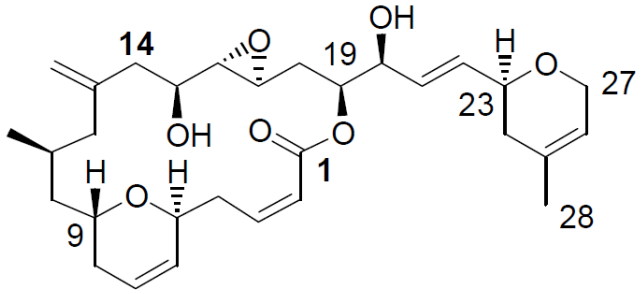
Le laulimalide

*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 C_1-C_{14} :*



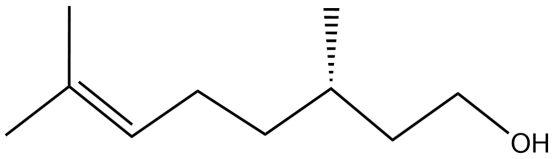
laulimalide 1

Etude stéréochimique du (-)-citronellol

*Le fragment C_1-C_{14} du laulimalide **1** est formé à partir du (-)-citronellol ou (3S)-3,7-diméthyloct-6-èn-1-ol **2**, présent dans les essences de géranium et de citronnelle.*

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

Solution: Le (-)-citronellol **2** est :



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

Solution: Le signe (-) signifie lévogyre. La molécule **2** est chirale donc elle peut présenter une activité optique.

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	δ (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

3. 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.

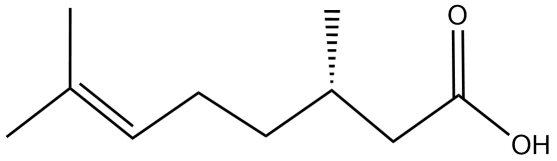
Solution: Il s'agit d'une oxydation :

$$RCH_2OH + H_2O = RCO_2H + 4\ H^+ + 4\ e^-.$$

*On notera pour simplifier R-CH_2OH et R-CO_2H respectivement le citronellol **2** et l'acide carboxylique **3**.*

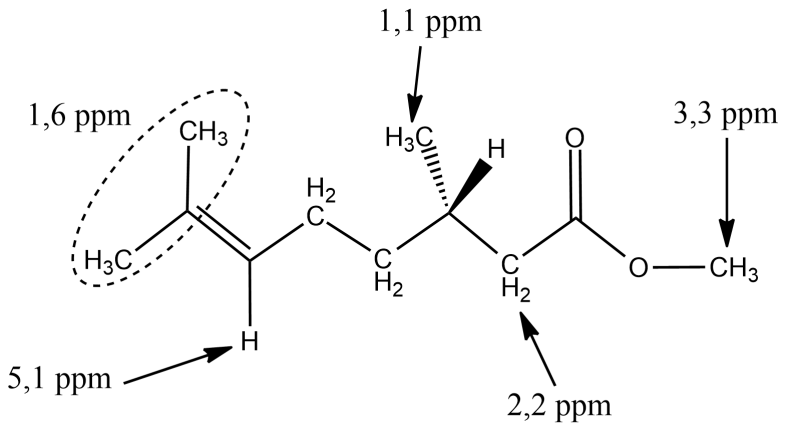
4. Représenter la formule topologique en convention spatiale de Cram de **3**.

Solution: La formule topologique en convention spatiale de Cram de **3** est :



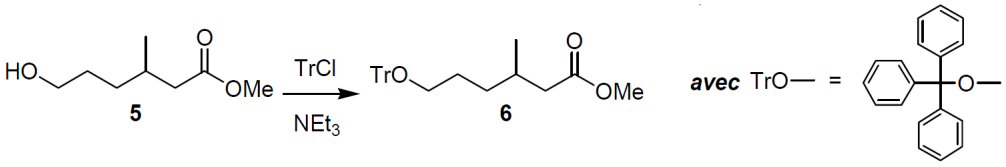
5. Attribuer les signaux observés en RMN pour les différents protons notés H_a - H_i de **4**. Représenter le composé **4**.

Solution: Le composé **4** est le suivant :



les signaux à 1-1,2 ppm et 2,3 ppm correspondent aux hydrogènes non attribués sur le schéma.

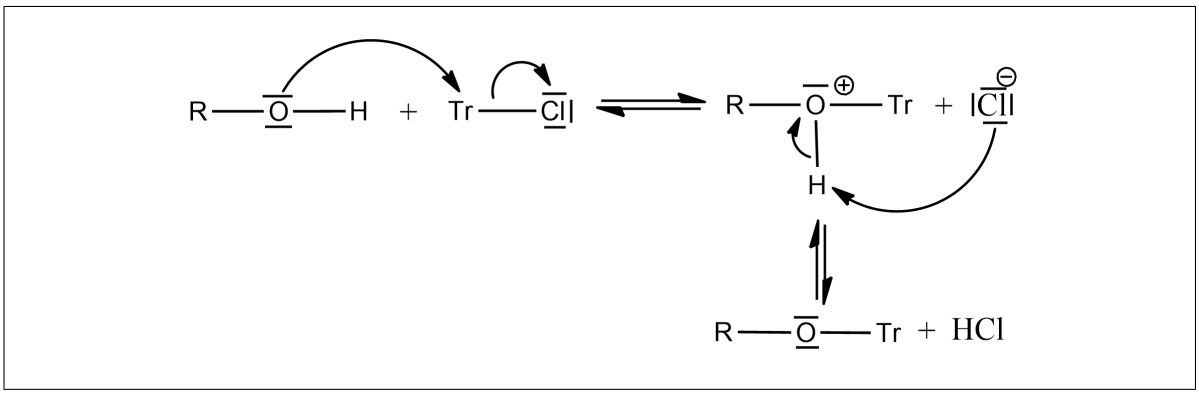
*On transforme le composé **4** en hydroxyester **5** représenté ci-dessous. **5**, mis en solution dans la triéthylamine NEt_3 en présence de chlorure de triphénylméthane ou chlorure de trityle, noté pour simplifier Tr-Cl, conduit à **6** selon une réaction dite de tritylation :*



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 :
   - $pK_a(\mathrm{HNEt_3^+}\ /\ \mathrm{NEt_3}\ ) = 9$ à 10,
   - $pK_a(\mathrm{ROH/RO\text{-}}) = 16$ à 18.

Solution: On forme un ether-oxyde.

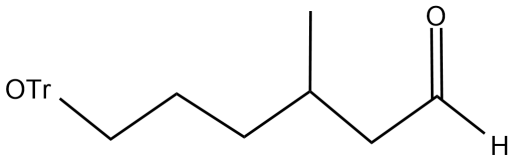
Le mécanisme est :



*L'hydrure de diisobutylaluminium (ou DIBAl-H (Me_2CHCH_2)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 CH_2Cl_2 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.*

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

Solution: La formule topologique plane de **7** est :



La bande à 1720 cm^{-1} correspond à la liaison C=O. Le singulet vers 10 ppm correspond au proton de l'aldéhyde.

Données :

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

Proton H	-C**H**-C-	-C**H**-CO-	-C**H**-C=C-	-C**H**-C=O	-C**H**-OR	-C**H**=C-	-C**H**=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