

1) Synthèse du fragment A : le peptide P_1 -Ala-Pro-D-Phe-Ser(TBS)-OBn.

Dans l'écriture d'une chaîne peptidique, dans le cas où l'acide aminé *N*-terminal représenté par convention à gauche est protégé, sa protection doit être mentionnée avant l'acide aminé incriminé. Pour l'acide aminé *C*-terminal représenté à droite, sa protection doit être mentionnée après l'acide aminé incriminé. Les groupements protecteurs présents sur les chaînes latérales sont représentés quant à eux entre parenthèse après l'acide aminé impliqué. Dans le peptide P_1 -Ala-Pro-D-Phe-Ser(TBS)-OBn (TBS = *tert*-butyldiméthylsilyle, Bn = benzyle) la fonction amine de l'alanine est protégée par un groupement protecteur nommé " P_1 ". Quant à la sérine, elle est doublement protégée, à la fois sur sa chaîne latérale par un groupement de type TBS et sur sa chaîne principale sous la forme d'un ester benzylique, qui se coupe généralement dans des conditions d'hydrogénation catalytique en présence de palladium. Tous les acides aminés présents dans ce peptide possèdent un centre stéréogène de configuration (*S*) sauf la phénylalanine (la lettre D indiquant la configuration non naturelle de cet acide aminé).

III.1.a Dessiner le peptide P_1 -Ala-Pro-D-Phe-Ser(TBS)-OBn en représentation de Cram.

III.1.b Schématiser brièvement un protocole de synthèse de ce térapeptide, en utilisant les acides α -aminés de votre choix convenablement protégés si nécessaire et en attribuant à **P₁** les caractéristiques indispensables à la mise en place de votre stratégie.

2) Synthèse du fragment B.

La synthèse du fragment **B** met en jeu plusieurs étapes réactionnelles. Dans un premier temps les composés **C** et **D** seront synthétisés.

À une solution de chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-sérine et de triéthylamine (2,0 équivalents) dans le dichlorométhane est additionnée sous agitation à 0 °C, une solution de chlorure de trityle (chlorotriphénylméthane, 1,0 équivalent) dans le dichlorométhane. Après 24 heures d'agitation à 0 °C et évaporation sous vide du milieu réactionnel, le résidu est solubilisé dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par de l'eau, par une solution d'acide citrique à 10%, puis par une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est enfin séchée sur sulfate de sodium, et évaporée sous vide pour conduire au composé **17** sous la forme d'une huile avec un rendement quantitatif. À une solution de **17** dans de la triéthylamine anhydre est additionnée, sous atmosphère inerte, à -10 °C, une solution de chlorure d'acide *p*-toluènesulfonique (3,0 équivalents) dans de la triéthylamine anhydre. Après agitation pendant trois jours à -10 °C, et traitement du milieu réactionnel, le composé **18** est obtenu avec un rendement de 82%. Le composé **18**, en solution dans le THF, en présence de triéthylamine (3,0 équivalents), est alors porté à reflux sous agitation pendant deux jours. Après traitement et purification, le composé **19** est obtenu avec un rendement de 90%. Le spectre RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) du composé **19** présente les signaux suivants (s = singulet, dd = doublet de doublet, m = multiplet) :

1,41 (1H, dd, $J=7,0$ Hz, $J=1,6$ Hz), 1,89 (1H, dd, $J=7,0$ Hz, $J=3,0$ Hz), 2,55 (1H, dd, $J=3,0$ Hz, $J=1,6$ Hz), 3,75 (3H, s), 7,17-7,55 (15H, m).

III.2.a Donner la structure du composé **17** et le mécanisme de sa formation.

III.2.b Donner la structure du composé **18** et le mécanisme de sa formation.

III.2.c Donner la structure du composé **19** et le mécanisme de sa formation.

III.2.d Attribuer les signaux de RMN ¹H du composé **19**.

À une solution de **19** dans le méthanol est additionné sous agitation à 0 °C de l'acide trifluoroéthanoïque (15,0 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel pendant trois

heures à 0 °C et évaporation sous vide, le résidu généré est solubilisé dans l'éther diéthylique et extrait avec de l'eau. Aux différentes phases aqueuses combinées contenant le composé **20**, est additionnée une solution d'hydrogencarbonate de sodium (5,0 équivalents). Après ajout d'acétate d'éthyle, le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C. Sous agitation vigoureuse, est additionnée une solution de chloroformate de benzyle (1,1 équivalent) dans l'acétate d'éthyle. Après agitation à température ambiante pendant treize heures, traitement et purification du milieu réactionnel, le composé **C** est obtenu sous la forme d'une huile translucide, avec un rendement de 73%. À une solution de **C** et du composé **21** (10,0 équivalents) est additionné goutte à goutte sous agitation à 0 °C, de l'éthérate diéthylique de trifluorure de bore (2,0 équivalents). Après agitation à température ambiante pendant treize heures, traitement et purification du milieu réactionnel, le composé **D** est obtenu sous la forme d'un solide incolore, avec un rendement de 72%.

III.2.e Donner la structure du composé **20** et l'équation de réaction de la transformation de **19** en **20**.

III.2.f L'ouverture de l'aziridine s'effectue en présence d'éthérate diéthylique de trifluorure de bore. Donner la structure du composé **21** et le mécanisme d'obtention de **D**. Justifier la régiosélectivité observée.

À une solution de **D** dans un mélange THF/eau 3/1 est additionné sous agitation à température ambiante de l'hydroxyde de lithium monohydraté (1,1 équivalent). Après agitation pendant 11 heures, de l'eau est additionnée au milieu réactionnel, puis le THF est éliminé par évaporation sous vide. La solution est ensuite acidifiée par ajout d'une solution de dihydrogénophosphate de potassium à 1,0 mol.L⁻¹, puis extraite à l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, le composé **22** est obtenu sous la forme d'un solide translucide avec un rendement quantitatif. À une solution de **22** dans le dichlorométhane refroidie à 0 °C, sont additionnés sous agitation de la triéthylamine (1,1 équivalent), l'ester méthylique de la L-isoleucine (acide (2*S*,3*S*)-2-amino-3-méthylpentanoïque, 1,1 équivalent), et de la dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 1,1 équivalent). Après agitation du milieu réactionnel pendant trois heures à température ambiante, la dicyclohexylurée est éliminée par filtration, le filtrat est ensuite lavé trois fois par une solution d'acide citrique à 10%, puis par une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé **23** avec un rendement

de 80%. Une étape de déprotection sélective de la fonction amine selon une réaction de transfert d'hydrogène par catalyse hétérogène conduit au composé **24**. À une solution de **24** dans le dichlorométhane refroidie à -5 °C, sont additionnés sous agitation de la triéthylamine (1,1 équivalent), le composé **25** (1,1 équivalent), et de la dicyclohexylcarbodiimide (1,1 équivalent). Après agitation du milieu réactionnel pendant deux heures à -5 °C, la dicyclohexylurée est éliminée par filtration, le filtrat est ensuite lavé trois fois par une solution d'acide citrique à 10%, puis par une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au fragment **B** sous la forme d'un solide incolore avec un rendement de 74%.

III.2.g Donner la structure du composé **22**.

III.2.h Donner la structure du composé **23** en précisant sa stéréochimie.

III.2.i Donner la structure du composé **24**.

III.2.j Donner la structure du composé **25** en précisant sa stéréochimie.

III.2.k Ecrire l'équation de réaction de la transformation du composé **24** en fragment **B**.

3) Synthèse de la trunkamide **A**.

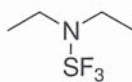
Le dernier fragment linéaire, **26**, est synthétisé par couplage peptidique entre le fragment **B**, dont la fonction amine aura été préalablement déprotégée selon une réaction de transfert d'hydrogène par catalyse hétérogène, et le peptide **P₁-Ala-Pro-D-Phe-Ser(TBS)-OBn**, dont la fonction ester benzylique aura été préalablement coupée par hydrogénation catalytique au palladium. Le composé **26** possède alors encore trois groupements protecteurs : -P₁, -TBS et -OMe. Plusieurs étapes de coupure sélective d'un ou plusieurs groupements protecteurs, ainsi qu'une étape de macro-cyclisation permettent d'accéder au composé **E**.

III.3.a Donner la structure du composé **26**.

III.3.b Énumérer dans l'ordre chronologique les étapes de déprotection et de macro-cyclisation permettant l'obtention du composé **E**.

Enfin, l'accès à la **trunkamide A** finale nécessite la formation de l'hétérocycle thiazolidine qui ne peut être généré que lorsque la cyclisation du fragment linéaire a été réalisée. Ces dernières étapes font intervenir un réactif particulier, le trifluorure de

diéthylaminosulfure (DAST), un agent fluorant également utilisé dans les réactions de formation d'une oxazoline à partir d'un hydroxyamide, ou d'une thiazoline à partir d'un hydroxythioamide, grâce à la formation intermédiaire d'un bon nucléofuge -O-SF₂NEt₂.



Trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST)

À une solution de **E** (21,5 mg, 25,6 μmol) dans 0,2 mL de dichlorométhane refroidie à -20 °C, est additionné lentement sous atmosphère inerte 200 μL d'une solution à 0,28 mol.L⁻¹ de DAST. Après agitation du milieu réactionnel pendant une heure, traitement et purification, l'oxazoline **27** est obtenue sous la forme d'un solide incolore, avec un rendement de 63%. Une solution de **27** (13 mg, 16,0 μmol) dans un mélange méthanol/triéthylamine 2/1 (1 mL) est saturée, à température ambiante, en sulfure d'hydrogène gazeux. Le milieu réactionnel est agité pendant deux jours, traité, puis purifié par chromatographie sur couche mince préparative, pour générer l'hydroxythioamide **28**, sous la forme d'un solide incolore, avec un rendement de 88%. À une solution de **28** (5,4 mg, 6,3 μmol) dans 0,2 mL de dichlorométhane refroidie à -20 °C est additionnée lentement, sous atmosphère inerte, 50 μL d'une solution à 0,28 mol.L⁻¹ de DAST. Après agitation du milieu réactionnel pendant une heure, traitement et purification, la thiazoline est formée et la **trunkamide A** est obtenue sous la forme d'un solide amorphe incolore, avec un rendement de 85%.

III.3.c Donner la structure du composé **27** et le mécanisme de sa formation.

III.3.d Donner la structure du composé **28** et le mécanisme de sa formation.

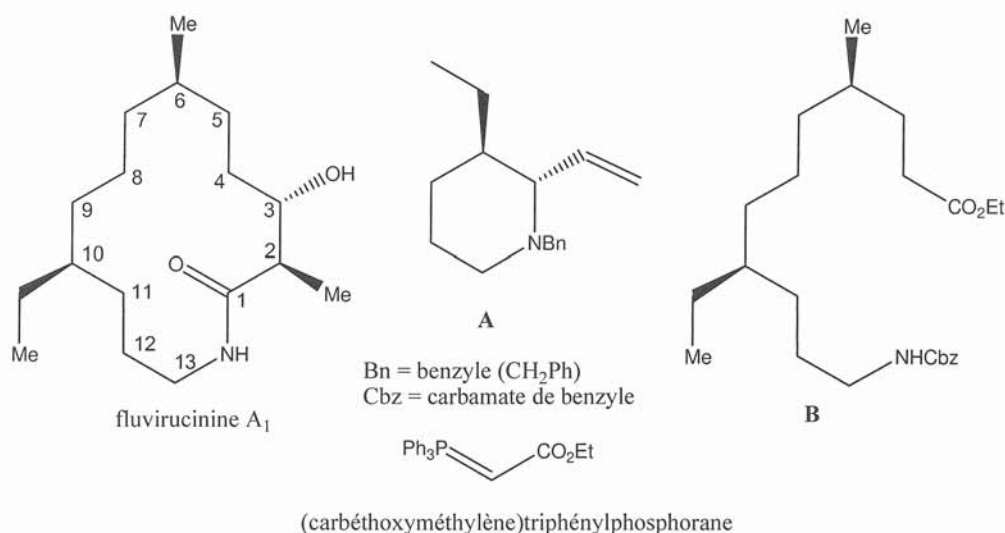
III.3.e Donner le mécanisme de la transformation de **28** en **Trunkamide A**.

III.3.f Commenter les faibles quantités de matière utilisées pour la réalisation de ces dernières étapes.

DEUXIÈME PARTIE

Synthèse totale de la fluvirucinine A₁

Les fluvirucines sont une nouvelle famille d'antibiotiques de structure macrolactame produites par des souches d'actinomycètes. Ces composés ont attiré l'attention des chercheurs car ils possèdent une structure inédite et des propriétés biologiques prometteuses. Nous nous intéresserons ici à la synthèse stéréosélective de la fluvirucinine A₁ développée par l'équipe de Y. Suh (1999). Cette synthèse est linéaire et passe par les intermédiaires **A** et **B** représentés ci-dessous.



I Synthèse du composé A.

1) Préparation du précurseur 3.

Le chlorhydrate de la (1*S*,2*R*)-noréphédrine (ou 2-amino-1-phényl-propan-1-ol) est agité mécaniquement à 110 °C en présence de diphenylcarbonate (1,1 équivalent) et de carbonate de potassium anhydre (1,1 équivalent) pendant 5 heures. Le mélange est refroidi, additionné de méthanol puis porté au reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement du milieu réactionnel à température ambiante, de l'eau est ensuite ajoutée, le méthanol évaporé puis le mélange est extrait trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est ensuite

lavée successivement par une solution de soude, par une solution d'acide chlorhydrique, puis par une solution de chlorure de sodium saturée pour conduire, après séchage sur sulfate de sodium et évaporation, au composé cyclique **1** avec un rendement de 90%. Les spectres RMN ^1H (300 MHz) et ^{13}C (75 MHz) du composé **1** dans le CDCl_3 sont décrits (en ppm) dans le tableau 1 ci-dessous (s = singulet, sl = singulet large, d = doublet, dq = doublet de quadruplet, m = multiplet).

RMN ^1H	7,35-7,23 (m, 5H) ; 6,90 (sl, 1H) ; 5,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 4,17 (dq, $J = 8,0$ et 6,8 Hz, 1H) ; 0,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H)
RMN ^{13}C	160,2 ; 135,3 ; 128,7 ; 128,6 ; 126,2 ; 81,2 ; 52,7 ; 17,7.

Tableau 1

I.1.a Donner la configuration absolue des centres stéréogènes de la fluvirucinine A_1 . Justifier les attributions en utilisant la numérotation indiquée.

I.1.b Donner la structure du composé **1** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle du carbonate de potassium ?

I.1.c Quel est le rôle du traitement par le méthanol ? Donner l'équation de réaction de la transformation mise en jeu.

I.1.d Justifier les lavages successifs de la phase organique.

I.1.e Attribuer les signaux de RMN ^1H du composé **1**.

I.1.f Attribuer les signaux de RMN ^{13}C du composé **1**.

Le composé **1**, mis en présence de *n*-butyllithium (1,0 équivalent) dans le THF (tétrahydrofurane) à -78 °C réagit avec le chlorure de 5-bromopentanoyle (1,5 équivalent) pour conduire, après traitement et purification au composé **2** avec un rendement de 90%. Celui-ci est ensuite mis en solution dans le diméthylformamide, puis additionné d'azoture de sodium (1,2 équivalent) pour donner, après traitement, le composé **3** avec un rendement de 97%.

I.1.g Donner la structure du composé **2** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation.

I.1.h Donner le schéma de Lewis de l'ion azoture et la structure du composé **3**.

2) Synthèse de la pipéridinone 7.

Le composé **3** est mis en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS, 2,0 équivalents) dans le THF à -78 °C pour conduire à l'intermédiaire **4** de configuration Z. Celui-ci est rapidement additionné de trifluorométhanesulfonate d'éthyle pour conduire, après traitement et purification, au composé **5** sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 93%.

I.2.a Donner la structure de l'intermédiaire **4** en précisant sa stéréochimie. Justifier l'obtention du seul diastéréoisomère Z.

I.2.b Donner la structure du composé **5** en précisant sa stéréochimie. Donner la configuration absolue du nouveau centre stéréogène formé.

I.2.c Modéliser l'approche du trifluorométhanesulfonate d'éthyle sur l'intermédiaire **4** permettant de justifier la stéréosélectivité observée.

Le composé **5** réagit ensuite selon une réaction de réduction de Staudinger avec de la triphénylphosphine (2,0 équivalents) en présence d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Il y a d'abord formation d'un intermédiaire **6** de formule brute $C_{17}H_{24}N_2O_3$, puis cyclisation de celui-ci pour conduire au lactame **7** de formule brute $C_7H_{13}NO$ avec un rendement de 97%.

I.2.d Donner la structure de l'intermédiaire **6** et le mécanisme de sa formation.

I.2.e Donner la structure du composé **7** en précisant sa stéréochimie et l'équation de réaction de la transformation de l'intermédiaire **6** en composé **7**.

3) Synthèse du composé A.

Le composé **7** est ensuite additionné d'hydrure de sodium (1,3 équivalent) dans le THF à 0 °C, puis de bromure de benzyle (3,0 équivalents) pour conduire, après traitement et purification, au composé **8** avec un rendement de 79%. Ce dernier est alors additionné à une solution de triéthoxyhydruroaluminate de lithium (1,2 équivalent) dans l'éther à 0 °C. Après 30 minutes d'agitation, du bromure de vinylmagnésium (ou bromure d'éthénylmagnésium, 3,0 équivalents) est ensuite ajouté et la réaction est laissée sous agitation pendant 24 heures à 0 °C. Après traitement, le composé **A** est obtenu accompagné du diastéréoisomère minoritaire **A'** dans un rapport 95:5. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet

l'obtention du seul composé **A** énantiomériquement et diastéréomériquement pur avec un rendement de 70%.

I.3.a Donner la structure du composé **8** et l'équation de réaction de la transformation du composé **7** en composé **8**.

I.3.b Donner le mécanisme de formation du composé **A**.

I.3.c Donner la structure du diastéréoisomère minoritaire **A'**. Préciser la configuration relative des deux centres du composé **A'**. Justifier l'obtention majoritaire du diastéréoisomère **A**.

La détermination de la configuration relative *trans* du composé **A** a été effectuée par RMN. Les spectres RMN ^1H des composés **A** et **A'** dans le CDCl_3 ont été réalisés et comparés. Le spectre RMN ^1H du composé **A** dans le CDCl_3 (300 MHz) présente entre 0,79 et 1,80 ppm divers massifs intégrant au total pour 12 protons. Le spectre RMN ^1H du composé **A'** dans le CDCl_3 (300 MHz) présente entre 0,77 et 2,41 ppm divers massifs intégrant au total pour 12 protons. Les signaux dont le déplacement chimique est supérieur sont décrits dans le tableau 2 ci-dessous.

RMN ^1H du composé A	RMN ^1H du composé A'
7,26-7,15 (m, 5H)	7,27-7,12 (m, 5H)
5,64 (ddd, $J = 17,3 \text{ Hz} ; 10,2 \text{ Hz} ; 9,0 \text{ Hz}$, 1H)	5,95 (ddd, $J = 17,0 \text{ Hz} ; 10,3 \text{ Hz} ; 10,0 \text{ Hz}$, 1H)
5,17 (dd, $J = 10,2 \text{ Hz} ; 2,0 \text{ Hz}$, 1H)	5,20 (dd, $J = 10,3 \text{ Hz} ; 2,5 \text{ Hz}$, 1H)
5,08 (dd, $J = 17,3 \text{ Hz} ; 2,0 \text{ Hz}$, 1H)	4,98 (dd, $J = 17,0 \text{ Hz} ; 2,5 \text{ Hz}$, 1H)
4,06 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H)	3,48 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H)
2,91 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H)	3,38 (d, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 1H)
2,74 (dd, $J = 9,6 \text{ Hz} ; 9,0 \text{ Hz}$, 1H)	3,07 (dd, $J = 10,0 \text{ Hz} ; 4,1 \text{ Hz}$, 1H)

Tableau 2

I.3.d Représenter le composé **A** dans sa conformation la plus stable.

I.3.e Représenter le composé **A'** dans sa conformation la plus stable. Justifier. On précise que l'enthalpie libre standard de réaction pour l'équilibre conformationnel équatorial = axial du cyclohexane monosubstitué est de $6,2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pour un groupement vinyle (ou éthényle) et de $7,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pour un groupement éthyle.

I.3.f Attribuer les signaux de RMN ^1H du composé **A** en justifiant les valeurs des constantes de couplage.

I.3.g Attribuer les signaux de RMN ^1H du composé **A'** en justifiant les valeurs des constantes de couplage.

I.3.h En utilisant les valeurs des constantes de couplage observées, justifier la configuration relative *trans* établie pour le composé **A** ainsi que la configuration relative établie pour le composé **A'**.

II Synthèse du composé B.

1) Préparation du macrolactame 13.

À une solution du composé **A** dans l'acétonitrile est additionné du chloroformate de 2,2,2-trichloroéthyle (1,2 équivalent). Après deux heures d'agitation à reflux et traitement, le produit est purifié pour conduire au composé **9** de formule brute $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ avec un rendement de 74%. Son spectre infra-rouge présente une bande d'absorption intense à 1715 cm^{-1} . Le composé **9** est ensuite mis en réaction avec un large excès de zinc en poudre dans l'acide acétique. Après trois heures d'agitation, le milieu réactionnel est filtré sur célite, puis celle-ci est rincée avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, l'intermédiaire **10** est isolé, puis mis en solution dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique de DMAP (4-(diméthylamino)pyridine), de la triéthylamine (3,0 équivalents) et de l'anhydride propanoïque (1,5 équivalent). Après 24 heures d'agitation, traitement et purification, le composé **11** est isolé avec un rendement de 78%. Son spectre infra-rouge présente une bande d'absorption intense à 1650 cm^{-1} .

II.1.a Donner la structure du composé **9** et l'équation de réaction de la transformation du composé **A** en composé **9**. À quelle vibration de valence correspond le signal IR observé pour le composé **9** ?

II.1.b Donner la structure de l'intermédiaire **10** et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle de la filtration sur célite ? Justifier pourquoi la mise en place d'un protocole conventionnel de déprotection de l'amine benzylée n'est pas judicieux.

II.1.c Donner la structure du composé **11** et le mécanisme de sa formation. Justifier l'emploi d'au moins deux équivalents de triéthylamine.

II.1.d À quelle vibration de valence correspond le signal IR observé pour le composé **11** ?

Le composé **11**, mis en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS, 2,0 équivalents) dans le toluène au reflux conduit, *in situ*, à l'intermédiaire **12** de configuration *Z*, donnant naissance (après traitement) à un composé de même formule brute que le composé **11**, le composé **13**, sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec un rendement de 74%. Le spectre RMN ^1H dans CDCl_3 du composé **13** présente, entre 5 et 6 ppm, deux signaux correspondant chacun à un proton et possédant une constante de couplage entre eux de valeur $^3J = 15,6$ Hz. Le spectre infra-rouge du composé **13** présente une large bande à 3315 cm^{-1} ainsi qu'une bande d'absorption intense à 1646 cm^{-1} .

II.1.e Donner la structure de l'intermédiaire **12** en précisant sa stéréochimie.

II.1.f À quels types de protons correspondent les signaux observés en RMN ^1H entre 5 et 6 ppm ? Quel renseignement supplémentaire apporte la valeur de la constante de couplage observée ?

II.1.g Donner la structure du composé **13** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation. Donner la configuration absolue du centre stéréogène formé à cette étape ainsi que celle de la double liaison formée.

II.1.h À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **13** ?

II.1.i Représenter la conformation réactive de **12** et justifier la stéréochimie observée pour le composé **13**.

2) Obtention du composé B.

Le composé **13**, en solution dans le méthanol et en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon, est placé sous atmosphère de dihydrogène. Après agitation pendant 18 heures, filtration sur célite, évaporation des solvants et purification, le composé **14** est obtenu avec un rendement de 99%. Le composé **14** est ensuite mis en réaction avec du *n*-butyllithium (1,1 équivalent) dans le THF à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, puis du chloroformate de benzyle (1,2 équivalent) est ajouté. Après deux heures d'agitation à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, une solution saturée de chlorure d'ammonium est additionnée. Après extraction et purification, le composé **15** est isolé avec un rendement de 94%. À celui-ci, mis en solution dans du dichlorométhane à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, est additionné lentement de l'hydrurobis(2-méthylpropyl)aluminium (ou hydrure de

diisobutylaluminium, DIBAL-H, 1,1 équivalent). Après une heure d'agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, la réaction est traitée par une solution aqueuse à 15% de tartrate double de sodium et de potassium (sel de Seignette). Après extraction et évaporation des solvants, le composé acyclique **16** est isolé. Son spectre infra-rouge présente deux signaux d'absorption intense à 1712 cm^{-1} et 1730 cm^{-1} ainsi qu'une bande large à 3410 cm^{-1} . Le composé **16** est ensuite directement mis en réaction dans du dichlorométhane avec du (carbéthoxyméthylène)-triphenylphosphorane (1,3 équivalent), pour conduire, après traitement et purification au composé **17** diastéréomériquement pur avec un rendement global de 68%, calculé à partir du composé **15**. Le spectre infra-rouge de **17** présente deux signaux d'absorption intense à 1716 cm^{-1} et 1724 cm^{-1} ainsi qu'une bande large à 3400 cm^{-1} . Le composé **B** est finalement obtenu avec un rendement de 95%, après traitement et purification, en faisant réagir le composé **17** avec du tétrahydroborate de sodium (1,00 équivalent) en présence de CuCl (0,05 équivalent) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans un mélange MeOH/THF 3/1.

II.2.a Donner la structure du composé **14** en précisant sa stéréochimie.

II.2.b Donner la structure du composé **15** et l'équation de réaction de la transformation de **14** en **15**.

II.2.c Donner la structure du composé **16** et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle du traitement par le tartrate double de sodium et de potassium ? À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **16** ?

II.2.d Donner la structure du composé **17** et le mécanisme de sa formation. Préciser la configuration de sa double liaison. Justifier. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **17** ?

II.2.e Quel est le rôle du CuCl ?

III Obtention de la fluvirucine A_1 .

1) Formation de deux centres stéréogènes.

À une solution du composé **B** dans le THF à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajouté de l'hydrurobis(2-méthylpropyl)aluminium (ou hydrure de diisobutylaluminium, DIBAL-H, 2,3 équivalents) pour conduire, après traitement au composé **18**. Du diméthylsulfoxyde (2,4 équivalents) est

additionné goutte à goutte à une solution de chlorure d'oxalyle (2,0 équivalents) dans le dichlorométhane à -78 °C. Après 10 minutes, une solution du composé **18** dans le dichlorométhane est ajoutée et la température est maintenue à -40 °C pendant deux heures ; de la triéthylamine (4,0 équivalents) est alors additionnée et la température laissée remonter à température ambiante. Après traitement et purification, le composé **19** est obtenu pur avec un rendement global quantitatif à partir du composé **B**. D'autre part, le composé **1** est mis en réaction avec du *n*-butyllithium (1,0 équivalent), puis, après 30 minutes d'agitation à -78 °C, du chlorure de propanoyle (1,1 équivalent) est additionné, pour conduire après traitement au composé **20** avec un rendement de 93%. Du trifluorométhanesulfonate de di-*n*-butylborane (1,1 équivalent) est ajouté goutte à goutte à une solution du composé **20** (1,1 équivalent) dans le dichlorométhane à -78 °C. De la triéthylamine (1,2 équivalent) est ensuite additionnée et la réaction est laissée sous agitation à 0 °C pendant une heure. L'intermédiaire **21**, dont la double liaison est de configuration *Z* se forme exclusivement. Le milieu réactionnel est alors refroidi à nouveau à -78 °C pour y additionner le composé **19** (1,0 équivalent) goutte à goutte. Après traitement et purification, le composé **22** est obtenu avec un rendement global de 79% à partir de **B**, et ce sous la forme d'un seul stéréoisomère.

III.1.a Donner la structure du composé **18** et l'équation de réaction de la transformation du composé **B** en composé **18**.

III.1.b Donner la structure du composé **19** et le mécanisme de sa formation.

III.1.c Donner la structure du composé **20**.

III.1.d Donner la structure de l'intermédiaire **21** en précisant sa stéréochimie.

III.1.e Donner la structure du composé **22** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation.

III.1.f Modéliser l'approche du composé **19** sur l'intermédiaire **21** permettant de justifier la stéréosélectivité observée.

2) Fin de la synthèse.

À une solution du composé **22** dans le dichlorométhane à -78 °C est ajouté de la 2,6-lutidine (2,6-diméthylpyridine, 2,0 équivalents) et du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf, 1,2 équivalent). Après une heure d'agitation à -78 °C, traitement et purification, le composé **23** est obtenu avec un rendement de 67%. Ce dernier est alors mis en solution dans un mélange THF/eau 3/1 à 0 °C, puis une solution de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) à 30%, et d'hydroxyde de lithium (2,0 équivalents) sont

additionnés. Après deux heures d'agitation à 0 °C, le mélange réactionnel est traité par une solution aqueuse de sulfite de sodium 1,5 mol.L⁻¹, évaporé sous vide, puis extrait et purifié, pour conduire au composé **24** avec un rendement de 72%. Ce dernier, en solution dans du méthanol, est alors placé sous une atmosphère de dihydrogène en présence de palladium sur charbon. Après deux heures d'agitation, la filtration sur célite et l'évaporation conduisent au composé **25**. Celui-ci est ensuite directement mis en solution dans du dichlorométhane, puis additionné de pentafluorophénol (3,0 équivalents) et de chlorhydrate de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (5,0 équivalents). Le traitement et la purification donnent accès au composé **26** avec un rendement global de 62% sur deux étapes. La fluvirucinine A₁ est obtenue par action de fluorure de tétrabutylammonium (1,5 équivalent) dans le THF avec un rendement de 98% après traitement et purification.

- III.2.a** Donner la structure du composé **23** et le mécanisme de sa formation.
- III.2.b** Donner la structure du composé **24** et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle du traitement par le sulfite de sodium ?
- III.2.c** Donner la structure du composé **25** et l'équation de réaction de la transformation conduisant à celui-ci.
- III.2.d** Donner la structure du composé **26** et le mécanisme de sa formation.
- III.2.e** Donner l'équation de réaction de la transformation conduisant à la fluvirucinine A₁.
- III.2.f** Calculer le rendement global de la synthèse.
- III.2.g** S'agit-il d'une synthèse totale de la fluvirucinine A₁ énantiosélective ? Diastéréosélective ? Ni l'un ni l'autre ?