

Sujet Robert Burns WOODWARD

1 Synthèse énantiosélective de l'ivermectine B_{1a}

Attention

L'énoncé reproduit avec la plus grande fidélité possible les conditions opératoires mises en œuvre par les auteurs des travaux de recherche dont s'inspire ce sujet. Certaines informations fournies ne sont cependant pas toujours nécessaires pour la résolution des questions posées et sont indiquées en italique.

Lors de l'écriture des mécanismes réactionnels vous pouvez simplifier l'écriture des molécules et ne conserver que leurs parties réactives.

L'ivermectine B_{1a} est une lactone macrocyclique utilisée pour contrôler la quantité de nématodes parasites chez le bétail. Cette molécule, isolée du champignon *Streptomyces avermilitis* possède aussi des propriétés insecticides et antihelminthiques^a. Les molécules appartenant à cette famille sont efficaces à des doses aussi faibles que 10 µg / kg.

Sa structure, présentée figure 1, a été élucidée par diffraction des rayons X et par des études de dégradation. Cette molécule possède une caractéristique structurale essentielle à son activité : un squelette spirocétal dont la synthèse stéréosélective a constitué un véritable défi.

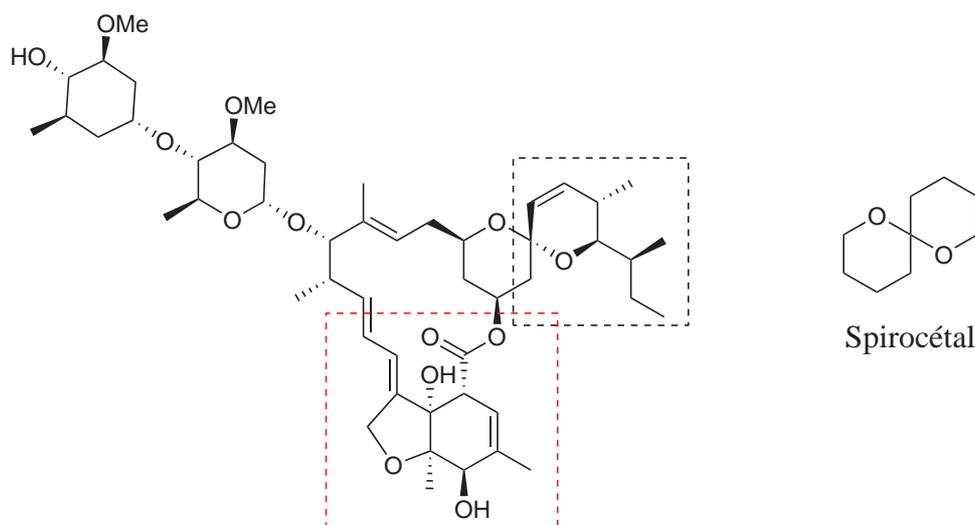


FIGURE 1 – Structure de l'ivermectine B_{1a}.

L'objet de ce problème est d'étudier la synthèse des fragments est et sud de la molécule (parties encadrées, figure 1). Ces synthèses ont été respectivement proposées par S. YAMASHITA et coll. (*The journal of antibiotics*, **2016**, Vol. 69, 31–50) et S. HANESSIAN et coll. (*Pure Appl. Chem.*, **1987**, Vol. 59, 299–316).

1.1 Première partie : synthèse de la partie sud de la molécule (47 points)

Le schéma synoptique de synthèse de l'acétal **L** est présenté figure 2. Le réactif utilisé pour la synthèse de **L** est le D-(–)-sorbitol.

a. Un anthelminthique ou vermifuge est une classe de médicament antiparasitaire qui permet d'éradiquer les vers parasites, notamment gastro-intestinaux chez l'homme ou l'animal. (d'après Wikipedia consulté en février 2018)

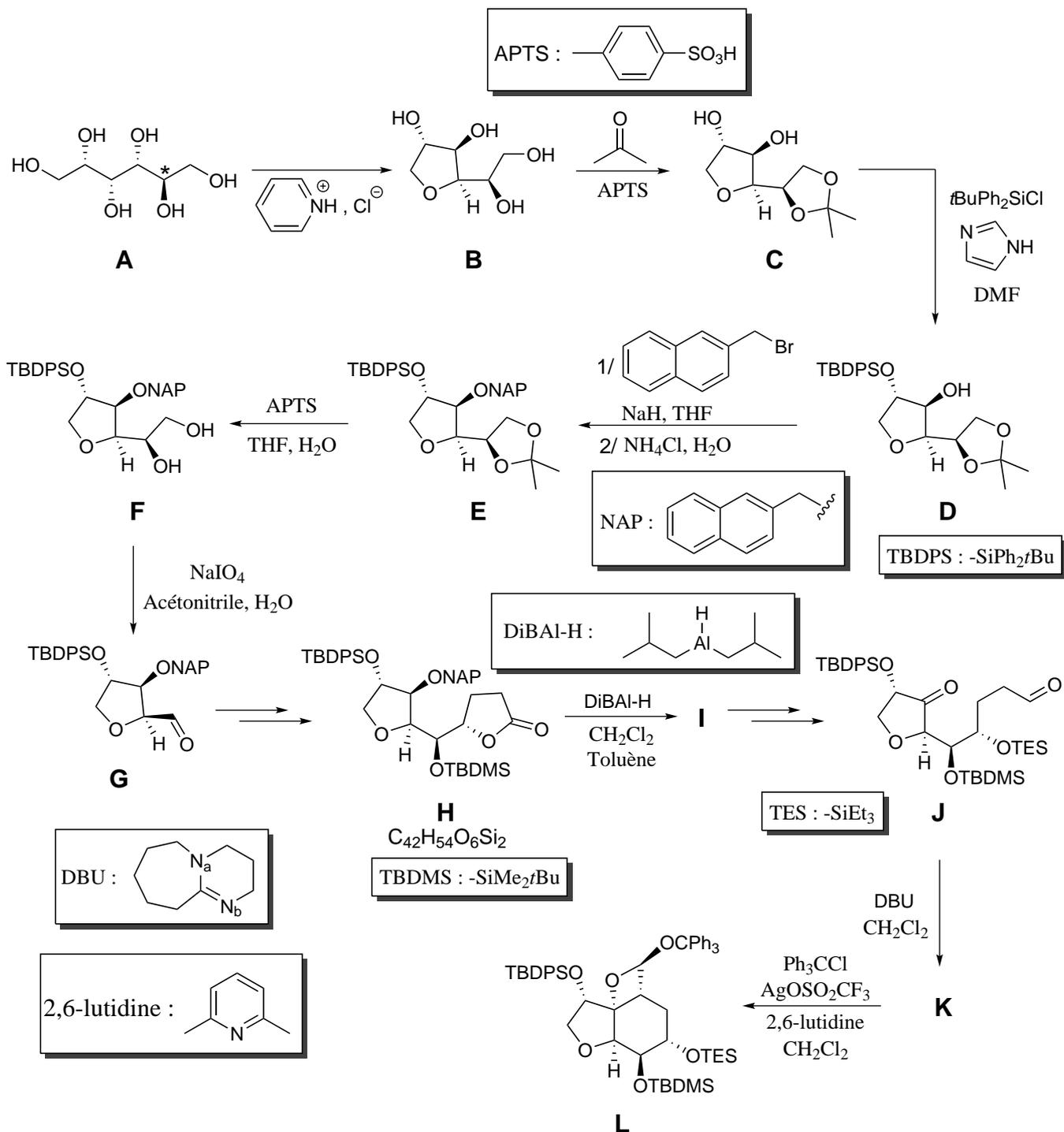


FIGURE 2 – Schéma synoptique de la synthèse stéréosélective de l'acétal L.

1. La molécule de D-(-)-sorbitol **A** est-elle chirale ? Justifier votre réponse.

2. Que signifie le signe (–)? Quelle expérience faut-il réaliser pour observer cette propriété?

3. Déterminer le descripteur stéréochimique du centre stéréogène du D-(–)-sorbitol **A** marqué d'une étoile.

*Un mélange du D-(–)-sorbitol **A** (57 mmol) et de chlorure de pyridinium (91 mmol) est chauffé à 140° C pendant 24 heures. Le mélange est ensuite déposé sur une couche de gel de silice de faible épaisseur puis élué par un mélange éthanoate d'éthyle – méthanol. Sans purification supplémentaire, le tétraol **B** ainsi obtenu est utilisé dans l'étape suivante.*

*Le composé **B** (31 mmol) est ensuite solubilisé dans la propanone. À cette solution est ajouté un mélange eau, acide paratoluènesulfonique (APTS, 2,9 g soit 15 mmol). À température ambiante, la solution est placée sous agitation pendant la nuit. Ensuite, de l'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO₃ et de l'éthanoate d'éthyle sont ajoutés. Les phases sont séparées, la solution aqueuse est extraite trois fois par de l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées avec Na₂SO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice le produit **C** (53 %) est isolé.*

Son spectre de RMN ¹H est présenté tableau 1. Les signaux à δ = 1,80 ppm et δ = 2,54 ppm disparaissent lors de l'ajout d'eau deutérée D₂O.

TABLE 1 – Spectre de RMN ^1H du composé **C** enregistré à 400 MHz dans CDCl_3 .

Index	déplacement chimique δ/ppm	intégration relative	Multiplicité spectrale	Constante de Couplage J / Hz
1	4,31	1	ddd	6,3 ; 5,5 ; 5,5
2	4,30	1	dd	7,8 ; 5,5
3	4,27	1	m	
4	4,17	1	dd	9,8 ; 3,9
5	4,17	1	dd	8,6 ; 6,3
6	3,99	1	ddd	7,8 ; 3,9 ; 3,9
7	3,97	1	dd	8,6 ; 5,5
8	3,75	1	dd	9,8 ; 1,2
9	2,54	1	d	2,9
10	1,80	1	d	3,9
11	1,44	3	s	
12	1,36	3	s	

4. Proposer un mécanisme réactionnel permettant d'obtenir le produit **B** sans tenir compte de la stéréochimie.

5. Proposer un mécanisme pour la transformation **B** → **C**. Quel rôle joue l'acide paratoluènesulfonique (APTS) ?

6. Analyser le spectre de RMN ^1H en attribuant (*dans la mesure du possible*) chaque signal au(x) noyau(x) du(des) atome(s) d'hydrogène qui en est (sont) responsable(s). Pour cela, faire figurer tous les atomes d'hydrogène sur la formule du composé **C**. La présence d'un centre stéréogène dans la molécule peut rendre non équivalents deux noyaux d'atomes d'hydrogène d'un groupe méthylène CH_2 qui, en l'absence de celui-ci, seraient isochrones.

Index	Noyau H_i
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

Le composé **C** est ensuite converti en composé **D** puis en composé **E**.

7. Discuter la régiosélectivité observée lors de la séquence réactionnelle **C** \rightarrow **E**.

À une solution du composé **H** (0,80 mmol) dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 est ajouté, à 0°C , le DiBAL-H solubilisé dans le toluène (4,8 mmol). Après trente minutes d'agitation à température ambiante le milieu est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse de sel de SEIGNETTE (tartrate de sodium et de potassium). La solution est laissée, à température ambiante, sous agitation constante pendant six heures. Les phases sont séparées, la solution aqueuse est extraite trois fois par de l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées avec Na_2SO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice le produit **I** (obtenu avec un rendement de 96 %), de formule brute $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2$, est isolé. Son spectre IR présente notamment des bandes à 3478, 3053 et 2928 cm^{-1} . Le spectre de RMN ^1H du composé **I** ne présente aucun signal au-delà de $\delta = 8\text{ ppm}$.

8. Analyser, en vous aidant des données, la polarité de la liaison Al–H. En déduire le rôle du DiBAL-H.

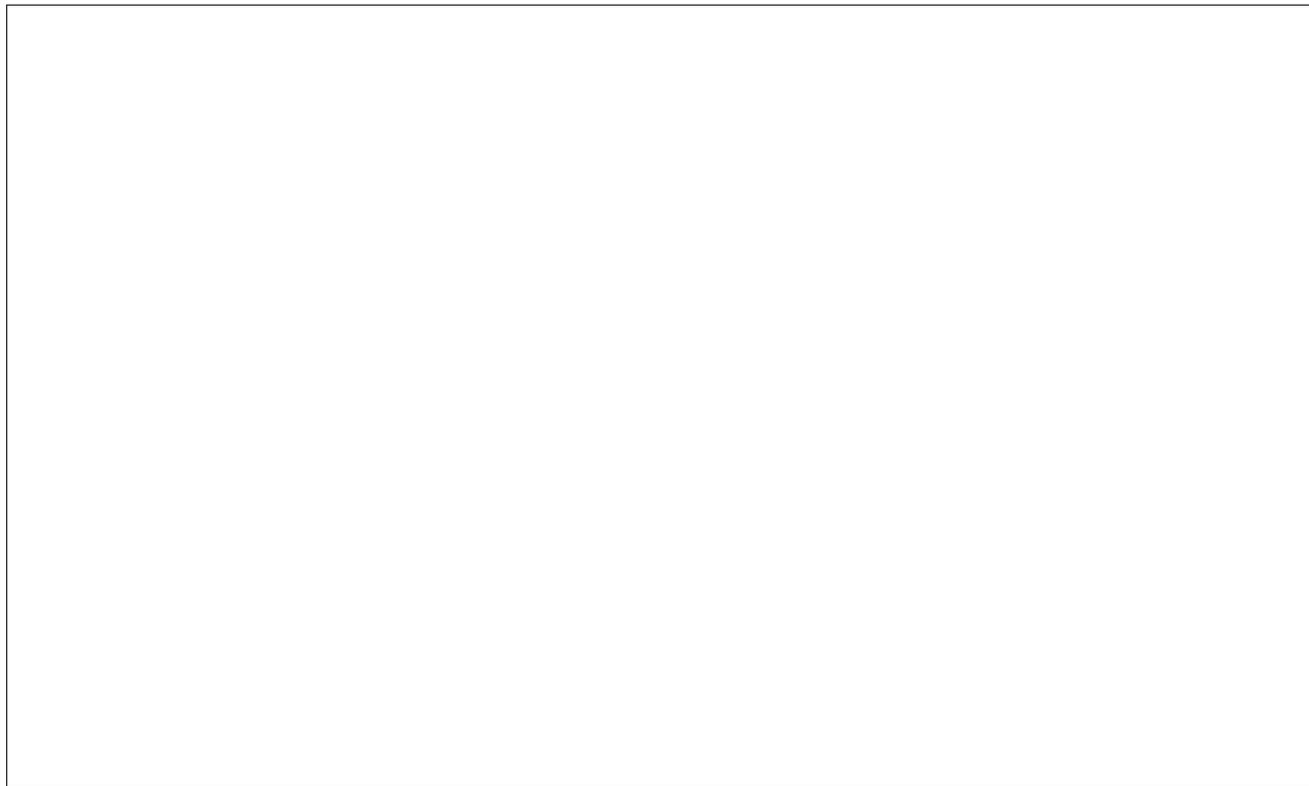
9. À l'aide – entre autres – des informations spectroscopiques donner la structure du composé **I**.

10. Proposer un mécanisme simplifié mettant en jeu un ion hydruure nucléophile pour la formation du composé **I**.

*On ajoute à une solution de **J** (3,2 mmol) dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène, aussi appelé DBU (6,4 mmol), à 0°C. Après trois heures d'agitation à 0°C, est ajoutée une solution saturée de chlorure d'ammonium NH_4Cl . Les phases sont séparées, la solution aqueuse est extraite trois fois par de l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées et le solvant est évaporé*

sous pression réduite. Un mélange d'isomères est obtenu à l'issue de cette transformation. L'isomère **K** est obtenu majoritairement.

11. Le couple $\text{DBUH}^+ / \text{DBU}$ (molécule représentée figure 2, en bas à gauche) a un $\text{p}K_{\text{A}}$ égal à 12,0 à 298 K. En s'intéressant à la stabilité des différents ions DBUH^+ qu'il est *a priori* possible de former par protonation du DBU, indiquer sur quel atome d'azote le DBU se protone préférentiellement.



12. Préciser le nom de la transformation mise en jeu lors de l'étape **J** \rightarrow **K**.

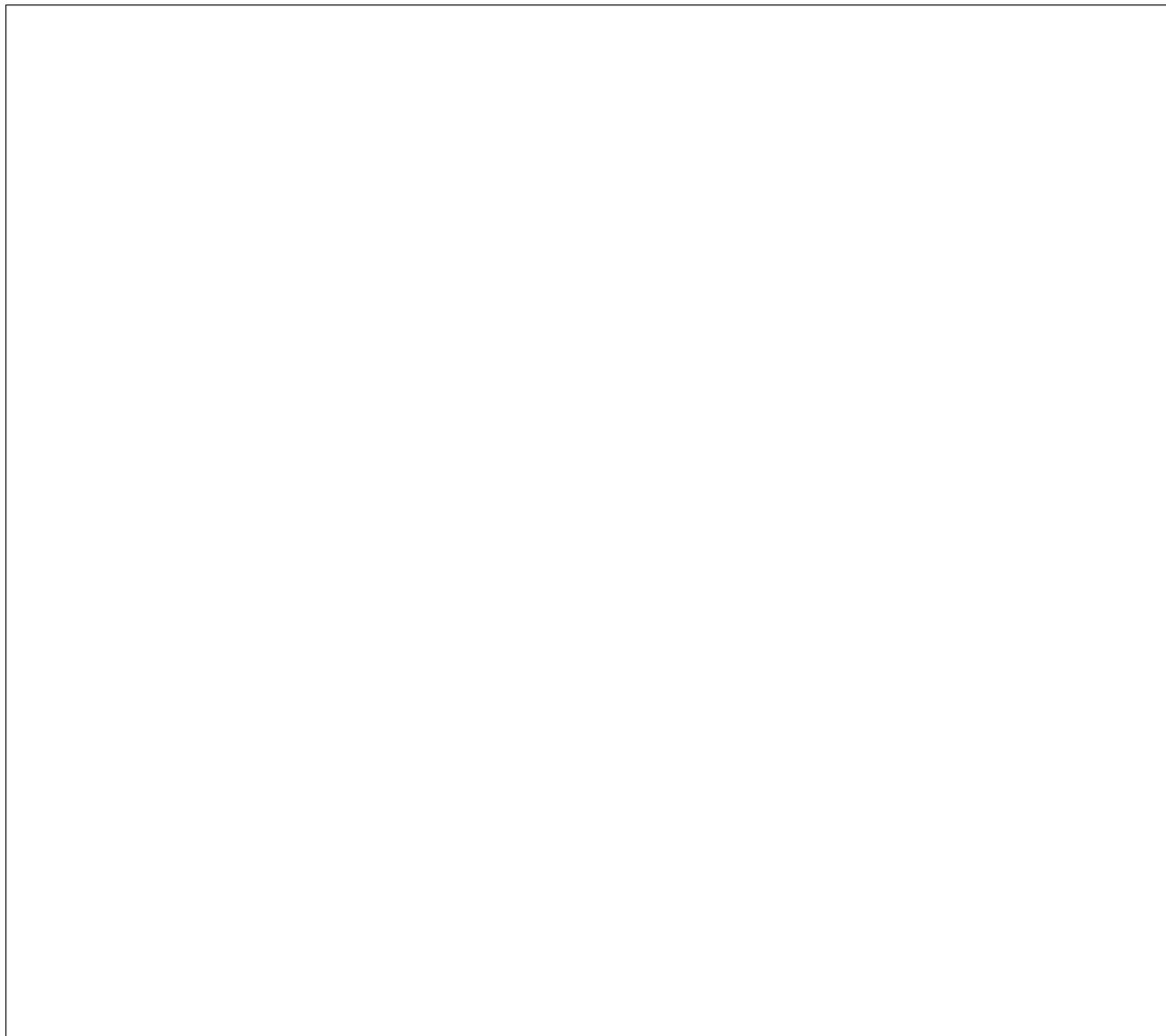


13. La transformation de **J** conduit à la formation de plusieurs composés dont **K** est l'isomère majoritaire. Donner leur structure et préciser la relation de stéréo-isomérisie qui les lie.

Au composé **K** solubilisé dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 sont ajoutés successivement de la 2,6-lutidine (ou encore 2,6-diméthylpyridine, 19 mmol), du triflate d'argent $F_3CSO_3Ag^+$ (trifluorométhylsulfonate d'argent, 9,6 mmol) et du chlorure de triphénylméthyle (Ph_3CCl , 9,6 mmol). La solution est laissée sous agitation constante à $50^\circ C$ pendant 3,5 heures. Le mélange est filtré sur papier filtre et le filtrat hydrolysé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium $NaHCO_3$. La phase organique est séparée et les phases aqueuses sont extraites par de l'éthoxyéthane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure, séchées et le solvant est évaporé. Après purification par chromatographie sur gel de silice le composé **L** est obtenu avec un rendement de 75 %.

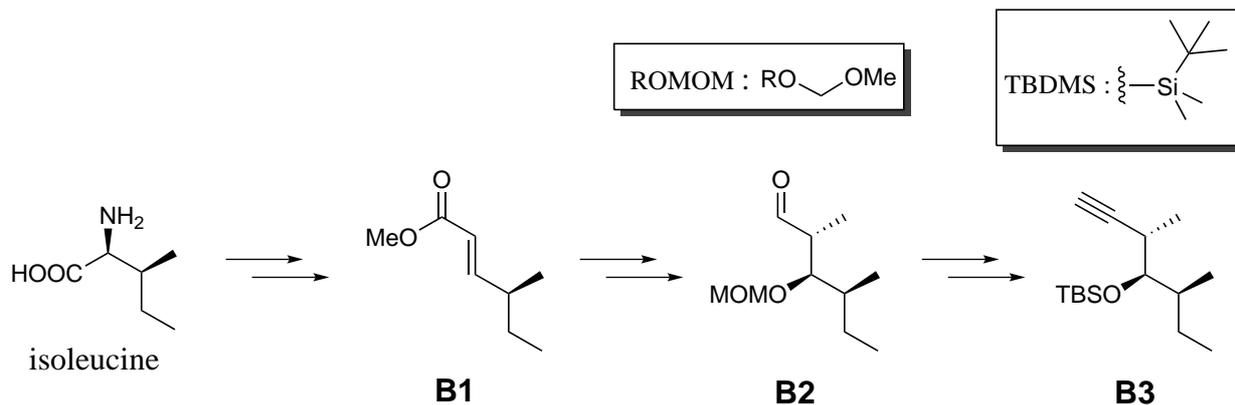
14. Quel rôle joue le triflate d'argent, CF_3SO_3Ag dans cette transformation ? La 2,6-diméthylpyridine ?

15. Proposer le mécanisme de formation du composé **L**.



1.2 ☒ Seconde partie : synthèse de la partie est de la molécule (36 points)

Les auteurs réalisent la synthèse du fragment est à partir du composé **B3** dont la structure est présentée ci-dessous.



On s'intéresse ici uniquement à la séquence réactionnelle **B1** → **B2**. Cette synthèse se déroule en sept étapes (figure 3).

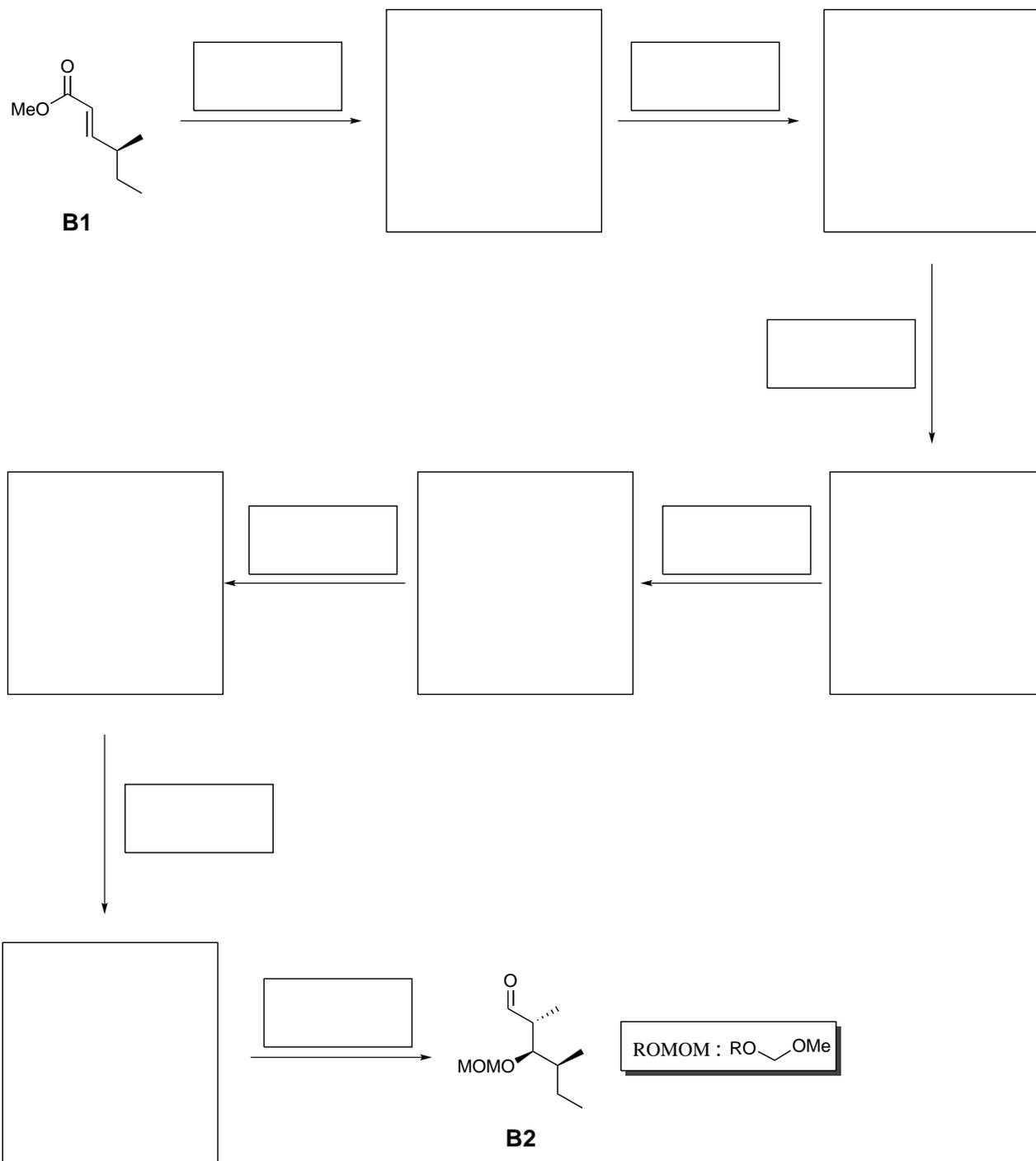
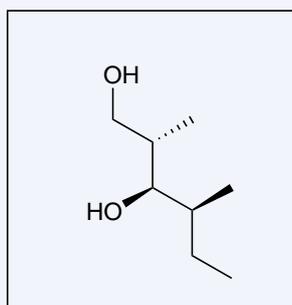


FIGURE 3 – Synthèse stéréosélective du composé **B2**.

En vous appuyant sur les documents 1, 2, 3 et sur le tableau 2 identifier pour chacune des étapes de la synthèse du composé **B2** (figure 3) les conditions opératoires rassemblées sous la forme d'une liste dans le tableau 2 ainsi que la structure des composés intermédiaires. On précise que les étapes d'hydrolyse ne sont pas toujours indiquées et qu'il n'est pas nécessaire d'écrire les mécanismes réactionnels.

Remarque

Cette question est très ouverte aussi il ne faut pas hésiter à se lancer dans la résolution car même si elle n'aboutit pas, les étapes du raisonnement effectué seront valorisées. En cas de difficulté, on donne ci-dessous, la structure du composé **B'** obtenu par *une* des voies de synthèse possibles du composé **B2** à partir du composé **B1**. Ce composé est le troisième intermédiaire réactionnel de la synthèse et vous pourrez utiliser sa structure pour terminer la synthèse (les quatre dernières étapes).



B'

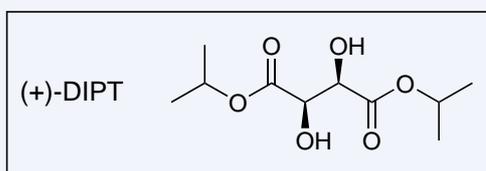
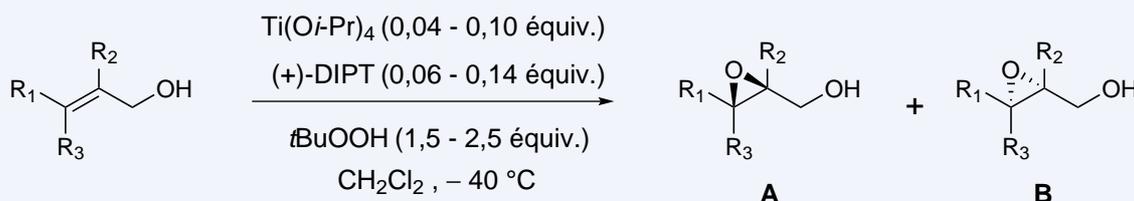
TABLE 2 – Liste des conditions opératoires potentielles.

Conditions	Réactifs
n° 1	mCPBA, CH ₂ Cl ₂ , NaHCO ₃
n° 2	Ti(Oi-Pr) ₄ , (+)-DIPT, <i>t</i> BuOOH, CH ₂ Cl ₂
n° 3	Ti(Oi-Pr) ₄ , (-)-DIPT, <i>t</i> BuOOH, CH ₂ Cl ₂
n° 4	CrO ₃ , H ₂ SO ₄ , H ₂ O, propanone
n° 5	C ₅ H ₅ NH ⁺ , ClCrO ₃ ⁻ , CH ₂ Cl ₂
n° 6	NaBH ₄ , MeOH
n° 7	LiAlH ₄ , THF puis hydrolyse
n° 8	H ₃ CCOCl, pyridine
n° 9	pyridine, (CH ₃) ₃ SiCl, CH ₂ Cl ₂
n° 10	DMAP, <i>t</i> Bu(Me) ₂ SiCl, imidazole, DMF
n° 11	<i>i</i> Pr ₂ NEt, CH ₃ OCH ₂ Cl, CH ₂ Cl ₂
n° 12	NaOH puis NH ₄ Cl (hydrolyse conduisant à pH = 7)
n° 13	<i>n</i> Bu ₄ NF, THF
n° 14	HCl, H ₂ O, MeOH
n° 15	MeMgBr, CuI, Et ₂ O
n° 16	MeI, <i>t</i> BuOK, <i>t</i> BuOH

Document 1 – L'époxydation de Sharpless

L'époxydation énantiosélective des *alcools allyliques* a été mise au point par SHARPLESS^a ce qui lui a permis d'obtenir le prix NOBEL de chimie en 2001.

Le protocole expérimental classique consiste à faire réagir l'alcool allylique avec du tétrakis(propan-2-olate) de titane(IV), un additif chiral, et l'hydroperoxyde de *tert*-butyle *t*-BuOOH.



Le mécanisme précis de l'époxydation de SHARPLESS n'est pas connu mais on postule que l'oxydant, l'additif chiral – le tartrate de diisopropyle – et l'alcool allylique se lient au titane pour former un complexe chiral. Dans ce complexe, les deux faces de l'alcène ne sont alors plus équivalentes. Le contrôle de la sélectivité est assurée par le choix de l'additif chiral.

La sélectivité de cette transformation se mesure à l'aide de l'excès énantiomérique (noté *ee*) du mélange de **A** et de son énantiomère **B** par la relation :

$$ee = \frac{|n(\mathbf{A}) - n(\mathbf{B})|}{n(\mathbf{A}) + n(\mathbf{B})}$$

où $n(\mathbf{X})$ est la quantité de matière de l'énantiomère **X**. Le tableau suivant rassemble les excès énantiomériques obtenus en réalisant plusieurs expériences similaires à celle présentée en introduction. On précise que dans ces conditions, l'énantiomère **A** est obtenu majoritairement.

R ₁	R ₂	R ₃	<i>ee</i>
H	H	H	90 %
C ₃ H ₈	H	H	94 %
H	C ₃ H ₈	H	95 %

^a. The first practical method for asymmetric epoxidation : KATSUKI, T. ; SHARPLESS, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5974-5976.

Document 2 – Groupes protecteurs des alcools

Agents de protection	Conditions de protection	Conditions de déprotection
DHP	THP, APTS, CH ₂ Cl ₂	MeOH, APTS
CH ₃ OCH ₂ Cl	iPr ₂ NEt, CH ₃ OCH ₂ Cl, CH ₂ Cl ₂	HCl, H ₂ O
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	C ₆ H ₅ CH ₂ Br, NaH, nBu ₄ NI, THF	H ₂ , Pd/C, EtOAc
(CH ₃) ₃ SiCl	pyridine, (CH ₃) ₃ SiCl, CH ₂ Cl ₂	HCl, H ₂ O
tBu(Ph) ₂ SiCl	Imidazole, tBu(Ph) ₂ SiCl, THF	nBu ₄ NF ou HF
H ₃ CCOCl	pyridine, H ₃ CCOCl, CH ₂ Cl ₂	KOH, EtOH

Document 3 – Propriétés redox des alcools

- Oxydation des alcools :

Transformation	Réactifs
	COLLINS : C ₅ H ₅ N, CrO ₃ C ₅ H ₅ NH ⁺ , ClCrO ₃ ⁻ 2 C ₅ H ₅ NH ⁺ , Cr ₂ O ₇ ²⁻
	K ₂ Cr ₂ O ₇ , H ₂ SO ₄ CrO ₃ , H ₂ SO ₄ , propanone
	K ₂ Cr ₂ O ₇ , H ₂ SO ₄ CrO ₃ , H ₂ SO ₄ , propanone COLLINS : C ₅ H ₅ N, CrO ₃ PCC : C ₅ H ₅ NH ⁺ , ClCrO ₃ ⁻ PDC : 2 C ₅ H ₅ NH ⁺ , Cr ₂ O ₇ ²⁻

- Réduction en alcools :

Transformation	Réactifs
	NaBH ₄ , LiBH ₄ , LiAlH ₄ , BH ₃
	LiBH ₄ , LiAlH ₄
	LiAlH ₄ , BH ₃
	BH ₃



Données

À 298 K on donne :

- pK_A du couple $\text{DBUH}^+ / \text{DBU}$ est égal à 12,0
- pK_A du couple 2,6-lutidinium / 2,6-lutidine vaut 6,65
- $pK_s(\text{AgCl}) = 9,8$
- Dans l'échelle d'électronégativité de PAULING on a : $\chi_P(\text{H}) = 2,2$ et $\chi_P(\text{Al}) = 1,6$