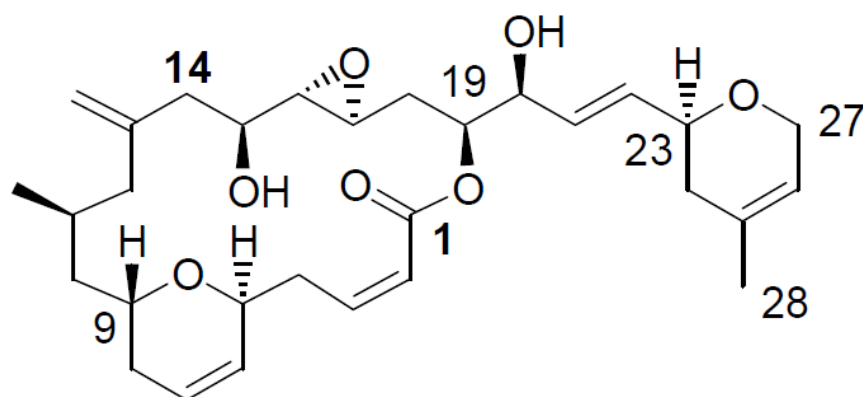


DM 07 : Chimie organique

A rendre le mardi 7/02/2017

Dans un effort de recherche de nouveaux agents anti-cancéreux, le *laulimalide* **1**, macrolide marin inhibiteur potentiel de prolifération de cellules, a été récemment identifié. Ce problème aborde une synthèse, à partir du (-)-citronellol **2**, de l'un des principaux fragments du *laulimalide* **1**, le fragment C1-C14 :



laulimalide 1

1 Etude stéréochimique du (-)-citronellol

Le fragment C1-C14 du *laulimalide* **1** est formé à partir du (-)-citronellol ou (3*S*)-3,7-diméthyl-6-*en*-1-ol **2**, présent dans les essences de géranium et de citronnelle.

1.1 Représenter, en convention spatiale de Cram, le (-)-citronellol **2**.

1.2 A quelle propriété physique macroscopique est liée le signe (-) ? Justifier qu'une solution de **2** présente une telle propriété physique.

2 Transformation du (-)-citronellol

Le (-)-citronellol **2** est transformé en acide carboxylique **3**. Ce dernier, mis en solution dans le méthanol, est traité par de l'acide phosphorique H_3PO_4 pour conduire à un composé **4** de formule brute $C_{11}H_{20}O_2$. Le spectre infrarouge de **4** présente, entre autres, une bande large centrée vers 2900 cm^{-1} et deux bandes plus fines à 1735 et 1660 cm^{-1} . Le spectre RMN 1H de **4** présente les signaux donnés dans le tableau ci-dessous :

protons	déplacement chimique en ppm	multiplicité	intégration
H _a	1,1	doublet	3 H
H _b	1,0-1,2	multiplet	3 H
H _c	1,6	singulet	6 H
H _d	2,2	doublet	2 H
H _e	2,3	multiplet	2 H
H _f	3,3	singulet	3 H
H _i	5,1	triplet	1 H

2.1 Quelle est la nature du processus mis en jeu lors de la transformation du (-)- citronellol **2** en acide carboxylique **3** ? La modéliser par une équation électrochimique.

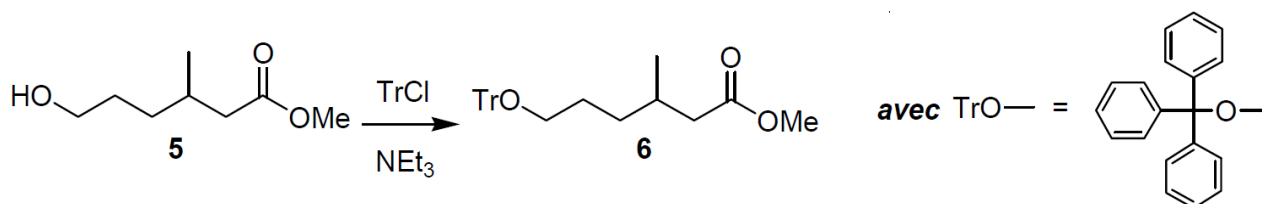
On notera pour simplifier R-CH₂OH et R-CO₂H respectivement le citronellol **2** et l'acide carboxylique **3**.

2.2 Compléter le tableau présenté au **document 5** en rappelant l'inter-conversion possible entre les groupes caractéristiques évoqués dans le document, à partir de chacun de ces réactifs proposés. Il s'agit de préciser le(s) nom(s) du(es) groupe(s) transformé(s) et de celui(ceux) obtenu(s) à l'issue de la transformation.

2.3 Représenter la formule topologique en convention spatiale de Cram de **3**. Proposer un mécanisme pour la transformation **3** → **4**.

2.4 Attribuer les signaux observés en RMN pour les différents protons notés H_a - H_i de **4**.

On transforme le composé **4** en hydroxyester **5** représenté ci-dessous. **5**, mis en solution dans la triéthylamine NEt₃ en présence de chlorure de triphénylméthane ou chlorure de trityle, noté pour simplifier Tr-Cl, conduit à **6** selon une réaction dite de « tritylation » :



2.5 Proposer un enchaînement réactionnel permettant de réaliser la transformation de **4** en **5**.

2.6 Nommer la fonction formée lors de la transformation de **5** en **6**. Proposer un mécanisme pour cette transformation. On rappelle l'ordre de grandeur de quelques valeurs numériques de constantes d'acidité à 298 K :

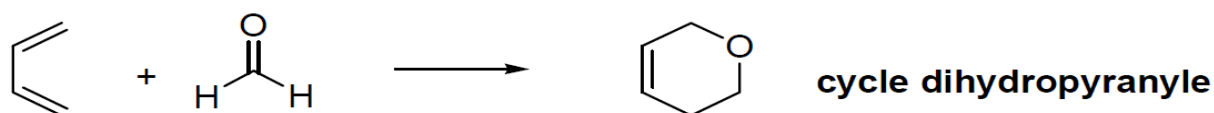
$$\text{pK}_a(\text{HNEt}_3^+/\text{NEt}_3) \approx 9 \text{ à } 10 \text{ et } \text{pK}_a(\text{ROH}/\text{RO}^-) \approx 16 \text{ à } 18$$

L'hydrure de diisobutylaluminium (ou DIBAL-H (Me₂CHCH₂)₂Al-H) permet de transformer de façon ménagée les fonctions ester. L'ester **6** est ainsi traité par une solution de DIBAL-H dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ pour conduire à **7**. Ce composé **7** présente, entre autres, en spectroscopie IR une bande intense vers 1720 cm⁻¹ et un singulet vers 10 ppm en RMN ¹H.

2.7 Représenter la formule topologique plane de **7**. Attribuer les signaux observés en spectroscopie IR et RMN ¹H.

3 Formation du cycle dihydropyranyle

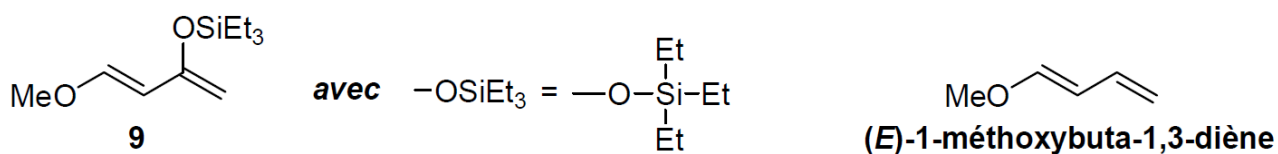
Le méthanal et le butadiène peuvent conduire à la formation d'un hétérocycle présentant un cycle dihydropyranyle représenté ci-après :



Ce même type de transformation est réalisé entre le composé **7** et le diène **9**. On obtient essentiellement le composé **10**. Afin de prévoir la régiosélectivité de cette transformation, nous allons modéliser le composé **7** par le méthanal et le diène **9** par le (*E*)-1-méthoxybuta-1,3-diène. La réaction entre le méthanal et le (*E*)-1-méthoxybuta-1,3-diène conduirait à deux régioisomères notés **11** et **11bis**.

Les orbitales moléculaires π du méthanal et du (*E*)-1-méthoxybuta-1,3-diène sont précisées dans les données. On suppose que ces réactions ont lieu sous contrôle orbitalaire en ne faisant intervenir que

les orbitales π .



3.1 Quel est le nom de la réaction à laquelle s'apparente la formation d'un cycle dihydropyranyle à partir d'un diène et d'un aldéhyde ?

3.2 Représenter les formules topologiques planes de **11** et **11bis**.

3.3 Identifier les orbitales frontalières mises en jeu dans la réaction entre le méthanal et le (*E*)-1-méthoxybuta-1,3-diène. Justifier votre réponse.

3.4 Prévoir lequel des deux régioisomères **11** ou **11bis** serait obtenu préférentiellement sous contrôle orbitalaire. Justifier votre réponse.

3.5 En déduire la formule topologique plane du composé **10**, préférentiellement obtenu lors de la réaction entre le diène **9** et le composé **7** en supposant une même régiosélectivité que celle observée pour la réaction modèle.

Données :

Données RMN ^1H : gamme de déplacements chimiques δ en ppm

Proton H	-CH-C-	-CH-CO-	-CH-C=C-	-CH-C=O	-CH-OR	-CH=C-	-CH=O
δ (ppm)	0,9-1,3	2,0-3,0	1,6-2,5	2,0-2,2	3,3-3,7	4,5-6,0	9,5-10,0

Données INFRAROUGE : nombres d'onde σ de vibration de quelques liaisons

liaison	OH	CH	C = C	C = O
σ (cm^{-1})	3 300 - 3 600	2 910 - 2 970	1 580 - 1 620	1 710 - 1 780

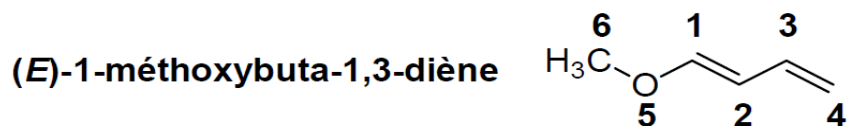
Orbitales moléculaires π du (*E*)-1-méthoxybuta-1,3-diène :

Dans cette modélisation, les paramètres α et β sont tous deux négatifs. Les orbitales moléculaires notées Ψ sont données sous forme de combinaisons linéaires des orbitales atomiques de type p, notées φ , des atomes intervenant dans le système conjugué étudié.

Les tableaux ci-dessous donnent en colonne les coefficients de ces combinaisons linéaires. Ainsi pour le méthanal, l'orbitales moléculaire d'énergie $\alpha + 1,62\beta$ est de la forme :

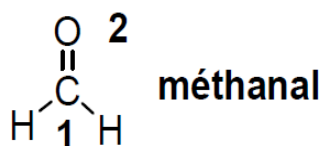
$$\Psi = 0,53 \varphi(\text{C}_{(1)}) + 0,85 \varphi(\text{O}_{(2)})$$

On rappelle que le substituant **méthyle** est décrit, dans cette modélisation, comme un hétéroatome à deux électrons. L'atome d'oxygène d'une liaison OH apporte également 2 électrons (doublets non liants). Chaque double liaison apporte également 2 électrons.



Energie	$\alpha + 2,72\beta$	$\alpha + 1,75\beta$	$\alpha + 1,43\beta$	$\alpha + 0,47\beta$	$\alpha - 0,71\beta$	$\alpha - 1,65\beta$
C ₍₁₎	0,26	0,37	0,02	0,50	0,61	0,41
C ₍₂₎	0,12	0,41	0,39	0,47	- 0,29	- 0,69
C ₍₃₎	0,05	0,35	0,54	- 0,28	- 0,41	0,58
C ₍₄₎	0,02	0,20	0,38	- 0,60	0,58	- 0,35
O ₍₅₎	0,75	0,30	- 0,46	- 0,30	- 0,19	- 0,09
C ₍₆₎ H ₃	0,59	- 0,66	0,45	0,11	0,04	0,01

Les orbitales frontalières de ce diène ont ainsi pour énergie $\alpha + 0,47\beta$ (HO) et $\alpha - 0,71\beta$ (BV)



Energie	$\alpha + 1,62\beta$	$\alpha - 0,62\beta$
C ₍₁₎	0,53	0,85
O ₍₂₎	0,85	- 0,53

Les orbitales frontalières du méthanal ont ainsi pour énergie $\alpha + 1,62\beta$ (HO) et $\alpha - 0,62\beta$ (BV).

Document 5 : Inter-conversion entre groupes caractéristiques

La synthèse organique fait appel à l'inter-conversion entre groupes caractéristiques. Il est possible de transformer :

- un alcool primaire ou secondaire en aldéhyde ou cétone et vice-versa ;
- un alcool primaire en acide carboxylique et vice-versa ;
- un alcène en aldéhyde ou cétone par coupure oxydante ou vice versa ;

On propose, ci-après, une liste de réactifs permettant de réaliser certaines de ces inter-conversions entre groupes caractéristiques :

Conditions opératoires	Groupe(s) transformé(s)	Groupe(s) obtenu(s)
CrO ₃ .2Py (Py = pyridine) (oxydation ménagée)		
Acide chromique H ₂ CrO ₄ + acide sulfurique dans la propanone (oxydation forte)		
Tétraoxyde d'osmium OsO ₄ en présence de periodate de sodium NaIO ₄		
Tétrahydroborate de sodium NaBH ₄ dans l'éthanol		
Tétrahydroaluminat de lithium LiAlH ₄ dans le THF		

Remarque : le cation lithium accroît l'électrophile des liaisons C=O