

Extrait sujet Mines Ponts 2024

(complément du sujet proposé en DM 6)

Par réaction de métathèse cyclisante en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération, le diène **11** a conduit au macrolide à 14 atomes **12** (Schéma 4).

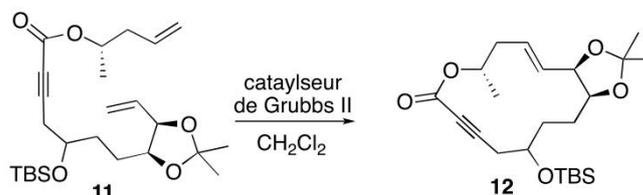


Schéma 4. Obtention du macrolide **12** par métathèse cyclisante.

Q11- Seul le stéréoisomère de configuration *E* du composé **12** est obtenu lors de cette réaction. Quelle méthode expérimentale a permis de confirmer la configuration *E* de la double liaison formée ? Justifier votre réponse.

Dans la publication décrivant cette synthèse,¹ les auteurs indiquent que le composé **12** est un mélange de deux stéréoisomères, notés **12a** et **12b**, pour lesquels les valeurs suivantes sont rapportées dans la partie expérimentale :

12a : $[\alpha]_D^{25} = -124,6$ (*c* 0,17, CHCl₃) et **12b** : $[\alpha]_D^{25} = -173,3$ (*c* 0,41, CHCl₃)

Q12- À quelle grandeur correspondent ces résultats ? Commenter les valeurs obtenues.

La réaction de fermeture aboutissant au squelette macrocyclique à 14 atomes de l'aigialomycine D a constitué un vrai défi synthétique, et de nombreux groupes de recherches se sont attelés à cette tâche. Outre la méthode de métathèse cyclisante utilisée par le groupe de Danishefsky,¹ une méthode stéréosélective de cyclisation (au niveau de la double liaison carbone-carbone créée), utilisant une catalyse par un complexe du nickel, a été développée par le groupe de Montgomery (Schéma 5).³

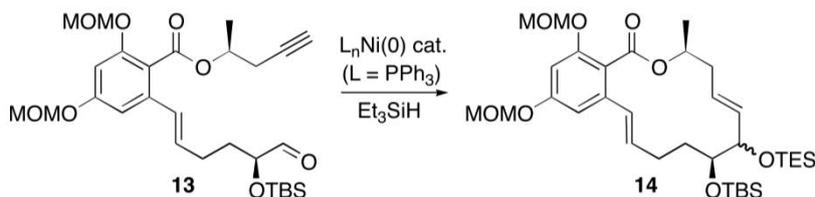


Schéma 5. Cyclisation catalysée par un complexe du nickel.³

Le mécanisme de cette cyclisation comporte quatre étapes (une partie des structures a été simplifiée pour ne laisser apparents que les groupes fonctionnels réagissant).

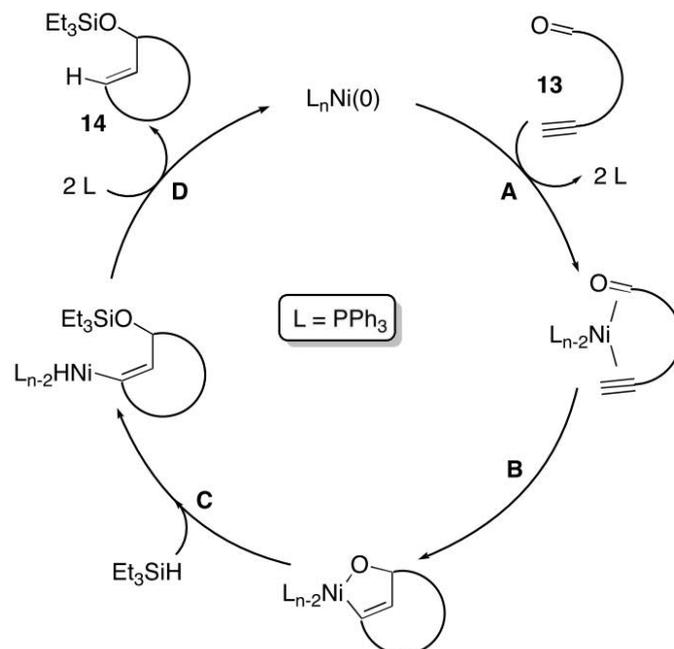


Schéma 6. Mécanisme de la cyclisation catalysée par un complexe du nickel.

Q13- Donner le nom des deux étapes **A** et **D** de ce mécanisme.

Q14- Donner les variations du nombre d'oxydation du métal nickel dans chacune des quatre étapes.

La suite de la synthèse de l'aigialomycine D consiste en une réaction de Diels-Alder entre la triple liaison carbone-carbone du composé **12**, précédemment décrit (Schéma 4), avec le diène **15**. Le produit intermédiaire formé **16** (non isolé) subit, dans les mêmes conditions, une réaction de rétro-Diels-Alder pour conduire au composé **17** où les groupements triméthylsilyles (TMS) ont été ôtés lors du traitement de la réaction (Schéma 7 et Document 1 page 3).

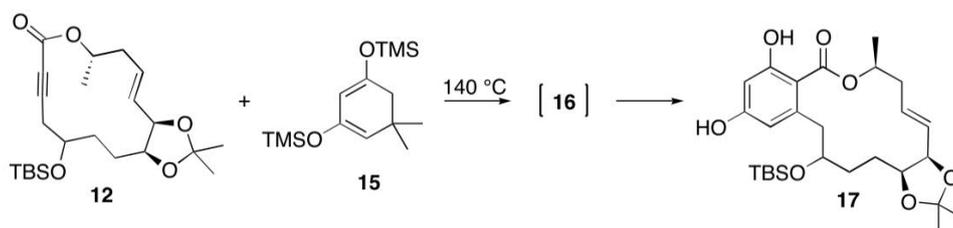


Schéma 7. Formation du composé **17** via des réactions de Diels-Alder et rétro-Diels-Alder.

Q15- Donner la structure du composé intermédiaire **16** formé et justifier la régiosélectivité de la réaction à l'aide des données du Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des orbitales frontalières de molécules modèles des réactifs **12** et **15**.

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°						
	1	2	3	4	5	6	7
HO (-10,7 eV)	0,50	-0,05	-0,63	-0,49	0,30	0,10	-0,09
BV (0,1 eV)	0,38	-0,55	-0,22	0,66	-0,19	0,16	-0,06

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°							
	1	2	3	4	5	6	7	8
HO (-8,1 eV)	-0,23	0,43	0,39	-0,33	-0,59	0,17	-0,18	0,24
BV (0,6 eV)	0,16	-0,62	0,33	0,37	-0,55	-0,09	0,16	0,14

Q16- Donner la structure du composé organique, possédant quatre atomes de carbone, formé lors de la réaction de rétro-Diels-Alder.

Le diène impliqué dans la réaction de Diels-Alder, le 5,5-diméthyl-1,3-bis(triméthylsilyloxy)cyclohexa-1,3-diène **15**, a été préparé en quelques étapes à partir du composé commercial **18** (Schéma 8).

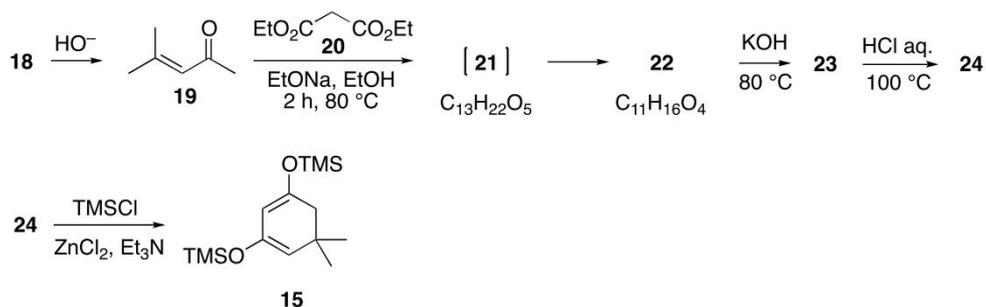


Schéma 8. Synthèse du 5,5-diméthyl-1,3-bis(triméthylsilyloxy)cyclohexa-1,3-diène **15**.

L'oxyde de mésityle **19** (4-méthylpent-3-én-2-one) est obtenu par condensation d'un précurseur organique à trois atomes de carbone **18** en milieu basique. Il est ensuite traité par le malonate de diéthyle **20** en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol pour conduire à un produit intermédiaire **21** de formule brute $C_{13}H_{22}O_5$ qui cyclise rapidement en **22**, de formule brute $C_{11}H_{16}O_4$. Le composé **22** est ensuite chauffé au reflux en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium pour conduire au composé **23** qui subit une décarboxylation (perte d'une molécule de dioxyde de carbone) en milieu acide à chaud pour former le composé **24**. Une dernière étape permet de former le diène **15** attendu.

Q17- Donner la structure du composé organique **18** (à trois atomes de carbone) précurseur de l'oxyde de mésityle **19**. A quel type de réaction correspond cette transformation ?

Q18- Donner la structure de l'intermédiaire **21** formé par condensation, sous contrôle orbitalaire, du diester malonique **20** sur l'oxyde de mésityle **19**. Expliquer la régiosélectivité de la formation de ce composé à l'aide des données du Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des orbitales frontalières du composé **19**.

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°						
	1	2	3	4	5	6	7
HO (-9,9 eV)	0,52	-0,10	-0,66	-0,42	0,24	0,24	0,06
BV (0,1 eV)	-0,37	0,56	0,16	-0,66	0,18	0,18	-0,15

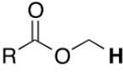
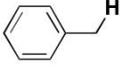
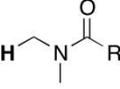
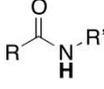
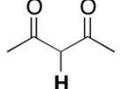
Q19- Donner la structure du composé cyclique **22** ainsi que le mécanisme de sa formation, sachant que l'intermédiaire **21** (non isolé) et le produit **22** sont obtenus dans les mêmes conditions.

[... analyse RMN et IR donnée en DM 6 ...]

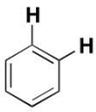
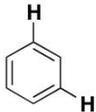
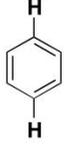
Q22- Donner les structures des composés **23** et **24**.

Données RMN

Annexe 6. RMN ^1H (gamme de déplacements chimiques).⁴

Proton	δ (ppm)	Proton	δ (ppm)
	0,8–1,3		3,4–4,2
	1,5–2,4		3,9–5,2
	1,9–3,1		4,5–7,2
	1,9–2,8		6,5–9,0
	2,3–2,9		9,0–10,5
	2,3–3,7		6–10
	3,3–4,2		10–12

Annexe 7. Constantes de couplage ^1H - ^1H usuelles.⁴

Protons							
J (Hz)	6–8	8–12	13–18	0–3	6–10	1–4	0–1