diterpènes hétérocycliques oxygénés produits par des organismes marins et présentant une importante cytotoxicité sur les cellules leucémiques de la souris.

Plan

I. Les lanthanides, quelques propriétés chimiques et applications en chimie organique

- A. structure électronique et propriétés chimiques des lanthanides
- B. Les complexes de lanthanide utilisés comme réactifs décalants en RMN
- C. Les complexes de lanthanide utilisés comme agents de contraste en IRM
- D. Les triflates de lanthanide, utilisés comme acides de Lewis stables en milieu aqueux

II. Synthèse de la (-) Sclérophytine A

- A. Synthèse de l'hydroxyester à partir du diène de DANISHEFSKY
- B. Agrandissement du cycle
- C. Dernières étapes de la synthèse

Le candidat attachera une grande importance à la clarté, la précision et la concision des réponses qui devront être justifiées avec soin.

Lorsqu'il est demandé d'écrire la structure d'un composé, celle-ci devra comporter tous les substituants sans omettre la stéréochimie, lorsqu'elle est connue.

L'écriture des mécanismes réactionnels devra être réalisée avec une grande rigueur. Dans un souci de gain de temps, elle pourra se faire avec des groupes génériques pour figurer les parties non réactives des espèces.

Les équations de réaction doivent être ajustées.

I. Les lanthanides, quelques propriétés chimiques et applications en chimie organique

La famille des lanthanides regroupe les éléments de numéros atomiques compris entre 58 et 71, du cérium au lutécium. Le lanthane, du fait de ses propriétés chimiques voisines de celles des lanthanides, est parfois considéré comme appartenant au groupe des lanthanides et donne ainsi son nom à cette famille d'éléments.

H																He	
Li	Be										B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg										Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn						

Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

Les lanthanides sont couramment utilisés en synthèse organique et pour des applications médicales et biologiques. Quelques propriétés de ces éléments et de leurs complexes vont être étudiées dans cette première partie.

A. Structure électronique et propriétés chimiques des lanthanides

Cette famille de 14 éléments, située entre le lanthane (Xe)5d¹6s² et l'hafnium (Xe)4f¹⁴5d²6s², fait partie des métaux du bloc f de la classification périodique et occupe une seule et même ligne du tableau. Elle est construite par remplissage progressif des orbitales 4f. À l'état fondamental, les atomes de lanthanides ont pour configuration électronique [Xe]4fⁿ6s² à l'exception de trois d'entre eux, le cérium, le gadolinium et le lutécium dont les configurations électroniques sont de la forme [Xe]4fⁿ5d¹6s². De façon générale, les orbitales f sont assez contractées et les électrons de valence sont donc très peu sensibles à leur environnement.

1) Dans la classification périodique des éléments, à quelle période les lanthanides appartiennent-ils ?
Sous quel autre nom désigne-t-on usuellement cette famille d'éléments ?

2) Configurations électroniques

a- Donner la configuration électronique simplifiée à l'état fondamental des atomes de samarium, d'euprium et de gadolinium.

b- Justifier la configuration électronique particulière du gadolinium.

3) Les valeurs des potentiels standards d'oxydoréduction des lanthanides, $E^\circ (\text{Ln}^{3+}/\text{Ln}^0)$, se situent autour de -2,3 V, à l'exception de l'euprium pour lequel cette valeur est de -1,99 V.

a- Quelle propriété chimique des lanthanides illustrent ces valeurs ?

b- À quelle autre famille du tableau périodique les lanthanides s'apparentent-ils de ce point de vue ?

4) La chimie des lanthanides est largement dominée par les lanthanides au degré d'oxydation +III, bien que certains composés puissent faire intervenir des lanthanides aux degrés +II ou +IV.

a- Pourquoi le degré d'oxydation +III est-il prédominant ?

b- Citer deux lanthanides pouvant exister, l'un au degré d'oxydation +II et l'autre au degré d'oxydation +IV.

5) Les ions lanthanide au nombre d'oxydation +III, notés Ln(III), présentent une remarquable homogénéité de propriétés chimiques, le seul paramètre évoluant de façon monotone et significative le long de la série étant le rayon ionique, celui-ci diminuant régulièrement lorsque le numéro atomique augmente ; ce phénomène est appelé « contraction des lanthanides ». L'indice de coordination le plus fréquent des ions lanthanide, Ln^{3+} , est compris entre 6 et 10.

a- Les ions Ln^{3+} possèdent-ils une configuration à couche externe complète ? Justifier.

b- Les ions Ln^{3+} sont-ils polarisables ? Justifier.

c- Selon la classification de PEARSON des acides et des bases, comment classeriez-vous les ions Ln^{3+} des lanthanides, d'un point de vue dureté/mollesse ? Justifier.

6) L'indice de coordination le plus fréquent des ions lanthanide, Ln^{3+} , est compris entre 6 et 10.

a- Donner un exemple de ligand formant des complexes stables avec les ions Ln(III).

b- L'interaction des ions Ln(III) avec les ligands est faible sauf pour des ligands chélatants. Proposer une interprétation.

c- La stabilisation due à l'effet de champ des ligands est très faible pour les lanthanides, de l'ordre de quelques centaines de cm^{-1} , c'est-à-dire 10 à 100 fois plus faible que pour les métaux du bloc *d*. Quelle en sera la conséquence pour le complexe, d'un point de vue structural (coordination et géométrie)?

d- En solution aqueuse, de quelle nature sera la liaison lanthanide-ligand dans les complexes? D'un point de vue cinétique, comment l'échange de ligands se fera-t-il ?

B. Les complexes de lanthanides, utilisés comme réactifs décalants en RMN.

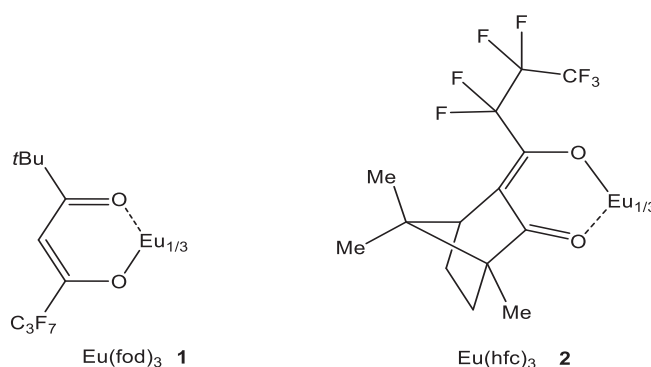
En RMN, les facteurs qui influencent la fréquence de résonance d'un noyau, donc son déplacement chimique, sont dus le plus souvent aux effets électroniques et aux effets d'anisotropie. La présence de noyaux paramagnétiques conduit à des champs magnétiques dipolaires très grands, qui induisent soit un blindage soit un déblindage important. Dans ces conditions, les déplacements chimiques observés sont décalés.

Les complexes de l'Europium, réactifs décalants en RMN

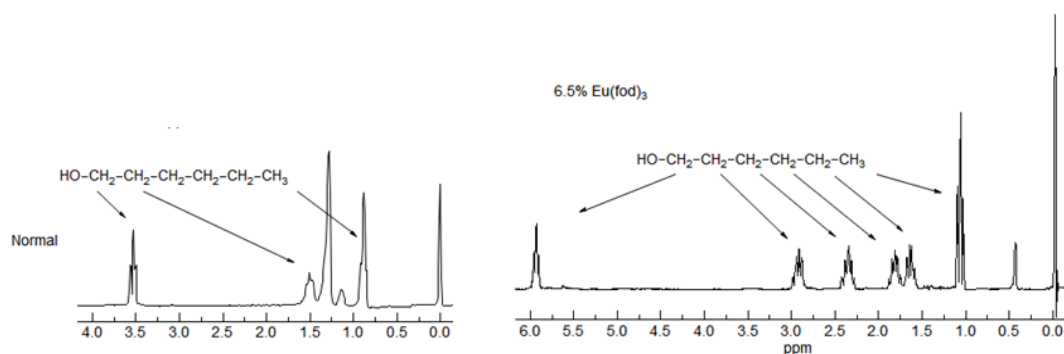
Les réactifs décalants les plus couramment utilisés en RMN sont des complexes d'euporium(III), comme par exemple :

- le tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-octanedionato)euporium ou $\text{Eu}(\text{fod})_3$ **1**.
- le tris[3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)-*d*-camphorato]euporium ou $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ **2**.

Dans ces deux exemples, les ligands bidentés sont des énolates de β -dicétones :



Lorsque le spectre de RMN ^1H de l'hexanol est réalisé en l'absence, puis en présence de 6,5 % en masse de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ **1**, on observe une augmentation des valeurs des déplacements chimiques des protons comme le montre les deux spectres ci-après :



7) Les ions des lanthanides sont en général paramagnétiques.

- Dans un champ magnétique, comment un composé paramagnétique se comporte-t-il ?
- Justifier le fait que l'ion $\text{Eu}(\text{III})$ soit paramagnétique ?

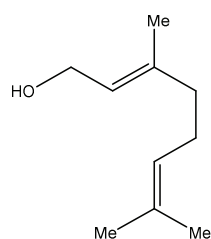
8) Définir « l'effet chélate ».

9) Pourquoi le groupe hydroxyle de l'hexanol peut s'associer aux complexes de lanthanides par une transformation rapide conduisant à un état d'équilibre?

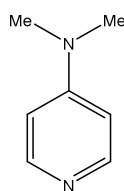
10) Pourquoi le déplacement chimique des protons du groupe méthylène en α de l'alcool est plus décalé que le déplacement chimique des autres protons de la molécule ?

11) Quel effet indésirable peut-être observé pour des concentrations élevées en chélate ?

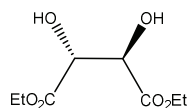
Les complexes de lanthanides, application à la détermination d'un excès énantiérique



géraniol **3**



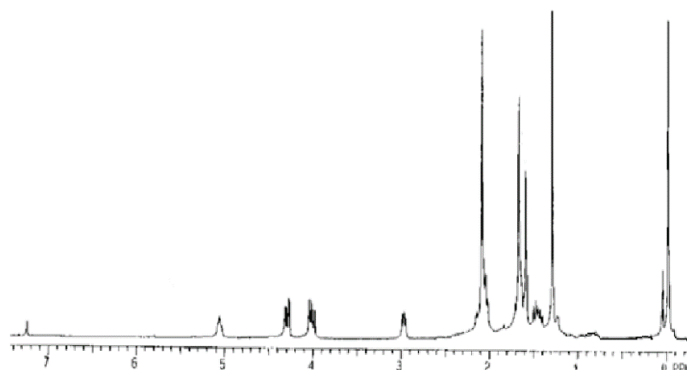
DMAP



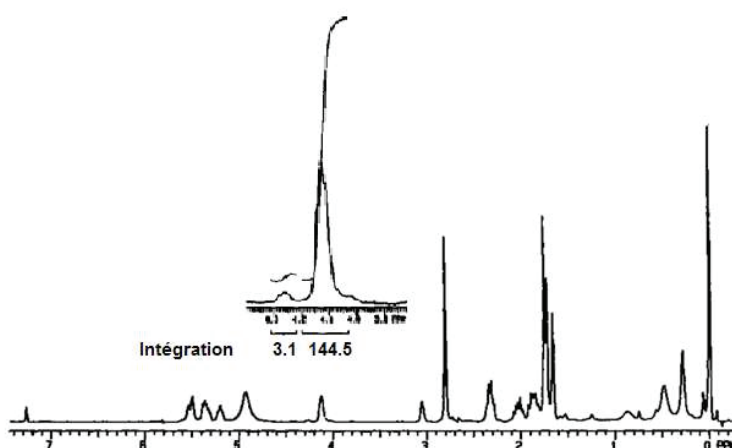
L-(+)-tartrate de diéthyle

À du L-(+)-tartrate de diéthyle (1,1 équiv.) et du tétraisopropanolate de titane, $Ti(Oi-Pr)_4$ (1 équiv.) en solution dans du dichlorométhane sont ajoutés à $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous atmosphère inerte du géraniol **3** (1 équiv.) puis une solution d'hydroperoxyde de *tert*-butyle, *t*-BuOOH, (2 équiv.) dans le nonane. Après 45 minutes d'agitation à cette température, une solution aqueuse à 10 % en masse d'acide tartrique est additionnée, puis le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Après extraction et évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire à l'époxy géraniol **4**, avec un rendement de 55 %. À ce dernier, en solution dans du dichlorométhane, est additionné de la *N,N*-4-diméthylaminopyridine (DMAP (1 équiv.)) et de la triéthylamine (10 équiv.) puis de l'anhydride acétique (12 équiv.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Après hydrolyse, extraction, évaporation du solvant puis purification sur gel de silice, l'époxyacétate **5** est obtenu avec un rendement de 47 %. L'excès énantiérique de cette réaction d'époxydation de SHARPLESS est déterminé par RMN ^1H , en utilisant le complexe d'euporium **2**. Après avoir enregistré un spectre de RMN ^1H du composé **5** dans CDCl_3 (Spectre **A**), des additions successives de 50 μL d'une solution de complexe $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ **2** à 20 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ dans CDCl_3 sont réalisées dans le tube de RMN, jusqu'à l'obtention d'un spectre où il est possible d'observer un déplacement et une séparation des deux signaux des noyaux d'hydrogène des deux époxyacétates **5** énantiomères (Spectre **B**).

Spectre A



Spectre B



12) Dans les conditions de SHARPLESS, l'époxyde **4** se forme majoritairement. Lorsque la réaction est réalisée en présence de l'acide *mé*ta-chloroperoxybenzoïque seul, le composé **4** est obtenu sous forme d'un mélange racémique, accompagné de son isomère **4'** en proportion égale.

a- Donner la structure des deux énantiomères de l'époxy géraniol **4**. Est-il possible de les distinguer par RMN ^1H ?

b- Donner la structure de **4'**.

c- Expliquer la formation majoritaire de l'isomère **4** dans les conditions de SHARPLESS.

13) Le spectre de RMN ^1H du composé **5** réalisé dans CDCl_3 (spectre **A**) a conduit aux signaux suivants : RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm), J (Hz) : 1,33 (3H, s), 1,49 (2H, m), 1,65 (3H, s), 1,74 (3H, s), 2,08 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,99 (1H, dd, $J = 7,1; 4,1$), 4,02 (1H, dd, $J = 12,1; 7,1$), 4,32 (1H, dd, $J = 12,2; 4,1$), 5,08 (1H, m).

Attribuer les différents signaux aux protons correspondants de l'époxyacétate **5**.

14) Le complexe $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ **2** est-il chiral ? Justifier

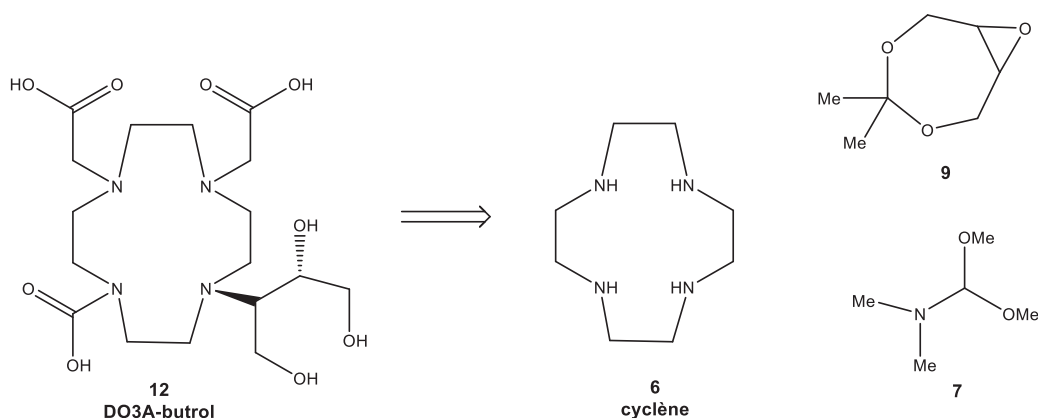
15) Comment le composé **4** pourrait-il se lier au complexe d'euprium **2** ?

- 16) Pourquoi faut-il convertir l'époxyde **4** en epoxyacétate **5** avant d'ajouter les sels de lanthanides ?
- 17) Après ajout de 400 μL de solution de réactif décalant (spectre **B**), le déplacement chimique du proton de l'époxyde est décalé et le proton correspondant à chacun des deux epoxyacétates **5** énantiomères apparaît. Expliquer pourquoi il est possible de distinguer le proton de l'époxyde des deux énantiomères de **5** dans ces conditions.
- 18) Déterminer le pourcentage relatif de chacun des deux énantiomères de **5** et la valeur de l'excès énantiomérique de l'époxydation du géraniol dans les conditions de SHARPLESS.
- 19) Peut-on utiliser ce type de réactifs décalants pour tous les composés organiques ?

C. Les complexes de lanthanide utilisés comme agents de contraste en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

L'IRM est une technique de diagnostic médical fondée sur l'observation par RMN des noyaux d'hydrogène des molécules d'eau contenues dans l'organisme. Certaines régions étant difficiles à visualiser, des agents de contraste, souvent des complexes du gadolinium, sont administrés aux patients. On se propose d'étudier la synthèse du **Gadovist™** (ou Gadobutrol $[\text{Gd}(\text{DO3A-butrol})(\text{H}_2\text{O})]$) utilisé pour ce type de diagnostic.

La synthèse du ligand macrocyclique **9** (1,4,7-tris(carboxyméthyl)-10-(1-(hydroxyméthyl)-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododecane) ou DO3A-butrol s'effectue en 5 étapes à partir du cyclène **6**.

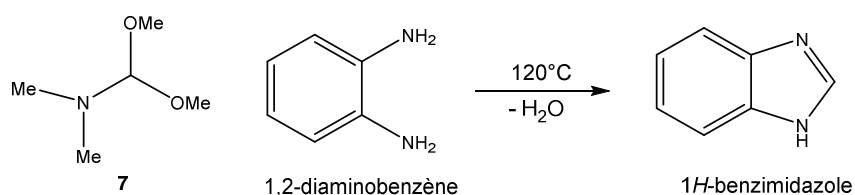


À une solution de cyclène **6** dans le toluène est ajouté du *N,N*-diméthylformamide-diméthylacétal **7** (1,1 équiv.). Le mélange réactionnel est chauffé à 120 °C sous atmosphère de diazote. Le méthanol formé au cours de la transformation est éliminé par distillation hétéroazéotropique. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite, ce qui conduit au composé tricyclique **8** de

formule brute $C_9H_{18}N_4$. Ce dernier est engagé sans purification dans la réaction suivante. Un mélange de composé **8** et d'époxyde **9** est chauffé à $120\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 16 heures et conduit à un intermédiaire **I** de formule brute $C_{16}H_{30}N_4O_3$ qui n'est pas isolé, mais directement engagé dans une réaction de solvolysé. Après 3 h d'agitation à température ambiante dans un mélange méthanol/eau (3:1), le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie éclair (éluants : *t*-BuOMe/ MeOH / solution aqueuse d'ammoniac à 25 % dans les proportions 20/5/1 puis 3/2/1). L'isomère 1,7-disubstitué **10** est obtenu avec un rendement de 73 %.

20) Donner le nom du cyclène **6** en nomenclature systématique.

D'un point de vue rétrosynthétique, le *N,N*-diméthylformamide-diméthylacétal **7** peut être considéré comme un précurseur du cation formyle permettant de fixer un atome de carbone sur un centre nucléophile. Par exemple la formation du bicyclic 1*H*-benzimidazole peut être réalisée à partir du composé **7** et du 1,2-diaminobenzène.



21) Donner la structure du composé tricyclique **8** et proposer un mécanisme pour sa formation.

22) Quel montage utilise-t-on au laboratoire pour réaliser une distillation hétéroazéotropique ?

23) Donner la structure du composé **I** intermédiaire formé et proposer un mécanisme pour sa formation.

24) Les données des spectres de RMN ^1H et IR du composé **10** sont présentées ci-après :

- RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,20-4,40 (m, 25 H), 8,15 (s, 1H).

- IR (KBr, cm^{-1}): 3395, 3290, 3260, 2880, 1680.

Donner la structure du formamide **10**. Attribuer les signaux présents sur le spectre RMN ^1H et les fréquences de vibration observées en IR.

25) Proposer un mécanisme de formation de **10** à partir de l'intermédiaire **I**.

26) Justifier le choix des mélanges d'éluant utilisés pour purifier le composé **10**.

27) Donner la structure de l'autre régioisomère **10'** disubstitué qui aurait pu se former au cours de la réaction et proposer une explication au fait qu'il ne se forme pas.

Au composé **10** (1 équiv.) en solution dans un mélange méthanol/eau (3/1) est additionné de l'hydroxyde de sodium NaOH (9 équiv.), puis le mélange est agité à 70 °C pendant 12 h. Après évaporation des composés volatils, le résidu est dissous dans l'eau et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du toluène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur potasse, filtrées puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le composé **11** est obtenu avec un rendement 93 %. Un excès de 2-chloroéthanoate de sodium (5 équiv.) est ajouté à une solution aqueuse de **11**, puis le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C, en maintenant le pH à 9-10 par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 40 % en masse. Après 6 h, un nouvel excès de 2-chloroéthanoate de sodium est ajouté et le mélange réactionnel agité tout en maintenant le pH à 9-10. Après 12 h à 70 °C, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et le pH ajusté à 1 avec une solution aqueuse concentrée de chlorure d'hydrogène. Les solvants sont évaporés sous pression réduite, le brut réactionnel est dissous dans du méthanol et agité pendant 30 minutes à température ambiante. On observe la formation d'un solide qui est éliminé par filtration. Le filtrat est évaporé et conduit à la formation d'un solide vitreux qui est purifié de la façon suivante : le brut réactionnel est dissous dans l'eau, puis déposé sur une résine échangeuse de cations (IR 120/H⁺) contenue dans une colonne. La résine est lavée avec de l'eau désionisée, puis le composé est élué avec une solution aqueuse concentrée d'ammoniac (environ 2 mol L⁻¹). Le solvant est éliminé pour conduire au composé **12**, partiellement sous forme de sel d'ammonium. Celui-ci est dissous dans l'eau et le pH de la solution est ajusté à 3,4 par addition d'une résine échangeuse de cations. La résine est éliminée par filtration et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le DO3A-butrol, composé **12**, est obtenu avec un rendement de 76 % sous la forme d'un solide incolore. Les ions gadolinium sont alors introduits en faisant réagir une solution aqueuse du composé **12** avec 0,5 équivalent d'oxyde de gadolinium Gd₂O₃. La suspension est agitée pendant 6 h à 90 °C, puis une résine échangeuse d'anions (IRA 67/HO⁻) et une résine échangeuse de cations (IR 120/H⁺) sont ajoutées à température ambiante. Les résines sont éliminées par filtration et du charbon actif est ajouté au filtrat qui est ensuite porté à reflux pendant 1 h. Après filtration, puis évaporation, le résidu est mis en solution dans de l'eau et de l'éthanol est additionné lentement. La solution est portée à reflux pendant 2 h. Le solide obtenu est filtré et séché sous vide. Le Gadobutrol (ou **Gadovist**TM) est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 87 %.

28) Le traitement basique du formamide **10** conduit au composé **11**. Donner la structure du composé **11** sachant que, sur le spectre de RMN ¹H on observe la disparition du signal à 8,1 ppm et, sur le spectre IR, la disparition des bandes de vibration à 2880 et 1680 cm⁻¹.

29) Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation de **11**.

30) Expliquer le rôle des opérations mises en œuvre pour passer du composé **11** au Gadovist (maintien du pH à 9-10, ajout d'une solution concentrée de HCl, utilisation de l'eau déionisée pour laver la résine).

Un agent de contraste en IRM doit porter une valeur de spin élevée.

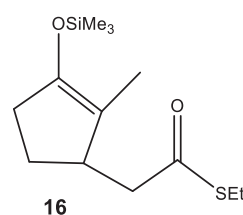
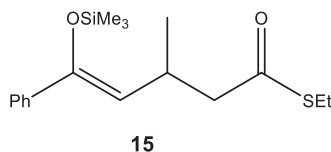
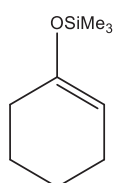
31) Donner la valeur du spin électronique total de l'ion gadolinium Gd^{3+} .

32) Quel est l'indice de coordination autour de l'ion gadolinium dans le composé obtenu ?

D. Les triflates de lanthanide, utilisés comme acides de LEWIS stables en milieux aqueux

La réaction de MUKAIYAMA est une réaction de condensation d'un éther d'énol silylé sur un composé carbonyle, catalysée par un acide de LEWIS. Elle permet notamment la formation d'une liaison carbone-carbone.

Le formaldéhyde (ou méthanal) est un réactif intéressant car il est l'un des électrophiles à un atome de carbone les plus réactifs. Toutefois son utilisation reste limitée puisqu'il est commercialisé en solution dans l'eau. Or la réaction d'hydroxyméthylation d'éthers d'énols silylés en présence de $TiCl_4$ doit être réalisée en présence de 1,3,5-trioxacyclohexane (trioxane) dans des conditions strictement anhydres. Du fait de la stabilité dans l'eau des trifluorométhylsulfonates (triflates) de lanthanide, notés de manière générique $Ln(OTf)_3$, la réaction d'hydroxyméthylation d'un éther d'énol silylé peut être réalisée avec une solution commerciale de formaldéhyde.



À une solution aqueuse de méthanal (1 mL) dans le THF (3 mL) sont additionnés successivement, à température ambiante, du triflate d'ytterbium, $Yb(OTf)_3$ (0,04 mmol), et de l'éther d'énol silylé **14** (respectivement **15** ou **16**) (0,4 mmol) en solution dans le THF (1 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 24 h à température ambiante, puis le THF est éliminé sous pression réduite. De l'eau est additionnée et la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Après traitement, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé

hydroxyméthylé pur **17** (respectivement **18** ou **19**) avec des rendements de 83 à 90 %. Le triflate d'ytterbium peut ensuite être extrait de la phase aqueuse pour être réutilisé.

33) Le méthanal est commercialisé en solution aqueuse.

a- Quel est l'état physique du méthanal pur à température ambiante et sous pression atmosphérique? Comment faut-il conserver les solutions aqueuses de méthanal ?

b- Le méthanal polymérise dans l'eau. Donner une représentation d'une macromolécule formée.

34) Donner la structure du composé hydroxyméthylé **17** obtenu à partir de l'éther d'énol silylé **14**.

Le composé **18** est obtenu à partir de **15** sous la forme d'un seul diastéréo-isomère, accompagné d'un produit secondaire **18'** de formule brute $C_{13}H_{14}O_3$ dans les proportions respectives 2/1. Les données spectroscopiques de **18** et **18'** sont fournies ci-après.

Composé **18** :

- IR : 3475, 1732, 1674 cm^{-1}

- RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz) : 0,96 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,25 (t, 3H, $J=7,4$), 2,26 (1H, sl), 2,46-2,57 (1H, m), 2,62-2,80 (2H, m), 2,89 (2H, q, $J=7,4$) 3,73 (ddd, 1H, $J = 6,9 ; 4,3 ; 4,0$), 3,83 (dd, 1H, $J = 11,2 ; 4,0$), 4,08 (dd, 1H, $J = 11,2 ; 6,9$), 7,42-7,62 (m, 3H), 7,98-8,01 (m, 2H).

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 14,8 ; 16,5 ; 23,5 ; 29,6 ; 30,8 ; 48,5 ; 51,2 ; 60,2 ; 128,8 ; 129,1 ; 133,5 ; 136,7 ; 198,8 ; 203,6.

Composé **18'** :

- IR : 1741, 1674 cm^{-1}

- RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz): 1,07 (d, 3H, $J = 6,6$), 2,31 (dd, 1H, $J = 16,8 ; 8,3$), 2,58-2,74 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H, $J = 16,8 ; 7,6$), 3,63 (ddd, 1H, $J = 9,6 ; 8,1 ; 5,3$), 4,36 (dd, 1H, $J = 11,5 ; 9,6$), 4,49 (dd, 1H, $J = 11,5 ; 5,3$), 7,49-7,67 (m, 3H), 7,95-7,99 (m, 2H).

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm): 20,8 ; 29,6 ; 36,7 ; 47,7 ; 69,2 ; 128,4 ; 129,1 ; 134,1 ; 136,2 ; 170,6 ; 198,9.

35) Donner les structures des composés **18** et **18'**.

Cette réaction d'aldolisation en milieu aqueux, en présence de sels de lanthanides, est réalisée sur d'autres aldéhydes.

À une solution de triflate d'Ytterbium, $Yb(OTf)_3$, (0,10 équiv.) dans un mélange THF/ H_2O 2/1,5 est ajouté un mélange de benzaldéhyde (1 équiv.) et l'éther d'énol silylé **14** (1,1 équiv.) dans du THF (1 mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante. Lorsque la réaction est terminée, le THF est évaporé. Après addition d'eau et extraction de la phase aqueuse par du dichlorométhane,

la 2-[hydroxy(phényl)méthyl]cyclohexanone **19** est obtenue après purification avec un rendement de 91 % sous forme d'un mélange de diastéréo-isomères **19a/19b** dans les proportions 73/27 ; les stéréodescripteurs des centres stéréogènes sont respectivement 2*S*,3*S* et 2*S*,3*R*.

36) Donner la structure des deux diastéréo-isomères **19a** et **19b** et proposer un mécanisme permettant de rendre compte de cette diastéréosélectivité.

37) Lorsque l'on remplace Yb(OTf)₃ par YbCl₃, le rendement de la réaction chute à 3 %. Proposer une interprétation.

38) La diastéréosélectivité de la réaction dépend de la quantité d'eau dans le milieu réactionnel. En absence d'eau, la réaction conduit à l'aldol **19b**, alors qu'en présence de plus de trois équivalents molaires d'eau le produit **19a** se forme.

a- En absence d'eau, le THF se coordine à Yb(OTf)₃. Comment le caractère acide de LEWIS de ce complexe évolue-t-il ?

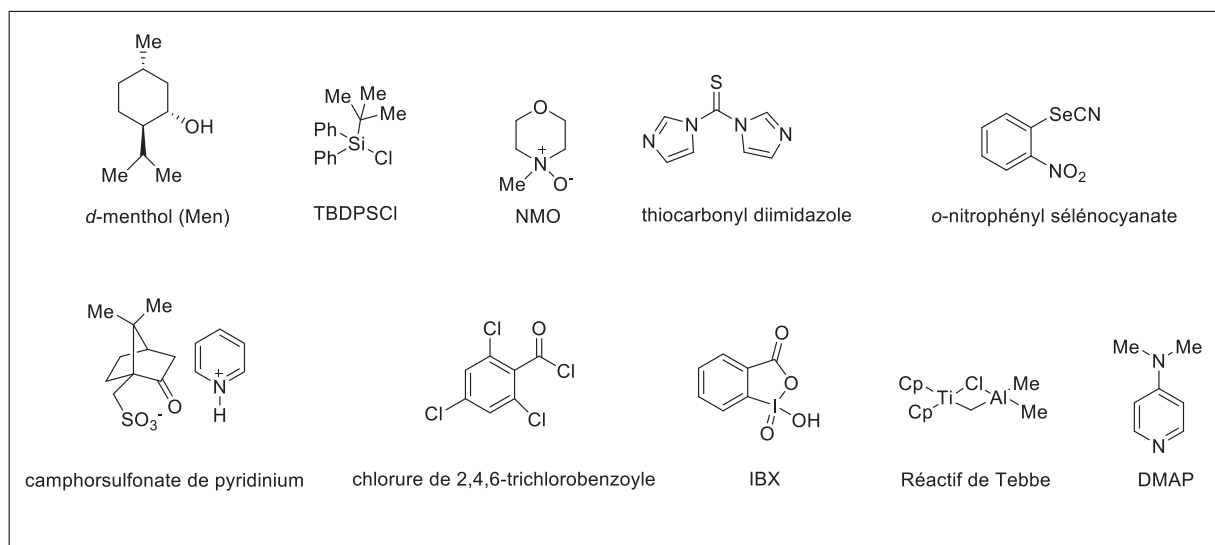
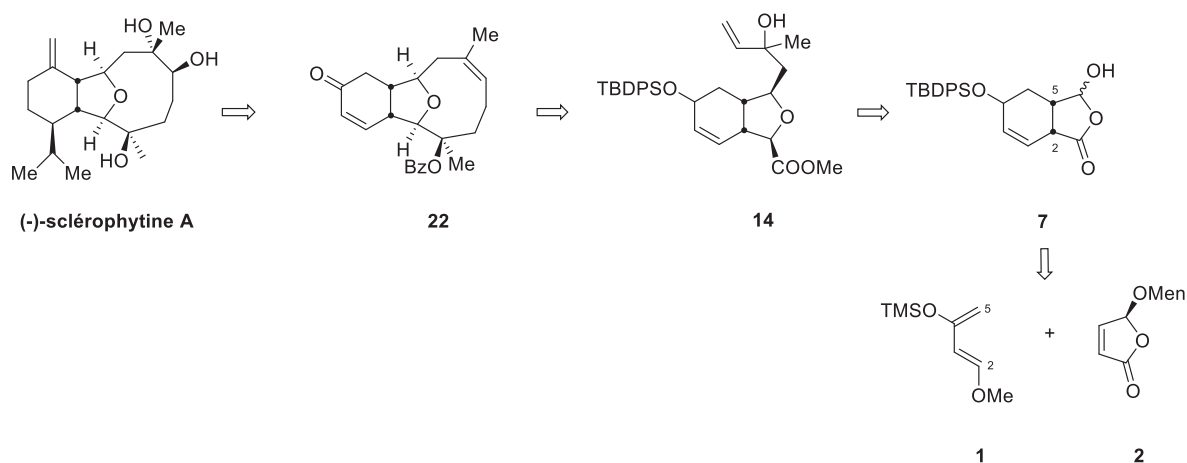
b- L'eau se coordine avec Yb(OTf)₃ entraînant la dissociation du complexe. Écrire l'équation de réaction correspondante.

c- Lorsque cette réaction est réalisée en présence d'un excès d'eau, le rendement de la réaction diminue. Proposer une explication..

d- Interpréter l'obtention stéréosélective des aldols **19a** ou **19b** en fonction de la présence ou non d'eau, en envisageant la possibilité d'états de transition cycliques et ouverts.

II. Synthèse de la (-)-Sclérophytine A

L'analyse rétrosynthétique de la (-)-Sclérophytine A proposée par le Pr. Leo PAQUETTE est décrite dans le schéma ci-dessous. Nous nous proposons d'étudier la synthèse correspondante.



A. Synthèse de l'hydroxyester 17 à partir du diène de DANISHEFSKY 1

Une solution de (*E*)-1-méthoxy-3-triméthylsilyloxybuta-1,3-diène **1** et de 2 équivalents de (5*S*)-5-(*d*-menthyloxy)-(5*H*)-furan-2-one **2** dans le toluène est chauffée à 110 °C pendant 3 jours, puis concentrée sous pression réduite pour conduire au composé **3** sous forme d'un mélange de deux stéréo-isomères **3a** et **3b** dans les proportions respectives 2/1. Celui-ci, en solution dans un mélange dichlorométhane/acétone (2,5/1), est additionné lentement à une solution de 0,05 équivalent de triflate de triméthylsilyle et 0,03 équivalent de pyridine anhydre dans du dichlorométhane,

maintenue à la température de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 30 minutes d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est traité par une solution tampon phosphate à $\text{pH} = 7$. Après extraction et évaporation du solvant, l'énone **4** est obtenue. Solubilisé dans du méthanol, le composé **4** est traité par un équivalent de trichlorure de cérium (sous forme d'heptahydrate). Après agitation pendant 15 minutes, le milieu réactionnel est refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis 1,1 équivalent de tétrahydroborate de sodium est introduit par petites portions. Le mélange réactionnel est ensuite traité par de l'eau. Après extraction, évaporation du solvant et chromatographie sur gel de silice, le composé **5** est obtenu avec un rendement de 71 % (pour les 3 étapes) sous la forme d'un mélange de deux stéréoisomères **5a** et **5b** dans les proportions 10/1. Le stéréoisomère majoritaire **5a** est obtenu par recristallisation dans un mélange CH_2Cl_2 /éthère de pétrole.

39) Formation des stéréoisomères 3.

- a- Donner la structure des deux stéréoisomères **3a** et **3b** obtenus, en tenant compte de la régiosélectivité indiquée dans le schéma rétrosynthétique proposé. Quelle relation de stéréoisomérisme les lie ?
- b- Le stéréoisomère **3a** est majoritaire. Représenter l'état de transition qui y conduit.
- c- Quel rôle le groupe menthyle joue-t-il dans le composé **2** ?

40) Formation de l'énone 4.

- a- Donner la structure de l'énone **4** et le mécanisme de sa formation, en précisant le rôle de la quantité substoechiométrique de triflate de triméthylsilyle.
- b- Lorsque l'hydrolyse de **3** est réalisée en présence d'acide chlorhydrique dilué (à la concentration $0,005\text{ mol L}^{-1}$), la méthoxycétone **4'** est obtenue exclusivement. Donner la structure de **4'**.
- c- Donner une explication simple permettant de rendre compte de la formation de **4** ou de **4'** selon les conditions de réaction.
- d- Pourquoi n'est-il pas utile de séparer le mélange des deux stéréoisomères **3a** et **3b** ?

41) Dessiner la structure du stéréoisomère majoritaire 5a et proposer un mécanisme permettant de rendre compte de sa formation.

42) Donner la structure du produit qui aurait été obtenu en présence de NaBH_4 , mais sans ajout de trichlorure de cérium.

À une solution dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF) de l'alcool **5a**, contenant de l'imidazole (3 équiv.) et de la 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine (DMAP, 0,1 équiv.), est ajouté du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane (TBDPSCI, 1,1 équiv.). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est traité par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après

extraction, évaporation et purification par chromatographie sur gel de silice, le composé **6** est obtenu quantitativement. L'hydrolyse acide du composé **6** réalisée en présence de camphorsulfonate de pyridinium dans l'acétonitrile conduit à la formation du lactol **7** de formule brute $C_{24}H_{28}O_4Si$ avec un rendement de 63 %. Ce dernier, en présence de bromure de tétrabutylammonium (1,3 équiv.) et d'indium (1,3 équiv.) est agité mécaniquement pendant 30 minutes dans une solution aqueuse millimolaire de chlorure d'hydrogène et de THF dans les proportions 10/1, puis du bromure d'allyle (ou 3-bromopropène, 2,6 équiv.) est additionné. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont rassemblées, séchées et le solvant est évaporé. Le composé **8** de formule brute $C_{27}H_{32}O_3Si$ est obtenu sous forme d'un stéréo-isomère majoritaire, après purification par chromatographie sur gel de silice. À une solution de **8** dans du dichlorométhane est additionnée à $-78\text{ }^{\circ}C$ une solution molaire d'hydruure de diisobutylaluminium dans l'hexane. Après une heure d'agitation à cette température, une solution aqueuse de tartrate de sodium et de potassium est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. Après extraction et évaporation du solvant, l'hémiacétal **9** ainsi obtenu – sous la forme d'un mélange de deux diastéréo-isomères – est engagé sans purification dans la réaction suivante. À ce dernier, en solution dans le dichlorométhane, en présence d'une quantité catalytique de DMAP, sont additionnés à $-78\text{ }^{\circ}C$ et sous atmosphère inerte de la triéthylamine et de l'anhydride acétique. Après agitation pendant 35 minutes, le milieu réactionnel est ramené à $20\text{ }^{\circ}C$ pendant une heure, puis refroidi à $0\text{ }^{\circ}C$ avant l'ajout de méthanol anhydre. Après traitement, le cétal **10**, obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréo-isomères, est engagé directement dans la réaction suivante. Du trifluoroborate-diéthyléther ($BF_3 \cdot Et_2O$) est additionné goutte à goutte à $-78\text{ }^{\circ}C$ à une solution de **10** et de cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) dans du dichlorométhane ; après une heure, le mélange réactionnel est amené à température ambiante, puis une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée. Après extraction de la phase aqueuse, les phases organiques sont réunies et le solvant est évaporé. Une chromatographie permet de séparer les deux diastéréo-isomères **11a** et **11b** de formule brute $C_{28}H_{33}NO_2Si$, avec des rendements respectifs sur les trois étapes de 47 % et 46 %. Le traitement du composé **11a** par une solution de *tert*-butanolate de potassium dans le *tert*-butanol permet d'accéder au composé **11b** avec un rendement de 83 %.

43) Donner la structure du composé **6** et écrire son mécanisme de formation.

44) Donner le mécanisme de formation de **7** et justifier l'emploi du camphorsulfonate de pyridinium.

Afin de réaliser le passage direct d'une γ -hydroxy- γ -lactone à une γ -allyl- γ -lactone, les auteurs ont réalisé une réaction d'allylation en présence d'indium. Cette réaction se déroule avec une excellente

diastéréosélectivité car la chélation de l'allyllindium avec les groupes carboxyle voisins permet la formation majoritaire du diastéréo-isomère issu de l'addition sur la face *Re* de l'aldéhyde en équilibre avec le composé **7**.

45) Formation du composé 8.

- a- Donner la structure du diastéréo-isomère majoritaire **8**.
- b- Quelle expérience de RMN permet de confirmer la formation de ce stéréo-isomère?
- c- Quel est le rôle de l'acide chlorhydrique dans cette étape de la synthèse?
- d- Proposer un état de transition cyclique permettant d'expliquer la diastéréosélectivité de cette réaction.
- e- Citer au moins un avantage à utiliser un allyllindium plutôt qu'un allylmagnésium.

46) Donner la structure de l'hémi-acétal 9.

47) Donner la structure de l'acétal 10.

48) Formation des deux diastéréo-isomères 11a et 11b.

- a- Donner la structure des composés **11a** et **11b**, sachant que le centre stéréogène portant le groupe cyano dans le composé **11a** est de stéréodescripteur *S*.
- b- Quel nombre d'onde peut-on attendre pour la vibration de valence du groupement cyano ?
- c- La réaction de cyanation est plus rapide lorsqu'elle est réalisée avec le composé **10** plutôt qu'avec le composé **9**. Proposer un mécanisme pour la formation de **11a** et **11b** permettant de rendre compte de ce résultat expérimental.
- d- Expliquer le passage de **11a** à **11b** lors du traitement par une solution de *tert*-butanolate de potassium dans le *tert*-butanol .

Du chlorure de palladium (0,2 équiv.) et du chlorure de cuivre(I) (1 équiv.) dans un mélange DMF/H₂O (7/1) sont agités sous atmosphère de dioxygène pendant 4 h puis le composé **11b**, en solution dans le mélange DMF/H₂O, est additionné au milieu réactionnel qui est agité pendant 4 jours avant filtration sur célite. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée au filtrat. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire à la cétone **12** avec un rendement de 86 %. Celle-ci, en solution dans du THF anhydre, est ajoutée à une suspension de trichlorure de cérium anhydre (1,7 équiv.), fraîchement préparée, dans du THF anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 h, puis refroidi à -100 °C. Une solution de bromure de vinylmagnésium (concentration molaire 1,1 mol L⁻¹, 1,7 équiv.) dans du THF est ajoutée et le mélange est agité pendant 70 minutes à cette température. Après traitement et purification le composé **13**

est obtenu avec un rendement de 87 %, sous la forme d'un mélange de diastéréo-isomères dans les proportions 1/1. Ce mélange est traité par une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol pendant 45 minutes à température ambiante, puis de l'éther et une solution à 10 % d'acide tartrique sont ajoutés au milieu réactionnel qui est agité pendant 1 heure. Une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée. Après extraction de la phase aqueuse, les phases organiques sont réunies et le solvant est évaporé pour conduire après chromatographie sur gel de silice à la formation de l'ester méthylique **14**.

49) Formation de la cétone **12.**

- a- Donner la structure de la cétone **12**.
- b- Quel est le nom de la réaction de formation de ce composé ?
- c- Expliciter le rôle de chaque espèce chimique introduite et le choix des conditions expérimentales.

50) Formation des deux diastéréo-isomères **13a et **13b**.**

- a- Donner la structure des diastéréo-isomères **13a** et **13b**.
- b- Proposer un mécanisme permettant de rendre compte de leur formation.
- c- Quel est l'intérêt d'utiliser du chlorure de cérium CeCl_3 . Pourquoi doit-on le préparer juste avant la réaction ?

51) Formation de l'ester méthylique **14.**

- a- Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel permettant d'accéder à **14**.
- b- Donner le mécanisme expliquant le passage de **13** à **14**.
- c- Justifier le choix de l'acide tartrique dans cette réaction.

B. Agrandissement du cycle : synthèse du composé **22.**

En solution dans le THF, le composé **14** est traité par de l'hydroxyde de lithium pour conduire, après traitement acide, à un solide blanc **15**. À ce dernier, dissous dans du toluène, sont ajoutés successivement de la triéthylamine, de la DMAP puis du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl. Après agitation pendant une nuit, le milieu réactionnel est traité par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de calcium. Après extraction, évaporation du solvant et purification par chromatographie sur gel de silice, deux lactones stéréo-isomères **16a** et **16b** de formule $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ sont obtenues. Chacune d'elle est séparément traitée par le réactif de TEBBE (voir figure p. 14) pour conduire respectivement aux éthers d'énol **17a** et **17b**. Le composé **17a** est chauffé dans du *p*-cymène (ou 4-isopropyltoluène) à 140 °C pendant 3 heures pour conduire quantitativement à la cétone **18**, par un réarrangement de CLAISEN. Le composé **17b**, traité dans les mêmes conditions, n'est que partiellement transformé en **18**. Le chauffage à reflux dans le toluène de **17b** en présence

de camphorsulfonate de pyridinium permet sa transformation totale en **18**. À une solution dans le THF de ce dernier, contenant du tétrafluoroborate de sodium, est ajoutée goutte à goutte une solution de méthyllithium dans le THF. On isole **19** sous forme d'un seul stéréo-isomère. Ce composé réagit avec du chlorure de benzoyle en présence de triéthylamine pour conduire au produit **20** qui est ensuite traité par du fluorure de tétrabutylammonium pour donner le composé **21**. À ce dernier, en solution dans du dichlorométhane en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO) et de tamis moléculaire, est additionné du perruthénate de tétrapropylammonium. Il se forme le composé **22** avec un rendement de 96 %.

52) Formation du composé 15.

a- Donner la structure du composé **15**.

b- Quel avantage y-a-t-il à utiliser de l'hydroxyde de lithium plutôt que de l'hydroxyde de sodium ?

53) Donner la structure des deux lactones stéréo-isomères 16a et 16b. et proposer un mécanisme pour leur formation.

54) Donner la structure des deux éthers d'énol 17a et 17b et écrire le mécanisme de leur formation.

55) Le *p*-cymène est un composé naturellement présent dans les plantes. Citer une plante riche en ce composé.

56) Formation de la cétone 18.

a- Donner la structure de la cétone **18**.

b- Représenter les deux états de transition chaise issus de **17a** et **17b**.

c- Expliquer la différence de réactivité de **17a** et **17b**.

d- Pourquoi l'ajout de camphorsulfonate de pyridinium permet-il de transformer quantitativement **17b** en **18** ?

57) Donner les structures des composés 19, 20, 21 et 22.

58) Quel est le rôle du tétrafluoroborate de sodium ? Justifier la formation du composé 19 sous forme d'un seul stéréo-isomère.

59) Quel est le rôle du NMO dans la formation du composé 22 ? Pourquoi cette réaction s'effectue-t-elle en présence de tamis moléculaire ?

C. Étude de la transformation du composé 22 en Sclérophytine A

Au composé **22** en solution dans le THF est additionnée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium ; après une heure d'agitation à cette température, du triméthylchlorosilane est introduit et le mélange réactionnel est agité 1,5 heure à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis

1 heure à 0 °C avant l'ajout d'éther et de triméthylamine. Après filtration sur de l'alumine basique, puis évaporation du solvant, le silyloxydiène **23** de formule brute $C_{26}H_{32}O_4Si$ est obtenu, puis engagé sans purification dans la réaction suivante. Ce composé, en solution dans du THF désoxygéné, est additionné à un mélange constitué d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 30 % en masse et d'une solution de triflate d'ytterbium anhydre dans du THF désoxygéné. Après 4 jours à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec de la saumure. Après extraction, évaporation du solvant et purification par chromatographie sur gel de silice, l'alcool primaire **24** est obtenu avec un rendement de 65 % pour les deux étapes. En solution dans le DMF, ce dernier est traité par du *tert*-butyldiphénylchlorosilane en présence d'imidazole pour conduire au composé **25** avec un rendement de 49 % après purification. Du chlorotriméthylsilane et une solution de bromure d'isopropylmagnésium dans le THF anhydre sont additionnés à -78 °C au milieu réactionnel contenant le composé **25**, du complexe bromure cuivreux-diméthylsulfure, de la triéthylamine et de l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT). Après 15 minutes, le mélange réactionnel est traité par une solution méthanolique d'acide tartrique à 2,8 % pour conduire au composé **26** diastéréoisomériquement pur avec un rendement de 90 %. Solubilisé dans du méthanol, ce dernier est traité par du trichlorure de cérium (sous forme d'heptahydrate). Après agitation pendant 15 minutes, le milieu réactionnel est refroidi à -78 °C puis du tétrahydroborate de sodium est introduit par petites portions. Après 45 minutes, de l'acétone et une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés au mélange réactionnel. Après extraction et purification, l'alcool **27** est isolé puis traité par du thiocarbonylediimidazole pour conduire après purification au composé **28** de formule brute $C_{47}H_{59}N_2O_5SSi$ avec un rendement de 95 %. Au composé **28** en solution dans le toluène anhydre sont ajoutés de l'hydruire de tributylétain en présence d'une quantité substoechiométrique d'azobisisobutyronitrile (AIBN). Le mélange réactionnel est chauffé à 96°C pendant 5 heures, puis est passé sur un gel de silice. Le composé désoxy **29** est obtenu avec un rendement de 90 %. Une solution d'hydruire d'isobutylaluminium dans l'hexane est ajoutée à -10°C au composé **29** en solution dans le THF et est agitée pendant 3 heures. Après hydrolyse, extraction, évaporation du solvant et purification par chromatographie sur gel de silice, l'alcool **30** est obtenu avec un rendement de 83 %. Ce dernier, en solution dans un mélange THF-pyridine (4/1), est traité par du tétraoxyde d'osmium (1,1 équiv.) à 0 °C pendant 30 minutes ; on obtient après extraction et purification deux stéréoisomères **31a** et **31b** avec des rendements respectifs de 32 % et 38 %. Le composé **31a** est oxydé par l'acide *o*-iodoxybenzoïque (IBX) dans le DMSO à température ambiante et conduit au composé **32** avec un rendement de 70 %. Ce dernier est traité par du fluorure de tétrabutylamonium dans le THF à température ambiante pour conduire quantitativement à l'alcool **33**. À une solution de ce dernier dans le THF, est ajouté de l'*ortho*-nitrophénylsélénocyanate. Après 10 minutes d'agitation, de l'éthanol est ajouté, puis, 10 minutes plus tard, une solution aqueuse à 30 % de peroxyde

d'hydrogène et 2 gouttes de pyridine sont introduites. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis une nuit à 50 °C pour conduire à l'alcène **34** avec un rendement de 98 %.

60) Donner la structure du composé **23** et écrire son mécanisme de formation.

61) Donner la structure du composé **24** et écrire son mécanisme de formation.

62) Formation des composés **25** et **26**.

a- Donner les structures des composés **25** et **26**.

b- Quelle réaction parasite pourrait se produire si on passait directement de **24** à **26** ?

c- Quel est le rôle du bromure cuivreux ?

d- Pourquoi ajoute-t-on du chlorotriméthylsilane au milieu réactionnel ?

e- Expliquer la formation de **26** sous forme d'un seul diastéréo-isomère.

63) Donner les structures de **27** et de **28**.

64) Formation du composé désoxy **29**.

a- Donner la structure du composé **29**.

b- Quel rôle l'AIBN joue-t-il ?

c- Écrire le mécanisme de formation de **29**.

65) Donner la structure de **30**.

66) Formation des deux stéréo-isomères **31a** et **31b**.

a- Représenter les structures de **31a** et **31b**.

b- Quelle relation de stéréo-isomérisation les lie ?

c- Usuellement, la formation de composés comme **31a** et **31b** est réalisée en présence d'une quantité substoechiométrique de tétraoxyde d'osmium, pourquoi ?

67) Donner les structures des composés **32** et **33**.

68) Donner la structure de l'alcène **34** et écrire le mécanisme permettant d'en expliquer la formation.

69) La Sclérophytine A est obtenue avec un rendement de 50 % à partir du composé **34**. Sans tenir compte de la stéréochimie, proposer un réactif permettant de passer du composé **34** à la Sclérophytine A.

FIN DE L'ÉNONCÉ