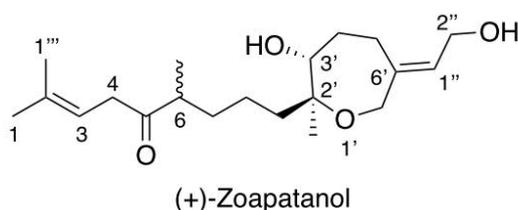


Ce sujet est un extrait de concours, adapté à vos connaissances actuelles. Les questions retenues vont de 3 à 16, puis de 18 à 24 (pas de question 17)

Le (+)-zoapatanol est un oxépane diterpénoïde isolé des feuilles de la plante mexicaine zoapatle (*Montanoa tomentosa*), que les femmes mexicaines utilisent depuis des siècles en décoction pour provoquer les règles, faciliter l'accouchement ou mettre fin à une grossesse précoce. Des études récentes confirment que le zoapatanol et ses métabolites pourraient être responsables de l'activité antifertile observée. En 1979, l'isolement et la structure (ci-dessous) du (+)-zoapatanol ont été décrits.



En raison de son profil biologique et de sa structure complexe, plusieurs approches synthétiques ont été envisagées pour sa préparation. Au total, sept synthèses du zoapatanol ont été publiées parmi lesquelles deux sont énantiosélectives.

La première partie de ce problème se focalise sur une synthèse racémique décrite par l'équipe de R. Chen.¹ La deuxième partie aborde une synthèse plus récente, également racémique, décrite par l'équipe de J. Cossy.²

Synthèse de R. Chen (1980)¹

La première synthèse totale du (±)-zoapatanol, décrite par l'équipe de R. Chen, nécessite de préparer à la fois l'époxy-diol **1** et le bromure aliphatique **2**, comme le suggère le plan rétrosynthétique du Schéma 1. Une fois ces deux précurseurs obtenus, ils sont assemblés, puis quelques transformations supplémentaires permettent d'aboutir à la molécule de (±)-zoapatanol.

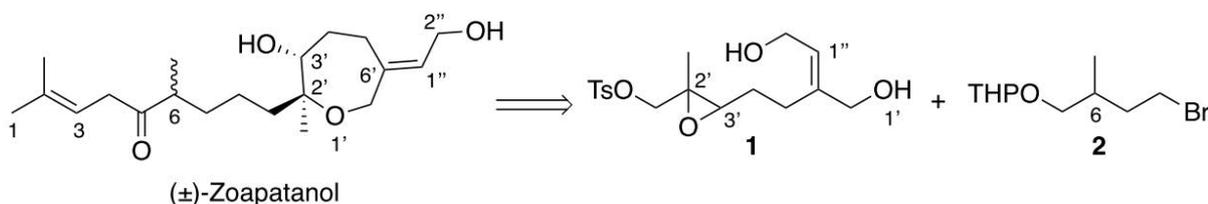


Schéma 1

L'époxy-diol **1** a été préparé à partir du myrcène, un monoterpène naturel, selon la séquence du Schéma 2.

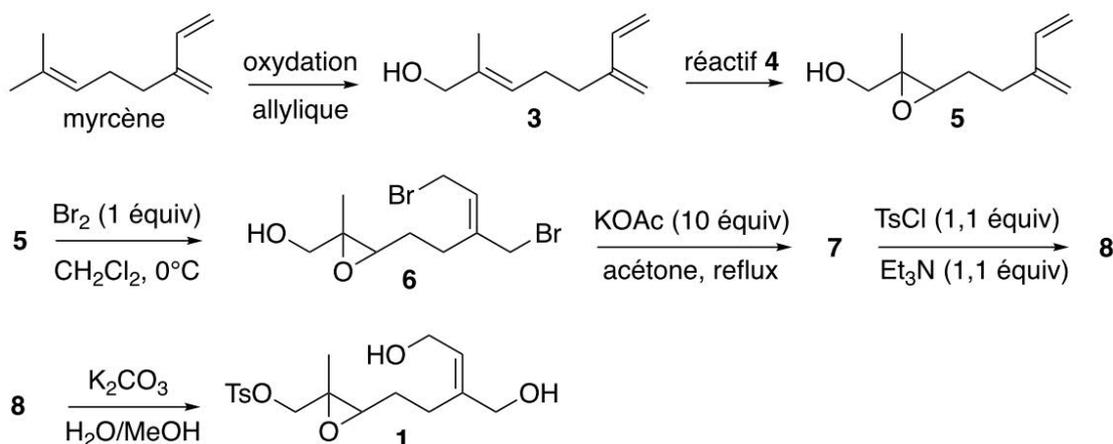
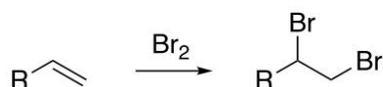


Schéma 2

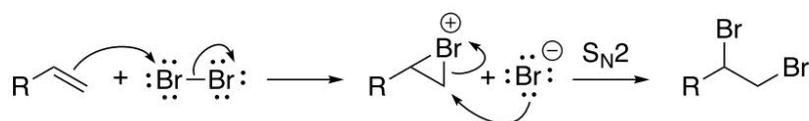
- 3- Proposer un réactif **4** permettant la formation de l'époxy-alcool **5** à partir de l'alcool allylique **3**. Justifier la régiosélectivité observée lors de cette réaction. Montrer qu'il s'agit d'une réaction d'oxydation.
- 4- A l'aide du Document 1, en page 3, proposer un mécanisme justifiant la formation du composé dibromé **6** à partir de l'époxy-alcool **5** (la stéréochimie de la double liaison du composé dibromé ne sera pas discutée). Pourquoi est-il important de n'utiliser qu'un équivalent de dibrome dans cette réaction ?
- 5- Donner la structure du composé **7** obtenu par traitement du dibromé **6** par un excès d'éthanoate de potassium (KOAc soit $\text{KOC}(=\text{O})\text{CH}_3$). Justifier l'excédent nécessaire de KOAc.
- 6- Donner la structure du composé **8** obtenu par traitement du composé **7** par du chlorure de tosyle (TsCl) en présence de triéthylamine. Quel est l'intérêt de cette étape ? Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Document 1 : Bromation des alcènes

La réaction de bromation des alcènes permet d'accéder à des alcanes 1,2-dibromés (ces derniers pouvant, entre autres, être utilisés pour la formation d'alcynes). La réaction s'effectue par traitement d'un alcène par du dibrome, dans un solvant inerte et à l'abri de la lumière pour éviter des réactions radicalaires parasites.



D'un point de vue mécanistique, il y a, dans une première étape, formation d'un ion bromonium ponté, issu de l'attaque de la double liaison sur le dibrome. Il s'ensuit une attaque nucléophile du bromure formé (Br^-) sur l'ion bromonium via un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$.



- 12-** Donner la structure du composé **16** et indiquer les principales conditions à respecter (en les justifiant) pour réaliser sa préparation avec succès.
- 13-** Dans la formation de l'époxy-diols **17**, pourquoi est-il nécessaire d'utiliser un excès de composé **16** ? Proposer une alternative qui aurait pu permettre d'éviter l'utilisation d'un tel excès.
- 14-** L'époxy-diols **17** est ensuite cyclisé en présence d'une quantité catalytique d'acide 2,2,2-trifluoroéthanoïque (CF₃CO₂H). Comparer son pK_A à celui de l'acide éthanoïque (CH₃CO₂H). Justifier la différence. Sachant que l'acide protone l'époxyde, proposer un mécanisme de **17** --> **18**.
- 15-** A côté du produit attendu **18** se forme un autre composé cyclique à six chaînons, **19**. Proposer une structure pour ce composé (on ne s'intéressera pas à la stéréochimie du composé **19**). Proposer une méthode pour séparer les composés **18** et **19**.
- 16-** Après avoir précisé la fonction présente dans le groupe THOP, proposer des conditions réactionnelles pour préparer le précurseur **21** directement à partir du composé **18**.

Synthèse de J. Cossy (2005)²

Une autre synthèse racémique du zoapatanol décrite par l'équipe de J. Cossy fait intervenir une réaction de cyclisation efficace pour la formation du cycle à sept chaînons.² La synthèse débute avec la préparation des deux précurseurs **26** (voir schéma 5) et **32** donné ci-dessous.

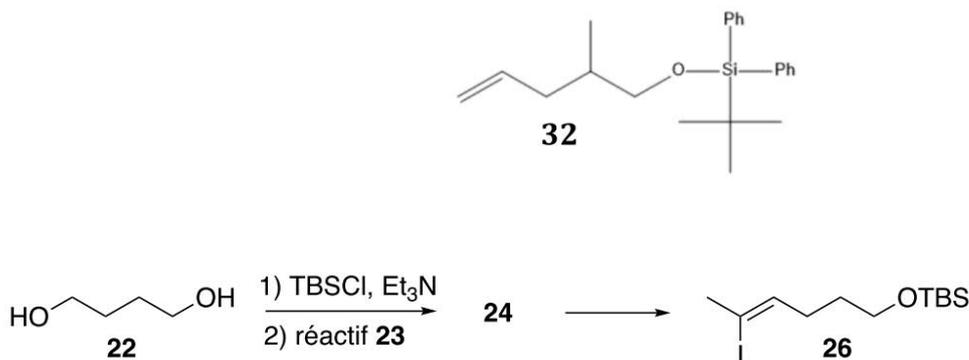


Schéma 5

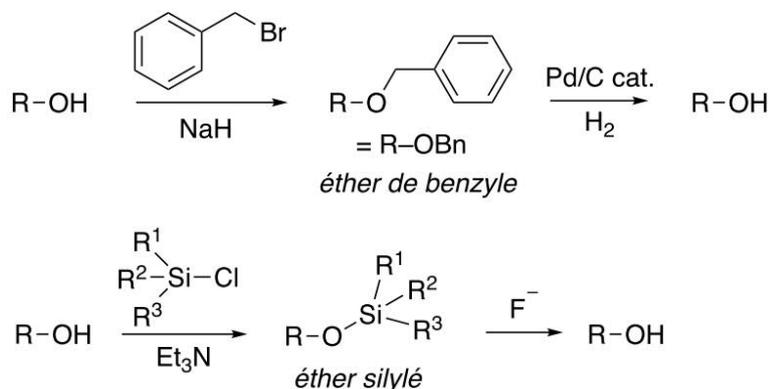
Une des fonctions alcool du diol **22** est protégée via la formation d'un éther silylé (Document 2) avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl), puis la fonction alcool restante est mise à réagir avec le réactif **23** pour conduire au composé **24**. L'analyse du composé **24** par spectroscopie infrarouge (IR) et par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) à 300 MHz dans le chloroforme deutéré (CDCl₃) fournit des spectres qui présentent, entre autres les caractéristiques suivantes :

- IR : bande d'absorption intense à 1730 cm⁻¹ ;
- RMN ¹H : un triplet à 9,78 ppm intégrant pour un hydrogène dont la constante de couplage ³J a pour valeur 1,8 Hz.

18- A l'aide de ces données spectroscopiques, proposer, en justifiant votre réponse, une structure pour le composé **24** (voir les données RMN et IR en page 9). Proposer un réactif (réactif **23**) permettant de former le produit **24**.

Document 2 : Protection de la fonction alcool via la formation d'éthers

Dans une synthèse, les groupements hydroxyles sont très souvent protégés. Les groupements protecteurs couramment utilisés pour réaliser ces protections sont les éthers de benzyle (R–OBn) et/ou les éthers silylés (R–OSiR¹R²R³). Les conditions correspondant à leur formation via des réactions de substitution, ainsi que celles de leur déprotection, sont décrites ci-dessous.



Les éthers de benzyle sont facilement déprotégés par hydrogénolyse (H₂, Pd/C cat.), alors que les éthers silylés sont coupés en présence d'ions fluorures. Les éthers silylés fréquemment utilisés sont ceux comportant un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (R¹ = *t*Bu, R² = R³ = Me) abrégé TBS, ou un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (R¹ = *t*Bu, R² = R³ = C₆H₅) abrégé TBDPS.

Par la suite, le composé **32** est traité par du 9-BBN pour conduire au composé **33**. Ce dernier est engagé dans une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura en présence de l'iodure vinylique **26** et d'une quantité catalytique de palladium en milieu basique (K₃PO₄, Schéma 7) pour donner **34**.

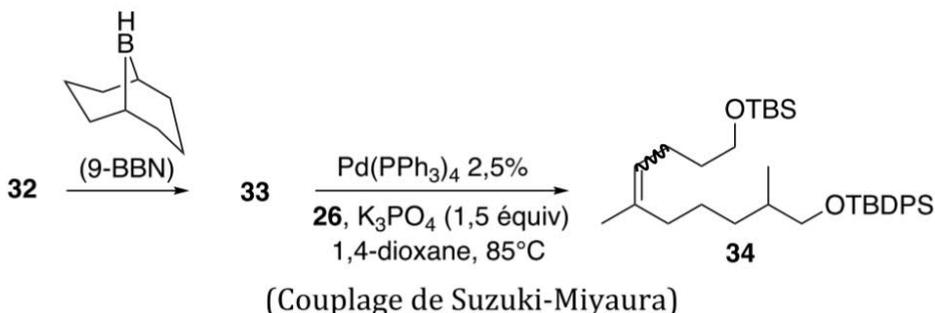
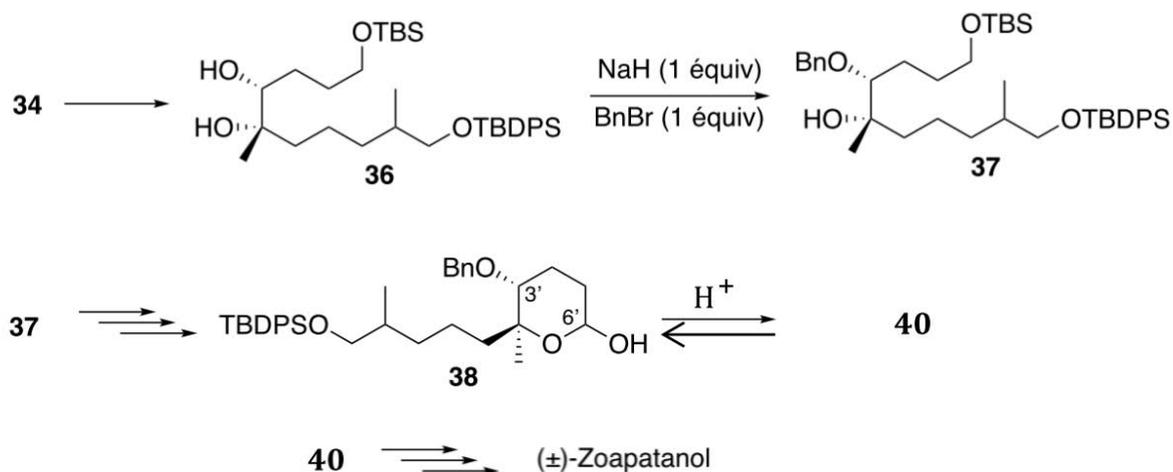


Schéma 7

19- Proposer une structure pour le composé **33**.

Une fois le couplage de Suzuki-Miyaura réalisé, le composé **34** est, après différentes étapes, transformé en (\pm)-zoapatanol (*Schéma 9*, ci-dessous)

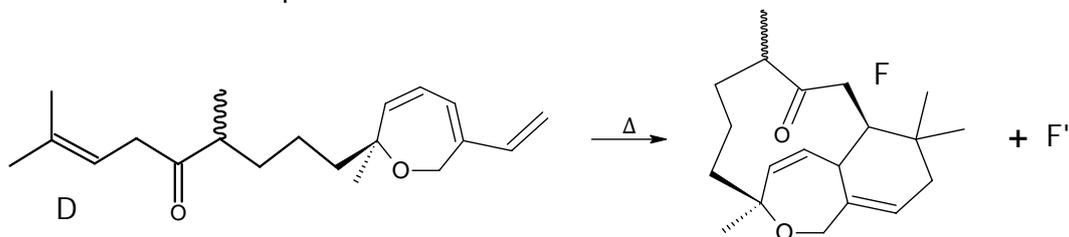


20- Proposer des conditions pour préparer le diol **36** à partir de l'alcène **34** dont on précisera la stéréochimie nécessaire, compte tenu de la stéréochimie fournie de **36**.

21- Justifier la régiosélectivité de la protection par le benzyle (Bn) du diol **36** (document 2).

22- Quel est le nom de la fonction chimique portée par l'atome de carbone fonctionnel C₆ du lactol **38**? En déduire la structure du produit **40** (non cyclique).

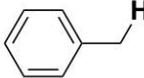
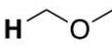
23- Le (+)-Zoapatanol est sensible aux milieux acides : il conduit facilement à la formation du produit **D** suivant : Justifier ce résultat par un mécanisme.



24- Justifier la transformation de **D** en **F** par chauffage, à condition que **D** soit dilué. Proposer une structure pour **F'** simultanément obtenu en solution diluée.

DONNEES

RMN ¹H (gamme de déplacements chimiques)³

Proton	δ (ppm)
	1,5–2,4
	2,3–2,9
	2,3–3,7
	3,4–4,2
	4,5–7,2
	6,5–9,0
	9,0–10,5

IR (gamme de fréquences de vibration)³

Liaison	ν (cm ⁻¹)	Intensité
O–H alcool	3650–3200	forte, large
C=O ester aliphatique	1750–1730	forte
C=O ester conjugué	1730–1715	forte
C=O aldéhyde aliphatique	1740–1720	forte
C=O cétone aliphatique	1725–1705	forte
C=O aldéhyde conjugué	1705–1680	forte
C=O cétone conjuguée	1705–1680	forte
C=C alcène	1675–1645	moyenne
C=C alcène conjugué	1650–1635	moyenne

pK_A de quelques acides dans l'eau.

Couple	pK _A
CF ₃ CO ₂ H/CF ₃ CO ₂ ⁻	– 0,8
CH ₃ CO ₂ H/CH ₃ CO ₂ ⁻	4,8
HCO ₃ ⁻ /CO ₃ ²⁻	10,3
Et ₃ NH ⁺ /Et ₃ N	10,8
ROH/RO ⁻	16 (alcool primaire) 16,5 (alcool secondaire) 17 (alcool tertiaire)
(iPr) ₂ NH/(iPr) ₂ N ⁻	36
H ₂ / H ⁻ , R-H/R ⁻	~ 50