

SESSION 2014

**AGRÉGATION
CONCOURS EXTERNE**

**Section : PHYSIQUE-CHIMIE
Option : CHIMIE**

COMPOSITION DE CHIMIE

Durée : 5 heures

Calculatrice électronique de poche - y compris calculatrice programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : La copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.

Tournez la page S.V.P.

Le candidat attachera la plus grande importance à la clarté, à la précision et à la concision de la rédaction. Une grande rigueur est requise pour l'écriture des mécanismes réactionnels. Dans ce sujet, de nombreuses parties pourront être traitées de façon indépendante.

Autour des dicétopipérazines

Le motif 2,5-dicétopipérazine (2,5-DKP) est présent dans de très nombreuses substances naturelles mais aussi dans plusieurs molécules synthétiques possédant des propriétés pharmacologiques intéressantes : antibiotiques, antifongiques mais aussi anticancéreuses (Figure 1). Aujourd'hui, ce motif est considéré comme une structure privilégiée en chimie thérapeutique. Plusieurs études ont ainsi été dirigées vers la synthèse de molécules comportant cet hétérocycle mais aussi vers son utilisation en tant qu'intermédiaire ou catalyseur.

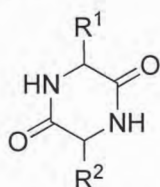


FIGURE 1. 2,5-dicétopipérazine ou 2,5-DKP

Dans une première partie, nous étudierons en détail plusieurs méthodes de synthèse permettant d'accéder à la plateforme 2,5-dicétopipérazine (2,5-DKP). Dans une seconde partie, nous nous intéresserons à l'utilisation des 2,5-DKP en synthèse organique avant d'étudier, dans une troisième partie, quelques étapes de la synthèse totale de l'ecteinasidine 743. Enfin, la quatrième partie s'intéressera aux étapes finales conduisant au varicicolortide A.

Données :

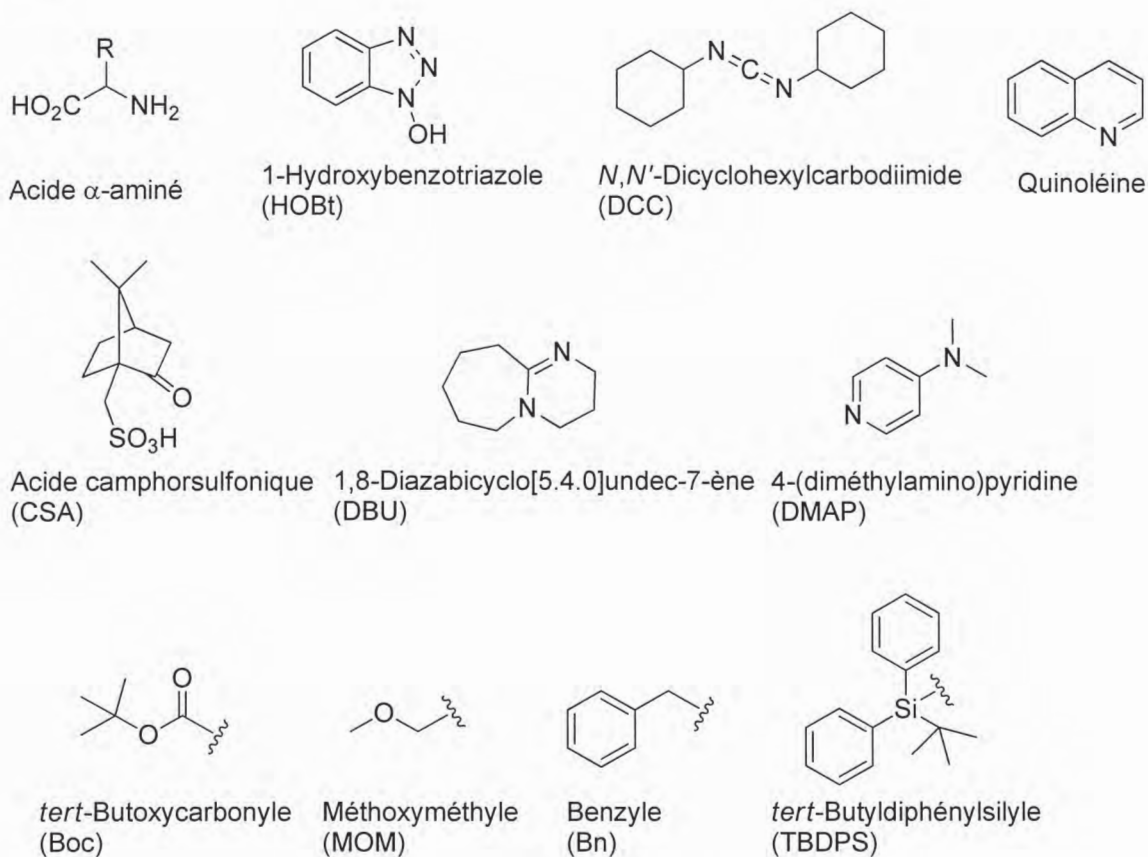


FIGURE 2.

Distribution de BOLTZMANN pour les conformères

$$\frac{n_{\beta}}{n_{\alpha}} = e^{\frac{\Delta E}{RT}}$$

Avec n_{β} nombre de molécules sous forme du conformère β , n_{α} nombre de molécules sous forme du conformère α , ΔE différence d'énergie entre les conformères α et β en kJ.mol^{-1} , R constante des gaz parfaits ($8,31 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$) et T la température en Kelvin.

I. Voies de synthèse des 2,5-DKP

I.1. Considérations structurales

Une 2,5-dicétopipérazine (2,5-DKP) peut être considérée comme le dipeptide cyclique le plus simple, issu de la condensation de deux acides α -aminés.

I.1.a. Justifier la numérotation 2,5-DKP.

I.1.b. Donner la structure de LEWIS de la glycine (Gly), le plus simple des acides α -aminés ($R = H$, Figure 2).

I.1.c. En déduire une formule topologique de la 2,5-dicétopipérazine appelée *cyclo*[Gly-Gly] (**1**).

I.1.d. Dessiner deux formes mésomères limites de **1**.

D'un point de vue conformationnel, *cyclo*[Gly-Gly] (**1**) est caractérisé par deux conformères majoritaires : un conformère où le cycle est plan et un conformère de type bateau, par analogie avec la terminologie employée pour le cyclohexane.

I.1.e. Dessiner ces deux conformères pour **1**.

Dans ce cas, le conformère de plus basse énergie est celui qui correspond au cycle plan par une différence d'énergie de $7,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$.

I.1.f. En déduire les proportions de ces deux conformères de **1** à 25°C .

À l'état solide, les molécules de **1** s'auto-organisent de façon à former des macrostructures monodimensionnelles.

I.1.g. Préciser la nature des interactions qui justifient la formation de ces macrostructures et illustrer par une figure.

L'alanine (Ala) est l'acide α -aminé correspondant à $R = \text{CH}_3$ (Figure 2).

I.1.h. Combien de stéréo-isomères de configuration possède l'alanine ? Les dessiner.

I.1.i. Attribuer à chacun d'eux les stéréodescripteurs D et L en justifiant.

I.1.j. Dessiner les stéréo-isomères de configuration de la *cyclo*[Ala-Ala] (**2**) en précisant leur configuration relative.

I.1.k. À quel groupe de symétrie appartient chacun de ces stéréo-isomères de configuration en considérant les cycles en conformation plane ?

I.2. Synthèses de 2,5-DKP mettant en jeu la formation de liaisons peptidiques

À une solution de *N*-Boc L-alanine (Boc, Figure 2) (1 mmol), de 1-hydroxybenzotriazole (HOBt ; 1 équiv. ; Figure 2) et de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC ; 1 équiv. ; Figure 2) dans le dichlorométhane est ajouté l'ester méthylique du chlorure de L-alaninium (ou encore « ester méthylique du chlorhydrate de L-alanine ») (1 équiv.), préalablement traité par de la triéthylamine (3 équiv.) à 0 °C. Le mélange est agité 16 h à 5 °C puis filtré et concentré sous vide. L'extrait est repris par de l'acétate d'éthyle à froid puis filtré de nouveau. Le filtrat est ensuite lavé par une solution aqueuse de chlorure d'hydrogène à 1,0 mol.L⁻¹ puis par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 0,1 mol.L⁻¹ et enfin par de la saumure. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée, évaporée sous vide puis purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice pour conduire au peptide diprotégé **3** avec un rendement de 89 %. Le composé **3** est ensuite dissous dans de l'acide trifluoroacétique et la solution est agitée deux heures à 25 °C. L'acide trifluoroacétique est évaporé sous vide et l'intermédiaire **4** monoprotégé est redissous dans un mélange butan-2-ol/toluène. La solution est alors portée à ébullition et agitée 2 h à cette température. Le composé **2a** cristallise lorsque la température est abaissée. Il est alors filtré sur verre fritté.

I.2.a. Justifier le fait que l'ester méthylique de L-alanine soit préalablement traité par de la triéthylamine.

I.2.b. Proposer un mécanisme général pour la formation de **3** qui fait intervenir la DCC. Quel est le rôle de HOBt ?

I.2.c. Donner la structure de l'intermédiaire **4**.

I.2.d. Proposer un mécanisme pour la formation de l'intermédiaire **4** à partir de **3**. Pourquoi cette réaction de formation est-elle totale ?

I.2.e. Donner l'équation de réaction conduisant à la 2,5-DKP **2a**.

I.2.f. Proposer un mécanisme pour sa formation à partir de **4**.

Les 2,5-DKP **2b** et **2c** ont été synthétisées de la même façon que **2a**.

Les déplacements chimiques en RMN ¹H (300 MHz) dans l'acide trifluoroacétique TFA-*d*₁ des protons du groupe méthyle de l'alanine pour les trois 2,5-DKP **2a-c** sont donnés dans le Tableau 1.

Tableau 1.

2,5-DKP	δ _H (CH ₃) Ala
<i>cyclo</i> [L-Ala,L-Ala] (2a)	1,48 ppm
<i>cyclo</i> [L-Ala,L-Phe] (2b)	0,77 ppm
<i>cyclo</i> [D-Ala,L-Phe] (2c)	1,36 ppm

On précise que, pour l'acide aminé Phe (phénylalanine), R = CH₂-Ph (Figure 2).

I.2.g. Donner les structures des 2,5-DKP *cyclo*[L-Ala,L-Phe] (**2b**) et *cyclo*[D-Ala,L-Phe] (**2c**).

I.2.h. Expliquer les différences de déplacement chimique des protons du groupe méthyle de l'alanine des composés **2a-c**. (Tableau 1.)

Récemment, une méthode originale de synthèse en phase solide a été mise au point pour préparer des 2,5-DKP substituées en position 3 par un groupe hétérocyclique. Cette méthode a été appliquée à la synthèse de la (-)-aurantiamine (**5**) (Figure 3).

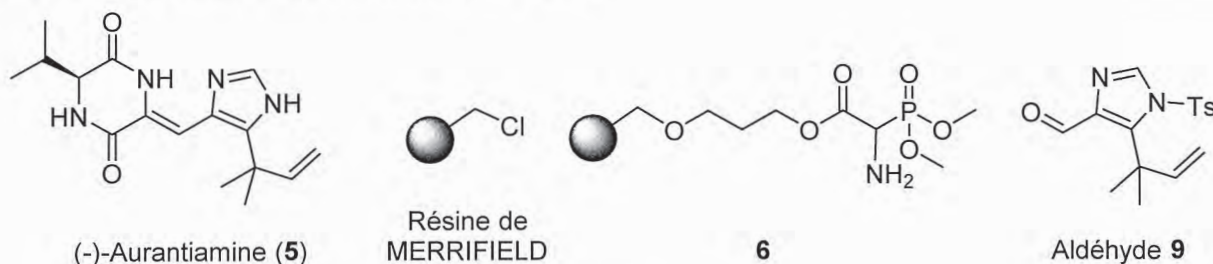


FIGURE 3.

La première étape de cette synthèse consiste à fonctionnaliser la résine de MERRIFIELD, un copolymère de styrène et de chlorométhylstyrène, afin de préparer la résine greffée **6** (Figure 3).

I.2.i. Nommer les fonctions organiques présentes dans **6**.

I.2.j. Proposer une synthèse en trois étapes à partir de l'acide α -aminé déjà fonctionnalisé par le groupe phosphonate et de la résine de MERRIFIELD pour obtenir **6** avec de bons rendements.

À la résine **6** placée en suspension dans CH_2Cl_2 anhydre sous atmosphère d'argon sont ajoutés un excès de *N*-Boc-L-Valine ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$; Figure 2 ; 4,5 équiv.), de HOBt (Figure 2 ; 6 équiv.), de DCC (Figure 2 ; 6 équiv.) et de triéthylamine (1,3 équiv.). Le mélange est agité à 25 °C durant 36 h. La résine est ensuite lavée plusieurs fois par du dichlorométhane puis par du méthanol. Elle est ensuite séchée sous vide durant 24 h pour conduire à **7**. Le rendement de la réaction est déterminé en faisant réagir une solution de méthanolate de sodium (MeONa) en excès dans un mélange MeOH/THF (1:2) sur un aliquote de résine **7**, qui conduit à un composé **8**. À la résine **7**, placée en suspension dans du dichlorométhane anhydre sous atmosphère d'argon, est ajouté un excès d'aldéhyde **9** (Figure 3 ; 3 équiv.) puis le mélange est placé à 0 °C. Du DBU (Figure 2 ; 3 équiv.) est alors ajouté puis l'agitation mécanique est poursuivie à cette température durant 36 h. La résine **10** est alors lavée avec CH_2Cl_2 et MeOH avant d'être séchée sous vide durant 24 h. Celle-ci est ensuite placée en suspension dans CH_2Cl_2 anhydre sous argon et un excès d'acide (+)-camphorsulfonique (CSA, Figure 2) est ajouté au milieu réactionnel avant une agitation de 48 h à 25 °C. La résine **11**, obtenue après lavages au dichlorométhane et à la triéthylamine, puis séchage, est placée en suspension dans CH_2Cl_2 en présence d'un large excès de triéthylamine et le mélange est agité 36 h à

25 °C avant d'être extrait au chloroforme (CHCl_3). Après lavage avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium NH_4Cl (1 mol.L^{-1}), la phase organique est séchée avec Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée sous vide pour conduire à la (-)-aurantiamine (**5**) (Figure 3).

- I.2.k. Proposer une représentation schématique de la résine **7** en s'inspirant de la Figure 3.
- I.2.l. Donner l'équation de réaction conduisant à **8**. En quelle unité se mesure généralement le taux de greffage sur la résine ?
- I.2.m. Donner le nom de l'hétérocycle présent dans l'aldéhyde **9**.
- I.2.n. Pourquoi a-t-il été nécessaire de le protéger par le groupe *para*-toluènesulfonyl (Ts) ?
- I.2.o. Comment se nomme la fonction présente dans le DBU (Figure 2). Quelle est la principale réactivité de ce réactif ? Quel est son principal avantage ?
- I.2.p. Proposer une représentation schématique de la résine **10**. Comment se nomme la réaction de formation de **10** ?
- I.2.q. Proposer un mécanisme sur un modèle simplifié. Justifier la stéréosélectivité de cette réaction.
- I.2.r. Proposer une structure pour la résine **11** qui possède toujours le groupe Ts. Quelle méthode permet de s'assurer simplement de la présence du groupe tosylé ?
- I.2.s. Justifier le lavage à la triéthylamine avant séchage.
- I.2.t. Citer deux avantages et un inconvénient majeur de la synthèse sur support solide.

I.3. Synthèses de 2,5-DKP mettant en jeu la réaction d'Ugi

La réaction multicomposants d'Ugi a été utilisée pour conduire à des 2,5-DKP ayant des applications en chimie thérapeutique. La méthodologie suivante a été développée sur support solide en plaque 96 puits :

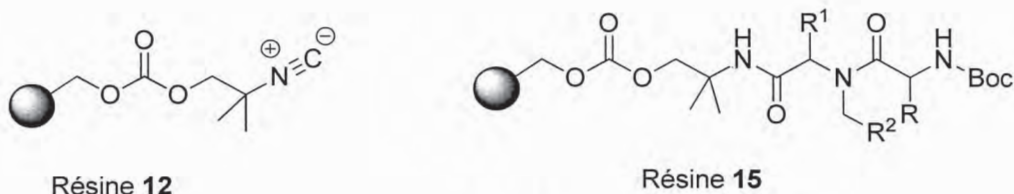


FIGURE 4.

Dans chaque puits contenant la résine **12** (Figure 4) sont ajoutés successivement, par l'intermédiaire de canules, des solutions de l'aldéhyde $\text{R}^1\text{-CHO}$ **13**, de l'amine primaire $\text{R}^2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ **14** et des *N*-Boc-acides α -aminés dans le trifluoroéthanol anhydre (FIGURE 1). La suspension est agitée

mécaniquement pendant trois jours à 25 °C avant filtration et lavage pour conduire à la résine **15**. Cette résine est ensuite gonflée dans le tétrahydrofurane (THF) anhydre puis traitée par un excès de *tert*-butanolate de potassium (*t*-BuOK). Le mélange est agité 16 h à température ambiante avant d'être filtré pour obtenir le composé **16** en solution. À cette solution est ajouté un excès d'une solution de méthanolate de sodium (MeONa) dans le méthanol. Après deux jours d'agitation à température ambiante, cette solution est filtrée puis concentrée sous vide pour conduire au composé **17**. Celui-ci est dissous dans une solution à 30 % d'acide trifluoroacétique dans l'hexafluoroisopropanol et le mélange est agité une heure à température ambiante. Après concentration sous vide, le composé **18** formé est placé en présence d'une résine basique et le mélange est agité 16 h à température ambiante. Le mélange est ensuite filtré puis le filtrat est concentré sous vide pour conduire au composé **19**.

I.3.a. La réaction d'UGI débute par une réaction entre **13** et **14** pour former un intermédiaire **A**. Proposer un mécanisme conduisant à **A** et souligner sa principale réactivité.

I.3.b. L'intermédiaire **A** réagit avec l'isonitrile pour conduire à un second intermédiaire **B**. En s'appuyant sur la principale réactivité que vous aurez soulignée pour l'isonitrile, proposer une structure **B**.

I.3.c. Proposer un mécanisme conduisant enfin de l'intermédiaire **B** à la résine **15**.

I.3.d. Proposer une structure pour le composé cyclique **16** sachant que le proton le plus acide de **15** est le proton de l'amide.

I.3.e. Proposer un mécanisme conduisant à **16**.

I.3.f. Donner l'équation de réaction conduisant à **17** acyclique.

I.3.g. Proposer une structure pour le composé **18**.

I.3.h. Proposer une structure pour le composé final **19**.

I.3.i. Citer un avantage et un inconvénient des réactions multicomposants.

II. Utilisation des 2,5-DKP en synthèse organique

II.1. Synthèse d'acides α -aminés

Les 2,5-DKP ont trouvé un grand nombre d'applications dans la synthèse d'acides α -aminés originaux.

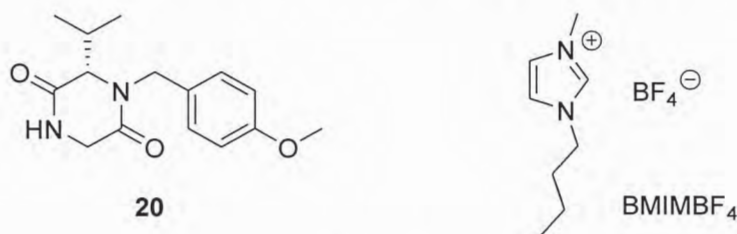


FIGURE 5.

À une solution de 2,5-DKP **20** (Figure 5) dans le THF est ajouté du tétrafluoroborate de triméthylxonium Me₃OBF₄ (2,0 équiv.) puis le mélange réactionnel est agité 16 h à 50 °C. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ensuite ajoutée pour stopper la réaction. Le brut réactionnel est extrait par Et₂O puis séché et concentré sous vide avant d'être purifié par chromatographie éclair sur gel de silice pour conduire au composé **21**. Comparé au spectre RMN ¹H du composé **20**, le spectre du composé **21** fait apparaître un nouveau signal à 3,82 ppm (s, 3H), les autres signaux restant très similaires. De plus, la bande de vibration à 3299 cm⁻¹ sur le spectre Infra-Rouge (IR) du composé **20** disparaît sur le spectre IR du composé **21**. Une solution de *n*-butyllithium (BuLi) dans l'hexane (1,6 mol.L⁻¹) est ajoutée goutte à goutte à une solution de **21** (9,3 mmol) dans le THF à -78 °C. Après 45 min d'agitation à cette température, une solution de bromure de benzyle (10,2 mmol) dans le THF est ajoutée par l'intermédiaire d'une canule. La température du mélange réactionnel est alors remontée lentement à 25 °C. Après 16 h d'agitation à cette température, la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl et l'agitation est maintenue 10 minutes supplémentaires. Le mélange réactionnel est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle puis la phase organique est lavée par de l'eau, séchée et concentrée sous vide pour conduire au composé **22** après purification. La procédure précédemment appliquée à **21** est de nouveau appliquée à **22** en remplaçant le bromure de benzyle par l'iodure de méthyle. Un mélange des deux composés **23A** et **23B** de même formule brute C₂₄H₃₀N₂O₃ est obtenu et purifié par chromatographie éclair sur gel de silice. Chacun de ces composés est séparément solubilisé dans l'acide trifluoroacétique et les solutions sont portées à reflux durant quatre jours avant d'être concentrées sous vide. Les huiles obtenues sont reprises par de l'éther diéthylique et le précipité est filtré sur Büchner pour conduire respectivement aux deux composés **24A** et **24B** correspondant où une bande de vibration supplémentaire à 3193 cm⁻¹ est observée en IR. Il est à noter que le signal à 3,82 ppm (s, 3H) est absent du spectre de RMN ¹H de ces composés. Chacun des deux composés **24A** et **24B** est ensuite

dissous dans de l'acide chlorhydrique à $6,0 \text{ mol.L}^{-1}$ puis la solution est portée à reflux durant trois jours. Chaque solution est concentrée sous vide et conduit : pour **24A** à un mélange des composés **25A** et **26** et, pour **24B**, au mélange des composés **25B** et **26**.

II.1.a. Lorsque le composé **20** est traité par l'hydruure de sodium (1 équiv.) en suspension dans le THF, puis par de l'iodométhane (1,1 équiv.), on isole après traitement et purification un composé **21'**, isomère de **21**, dont le spectre de RMN ^1H est tout à fait semblable à celui de **21** à l'exception du déplacement chimique du singulet 3H qui est observé à 2,72 au lieu de 3,82 ppm. Sur le spectre IR de **21'**, on observe aussi la disparition de la bande de vibration à 3299 cm^{-1} . Donner la structure du composé **21'** et proposer un mécanisme pour sa formation.

II.1.b. Sur la base des données de RMN ^1H et d'IR, proposer une structure pour **21**.

II.1.c. Proposer un mécanisme pour la formation de ce composé. Commenter la différence de réactivité de **20** dans les deux réactions de formation de **21** et **21'**.

II.1.d. Quels sont les produits formés par ajout de la solution aqueuse de NaHCO_3 ?

II.1.e. La réaction peut aussi s'effectuer en remplaçant le THF par BMIMBF₄ (Figure 5). Comment se nomme ce type de solvant ? Quel est leur avantage de façon générale ?

II.1.f. Lors de la réaction de formation de **22**, quel volume de solution de butyllithium faut-il ajouter correspondant à 1,1 équivalent de substrat **21** ?

II.1.g. Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel formé par ajout de BuLi sur **21**.

II.1.h. Combien de stéréo-isomères peuvent être formés pour la molécule **22**? Proposer une structure pour chacun d'eux.

II.1.i. Si l'encombrement est le facteur principal responsable de la stéréosélectivité de cette transformation, proposer une structure pour le stéréo-isomère majoritaire qui sera noté **22**, en justifiant le raisonnement. Donner sa configuration relative. On considère qu'il est formé à plus de 98 % dans la suite des transformations effectuées.

II.1.j. Le composé **23A** étant majoritaire, proposer une structure pour **23A** et **23B**.

II.1.k. Sur la base des données IR et de RMN ^1H proposer une structure pour les composés **24A** et **24B**.

II.1.l. Proposer une structure pour les composés **25A**, **25B** et **26**.

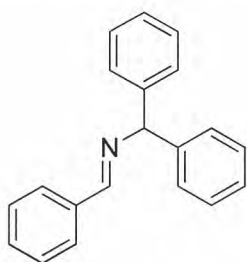
II.1.m. Quelle relation de stéréo-isomérisme lie **25A** et **25B** ?

II.1.n. Proposer un mécanisme pour la formation de ces trois composés.

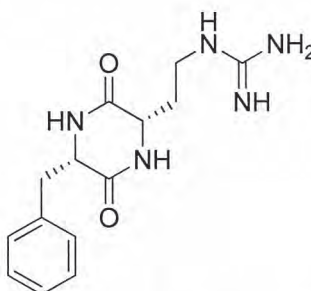
II.1.o. Selon la même approche, quelle méthodologie pourriez-vous imaginer pour la synthèse majoritaire de **25B** ?

II.2. Utilisation des 2,5-DKP comme catalyseur

Une des réactions les plus anciennes utilisées pour la synthèse d'acides α -aminés est la réaction de STRECKER débutant par la réaction du cyanure d'hydrogène sur une imine.



27



Cyclo-DKP utilisée dans la réaction de STRECKER

FIGURE 6.

II.2.a. Détailler une méthode de synthèse de l'imine **27** (Figure 6).

II.2.b. Donner le stéréodescripteur associé à ce stéréo-isomère. Justifier la formation majoritaire de celui-ci.

II.2.c. Donner la structure des produits formés par action de HCN en présence de DBU (Figure 2) sur ce composé **27**. Proposer un mécanisme.

Une solution de **27** (0,200 mmol ; Figure 6) et de la 2,5-cyclo-DKP représentée Figure 6 (0,02 équiv.) dans le méthanol est placée sous courant de diazote à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. HCN liquide (10 équiv.) est ajouté goutte à goutte par l'intermédiaire d'une seringue réfrigérée à cette solution puis l'agitation est poursuivie durant 12 h à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après concentration sous vide, le résidu obtenu est repris par de l'eau puis extrait par Et_2O . La phase organique est séchée puis évaporée sous vide pour conduire au mélange des deux stéréo-isomères **28A** et **28B** avec un excès énantiomérique de 99 %. Le mélange de composés **28** est ensuite solubilisé dans une solution aqueuse de chlorure d'hydrogène à $6,0\text{ mol.L}^{-1}$ et la solution obtenue est agitée pendant 6 h à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après lavage par Et_2O , le milieu est neutralisé par ajout d'une solution aqueuse d'ammoniac et le mélange d'acides α -aminés **29A** et **29B** est obtenu après filtration sur Büchner.

II.2.d. L'énantiomère majoritaire étant **28A**, expliquer la stéréosélectivité de cette réaction.

II.2.e. On obtient un rendement de 97 % en mélange **28A** + **28B**. Évaluer la quantité formée de chacun des composés **28A** et **28B**.

II.2.f. Décrire une méthode permettant de mesurer l'excès énantiomérique des produits de cette réaction.

II.2.g. Peut-on en déduire les stéréodescripteurs (configuration absolue) associés aux centres stéréogènes pour **28A** et **28B** ?

II.2.h. Proposer un mécanisme pour la formation de **29A** et **29B**.

II.2.i. On donne le pouvoir rotatoire spécifique de la D-phénylglycine (Figure 2, R = Ph-) : $[\alpha]_D^{25} = -156$ (c 2,8 ; HCl) . Le pouvoir rotatoire spécifique du mélange **29A** et **29B** est mesuré à +154 dans les mêmes conditions. En déduire le stéréodescripteur associé à l'acide α -aminé majoritaire formé **29A**.

III. En route vers l'ecteinasclidine 743

Les 2,5-DKP sont fréquemment utilisées dans la synthèse totale d'alcaloïdes complexes comme par exemple celle de l'ecteinasclidine 743 (**30**, Figure 7), substance naturelle marine isolée d'une ascidie, mais aussi puissant agent antitumoral qui a récemment été commercialisé pour traiter différents types de cancers.

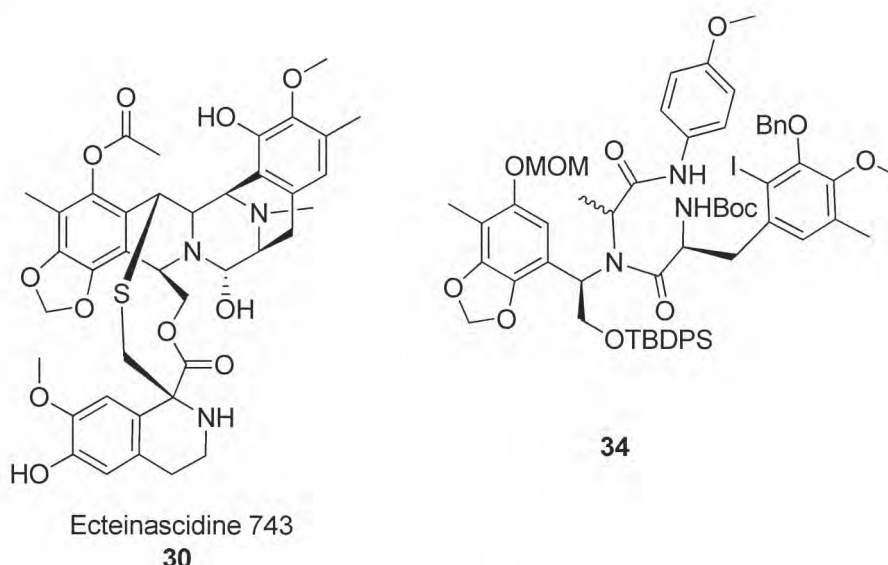


FIGURE 7.

III.1. Synthèse de l'intermédiaire **38** contenant une 2,5-DKP

À une solution d'une amine **31** (19,5 mmol), d'un *N*-Boc acide α -aminé **32** (1,0 équiv.) et de paraméthoxyphénylisonitrile (**33** ; 1,5 équiv.) dans le méthanol est ajouté l'éthanal (20 équiv.) à température ambiante. Le mélange est agité une heure à reflux. Après concentration sous vide et purification le composé **34** est obtenu sous forme de deux épimères avec un rendement de 90 % (Figure 7). À une solution de **34** dans le THF est ajouté du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF ;

1,1 équiv.) et le mélange est agité à température ambiante durant 30 minutes. Après traitement et purification, le composé **35** est isolé avec un rendement de 89 %. Le composé **35** est dissous dans un mélange d'anhydride acétique et de pyridine et la 4-diméthylaminopyridine (DMAP ; Figure 2 ; 0,05 équiv.) est ajoutée à la solution obtenue. Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à 50 °C et concentré sous pression réduite. Après traitement et purification, le composé **36** de formule brute $C_{47}H_{56}IN_3O_{13}$ est obtenu avec un rendement de 93 %. À une solution du composé **36** et de méthoxybenzène (50 équiv.) dans le dichlorométhane maintenu à 0 °C est ajouté de l'acide trifluoroacétique (52 équiv.). Le mélange est porté à 25 °C et agité 9 h à cette température. Il est ensuite versé dans de l'eau distillée et extrait à l'acétate d'éthyle. Après des lavages successifs par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis par de la saumure, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, et concentrée sous vide jusqu'à un volume de 300 mL. Le mélange contenant le composé **37** de formule brute $C_{40}H_{44}IN_3O_{10}$ est alors chauffé à reflux durant une heure. Après purification le composé **38** est isolé avec un rendement de 87 % pour les deux étapes.

III.1.a. En s'inspirant de la réaction d'UGI étudiée au I.3, proposer des structures pour les trois substrats **31**, **32** et **33**.

III.1.b. Donner l'équation de réaction conduisant à **35**. Quel facteur rend la transformation fortement déplacée vers la formation des produits ?

III.1.c. Proposer une structure pour le composé **36**.

III.1.d. Le spectre de RMN 1H du composé **37** met en évidence l'absence de groupe *tert*-butyle et la perte du groupe MOM dans cette molécule. En déduire une structure pour l'intermédiaire **37**.

III.1.e. Proposer un rôle pour le méthoxybenzène dans la réaction conduisant à **37**.

III.1.f. Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la déprotection de l'éther méthoxyméthyle dans ces conditions.

III.1.g. Le composé **38** possède le motif 2,5-DKP. Donner sa structure.

III.1.h. Le spectre de RMN 1H de l'épimère majoritaire de la molécule **38** est donné ci-dessous. Attribuer les signaux notés en caractère gras et soulignés.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 7,58 (d ; $J = 8,3$ Hz ; 2H) ; 7,36-7,43 (m ; 3H) ; 6,86 (s ; 1H) ; 6,40 (s ; 1H) ; **5,92** (s ; 2H) ; **5,62** (dd ; $J = 8,9$; 5,8 Hz ; 1H) ; 5,50 (s ; 1H) ; 5,15 (s large ; 1H) ; 5,03 (d ; $J = 6,8$ Hz ; 1H) ; 5,01 (d ; $J = 6,8$ Hz ; 1H) ; **4,76** (dd ; $J = 11,7$; 8,9 Hz ; 1H) ; **4,60** (dd ; $J = 11,7$; 5,8 Hz ; 1H) ; **4,34** (dd ; $J = 10,7$; 3,9 Hz ; 1H) ; **4,18** (q ; $J = 7,1$ Hz ; 1H) ; 3,84 (s ; 3H) ; **3,81** (dd ; $J = 14,2$; 3,9 Hz ; 1H) ; **2,84** (dd ; $J = 14,2$; 10,7 Hz ; 1H) ; 2,25 (s ; 3H) ; 2,13 (s ; 3H) ; 2,07 (s ; 3H) ; **1,15** (d ; $J = 7,1$ Hz ; 3H).

III.2. Construction du système tricyclique

À une solution de **38** et de triéthylamine (3,2 équiv.) dans le dichlorométhane à 0 °C est lentement ajouté du chlorure de méthanesulfonyle (1,3 équiv.). Après une heure d'agitation à cette température, le mélange réactionnel est traité puis la phase organique est purifiée pour conduire au composé **39**. À une solution de **39** et de dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc_2O ; 1,7 équiv.) dans l'acétonitrile est ajoutée de la DMAP (Figure 2 ; 0,1 équiv.) et le mélange réactionnel est agité 7 h à 25 °C. Le brut de la réaction est ensuite traité et le composé **40** est isolé après purification, avec un rendement de 97 %. À une solution de **40** dans un mélange éthanol/ CH_2Cl_2 à 0 °C sont ajoutés une solution éthanolique d'acide sulfurique (H_2SO_4 ; 2 équiv.) et du tétrahydroborate de sodium (NaBH_4 ; 5,1 équiv.). La réaction est stoppée par ajout d'acétone et le milieu est neutralisé par ajout d'une solution aqueuse de NaHCO_3 , puis dilué à l'acétate d'éthyle et filtré sur Célite®. L'intermédiaire **41**, de formule brute $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{IN}_2\text{O}_{13}\text{S}$, est immédiatement engagé dans la réaction suivante. À une solution de **41** dans le toluène est ajouté de l'acide camphorsulfonique (CSA Figure 2 ; 1 équiv.) et de la quinoléine (Figure 2 ; 1,5 équiv.) puis le mélange est agité 3 h à reflux. Après traitement et purification le composé **42** est obtenu avec un rendement de 88 % sur deux étapes. À une solution de **42**, de triphénylphosphane (0,2 équiv.) et de triéthylamine (4,1 équiv.) dans l'acétonitrile, maintenue sous courant d'argon est ajouté du tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; 0,05 équiv.] et la solution est agitée à reflux durant 2 h. Après traitement et purification le composé **43** possédant un système tricyclique est isolé avec 83 % de rendement.

III.2.a. Donner la structure du chlorure de méthanesulfonyle. Dans quel type de réaction ce réactif est-il souvent utilisé ?

III.2.b. Donner la structure de la molécule **39** et le mécanisme de sa formation.

III.2.c. Donner la structure de Boc_2O et proposer un mécanisme pour sa réaction sur un composé modèle possédant une fonction amide. Justifier le rôle de la DMAP.

III.2.d. En déduire une structure pour **40**.

III.2.e. Justifier pourquoi une fonction amide est moins électrophile qu'une fonction imide ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$).

III.2.f. En déduire la structure du composé **41**. Justifier son instabilité.

III.2.g. Rappeler la composition et le rôle de la Célite®.

III.2.h. Proposer une structure pour le composé **42** de formule brute $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{IN}_2\text{O}_{12}\text{S}$. Proposer un mécanisme pour sa formation.

III.2.i. Proposer un mécanisme conduisant à la molécule **43** ci-dessous (Figure 8).

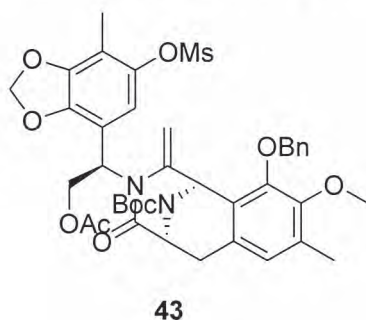


FIGURE 8.

La synthèse de l'ecteinasidine 743 nécessite encore 15 étapes que nous ne détaillerons pas ici.

IV. Etude de la dernière étape de la synthèse du variecolortide A

Le variecolortide A (Figure 9) fait partie de la famille des *N,O*-acétals. Isolé sous forme racémique d'une souche de champignons résistants à de fortes concentrations en sels – *Aspergillus variegator* – il possède une faible activité cytotoxique. Sa structure originale fait apparaître notamment un motif 2,5-DKP qui se révèle exister en conformation bateau.

La dernière étape de la synthèse du variecolortide A (**52**) proposée par D. TRAUNER et coll. est décrite figure 9. Elle consiste à mettre en réaction l'hydroxyviocristine (**50**) et l'isoechinuline B (**51**) dans l'orthodichlorobenzène (o-DCB) pendant 30 minutes à la température de 180 °C. Nous nous proposons d'étudier cette étape.

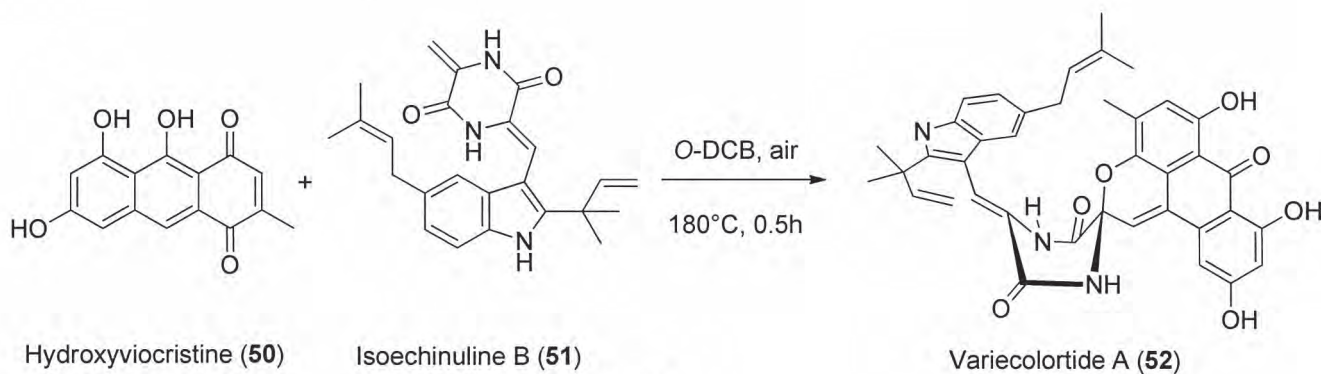


FIGURE 9.

IV.1. Un modèle simplifié

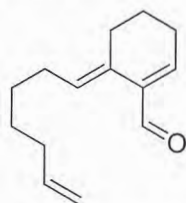
Des réactions de nature comparable, du moins pour l'une des étapes de la formation de **52**, sont aussi observées dans la transformation suivante, étape clé de la synthèse de squelettes quassinoides réalisée par SPINO *et al.* en 1994 (Figure 10) : l'aldéhyde **53** (0,22 g ; 1,1 mmol) et du tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-octa-3,5-dionato)ytterbium Yb(FOD)₃ (0,18 g ; 0,17 mmol) sont dissous dans

2 mL d'éthoxyéthène **54**. Après agitation pendant 4 jours à température ambiante, l'excès d'éthoxyéthène est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice pour donner 0,27 g du composé **55** (formule $C_{18}H_{28}O_2$) sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 91 %.

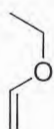
Données spectroscopiques pour **55** :

RMN 1H ($CDCl_3$, 360 MHz, ppm) : 6,31 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz) ; 5,78 (ddt, 1H, $J = 17,0$; 10,3 ; 6,7 Hz) ; 5,23 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz) ; 4,97 (dq, 1H, $J = 17,0$; 1,7 Hz) ; 4,91 (dm, 1H, $J = 10,3$ Hz) ; 4,78 (dd, 1H, $J = 9,7$; 1,8 Hz) ; 3,92 (dq, 1H, $J = 9,5$; 7,1 Hz) ; 3,54 (dq, 1H, $J = 9,5$; 7,1 Hz) ; 2,56 (dm, 1H, $J = 13,9$ Hz) ; 2,30 – 2,20 (m, 1H) ; 2,10 – 1,96 (m, 4H) ; 1,94 – 1,87 (m, 2H) ; 1,84 – 1,76 (m, 1H) ; 1,72 – 1,63 (t large, 1H, $J = 13,6$ Hz) ; 1,52 – 1,43 (m, 1H) ; 1,40 – 1,21 (m, 5H) ; 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz) ; 1,10 (ddd, 1H, $J = 14,5$; 12,4 ; 3,0 Hz).

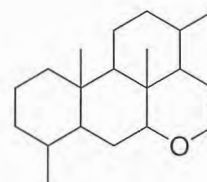
IR (σ/cm^{-1}) : 1635 , 1625



Aldéhyde **53**



Ethoxyéthène (**54**)



Squelette quassinoidé

FIGURE 10.

IV.1.a. Donner la formule topologique plane du composé **55**. Détailler le raisonnement.

IV.1.b. À quels grands chimistes est associée la transformation correspondante ? Situer à 10 ans près l'époque de sa découverte.

IV.1.c. Donner les caractéristiques principales de cette transformation, dans le cas général.

IV.1.d. Expliquer pourquoi l'évolution du système qui subit cette transformation est souvent considérée « sous contrôle orbitalaire ». Dans quel(s) cas ne le serait-elle pas ?

IV.1.e. Énoncer « l'approximation des orbitales frontalières ». Dans quelles conditions est-il légitime de l'appliquer ?

On modélise les réactifs **53** et **54** respectivement par du propenal et de l'éthénol. On ne tient pas compte de la présence du sel d'ytterbium.

Un logiciel de calcul permet d'obtenir les expressions des orbitales moléculaires antisymétriques π pour ces deux composés modèles, dans la méthode « HÜCKEL simple ». Elles sont données dans les tableaux suivants. On rappelle que le groupe méthyle est assimilé à un hétéroatome à deux électrons. La numérotation correspond à la numérotation systématique dans chaque molécule.

Orbitales moléculaires de l'éthénol

Énergie	Orbitale
$\alpha + 2,33 \beta$	$\Psi_1 = 0,38 p_1 + 0,16 p_2 + 0,91 p_O$
$\alpha + 0,77 \beta$	$\Psi_3 = 0,57 p_1 + 0,74 p_2 - 0,37 p_O$
$\alpha - 1,11 \beta$	$\Psi_4 = -0,73 p_1 + 0,66 p_2 + 0,19 p_O$

Orbitales moléculaires du propenal

Énergie	Orbitale
$\alpha + 1,88 \beta$	$\Psi_1 = 0,58 p_1 + 0,43 p_2 + 0,23 p_3 + 0,66 p_O$
$\alpha + \beta$	$\Psi_2 = -0,58 p_2 - 0,58 p_3 + 0,58 p_O$
$\alpha - 0,35 \beta$	$\Psi_3 = 0,58 p_1 + 0,23 p_2 - 0,66 p_3 - 0,43 p_O$
$\alpha - 1,54 \beta$	$\Psi_4 = 0,58 p_1 - 0,66 p_2 + 0,43 p_3 - 0,23 p_O$

IV.1.f. Rappeler quelles sont les approximations effectuées dans la méthode « HÜCKEL simple ».

IV.1.g. En détaillant le raisonnement, identifier les orbitales frontalières des deux réactifs.

IV.1.h. En première approximation, une seule interaction orbitale peut être prise en compte. Laquelle et pourquoi ?

IV.1.i. Expliquer alors pourquoi la réaction entre le propenal et l'éthénol peut être un acte élémentaire. Indiquer la régiosélectivité prévisible de la transformation et représenter l'état de transition le plus probable conduisant au produit majoritaire en détaillant le raisonnement.

IV.1.j. Le produit obtenu est-il chiral ? Optiquement actif ? Détailler le raisonnement.

IV.1.k. Pour cette réaction, on parle de « réaction à demande inverse électronique ». Commenter cette expression.

IV.1.l. Justifier *a posteriori* le choix d'une modélisation aussi « brutale » pour l'aldéhyde **53**.

IV.1.m. Quel est le rôle du sel d'ytterbium dans la transformation réelle ? On donne $Z(\text{Yb}) = 70$.

IV.1.n. Lorsque l'aldéhyde **53** est remplacé par l'aldéhyde **56**, la transformation menée dans les mêmes conditions conduit au mélange des deux composés **57** et **58** en proportions 6/1 (Figure 11). Expliquer la formation des composés **57** et **58**. Commenter l'absence de formation de composés tétracycliques dans la transformation analogue mettant en jeu l'aldéhyde **53**.

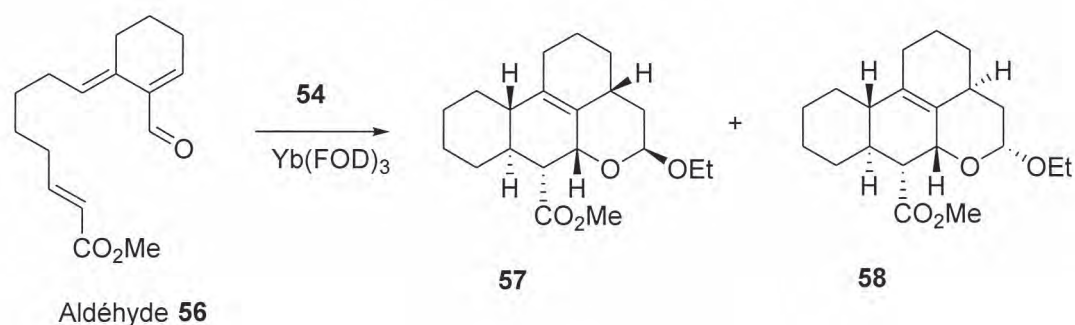


FIGURE 11.

IV.1.o. Citer la technique qui permet, en RMN, de préciser la stéréochimie relative d'atomes d'hydrogène relativement proches spatialement dans, par exemple, la molécule **57**.

IV.2. Etude d'un système modèle de la dernière étape de synthèse du variecolortide A

Selon les auteurs, le mécanisme de formation du variecolortide A est une séquence de plusieurs étapes dont les deux premières sont élémentaires (couplage des réactifs et isomérisation, dans un ordre à déterminer) et conduisent à un intermédiaire non isolé. Les étapes finales consistent en l'oxydation de ce cycle sous l'effet du dioxygène de l'air présent dans le milieu réactionnel. Ce mécanisme est validé, sur des molécules modèles, par des études théoriques au plus haut niveau de calcul (Figure 12).

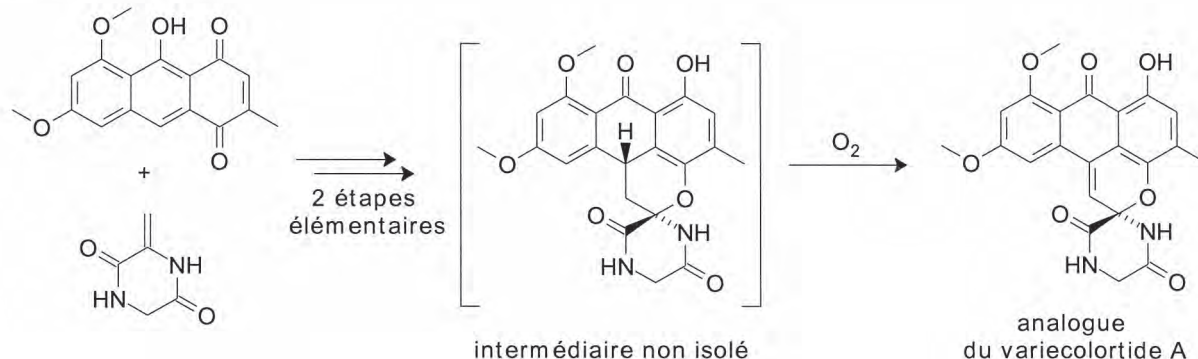


FIGURE 12.

IV.2.a. Avec les molécules de la Figure 12, représenter les deux séquences possibles conduisant des réactifs à l'intermédiaire non isolé.

IV.2.b. Quel est le nom précis de l'étape d'isomérisation dans le cas particulier étudié ? Est-elle thermodynamiquement favorable ? Est-elle cinétiquement facile ? Expliquer.

IV.2.c. Les calculs montrent que l'étape de couplage est beaucoup plus difficile avant isomérisation qu'après isomérisation (différence d'enthalpies libres standards d'activation de l'ordre de 60 kJ.mol^{-1}). Qu'est-il possible d'en déduire ?

IV.2.d. L'une des liaisons C–H de l'intermédiaire non isolé est particulièrement fragile puisque son énergie de dissociation est estimée à 316 kJ.mol^{-1} , très inférieure à celle d'une liaison analogue du méthane (440 kJ.mol^{-1}). Identifier cette liaison et proposer une interprétation simple de ce résultat.

IV.2.e. Quel type de mécanisme permettrait d'expliquer la formation de l'analogue du variecolortide A ? Par quelle méthode expérimentale pourrait-on valider cette hypothèse ?

Fin du sujet