

## Deuxième partie

### Synthèse totale de la sténine

Les racines de la *Stemona Tuberosa* et de la *Stemona Japonica* font partie depuis toujours de la pharmacopée chinoise traditionnelle en tant que remède insecticide, antiparasite et antitussif. Des analyses poussées ont permis d'isoler plus de 14 substances alcaloïdes, dont certaines ont montré une activité d'inhibiteur de la transmission neuromusculaire chez la langouste, laissant ainsi espérer de formidables applications en neuropharmacologie moderne.

Ce sujet s'articule autour de l'une d'entre elles, la sténine, dont la première synthèse totale n'a pu être achevée qu'en 1990 par le groupe américain de David Hart. Des techniques d'analyse radiocristallographique alliées à des méthodes de dégradation chimique ont abouti à la structure représentée ci-dessous, faisant apparaître quatre cycles accolés, et de nombreux centres stéréogènes.

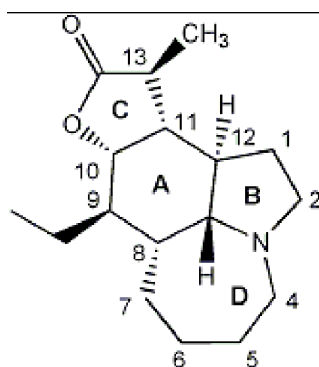


Figure 1 : structure de la sténine

La stratégie de synthèse retenue par le groupe de Hart consiste en la constitution séquentielle des cycles A, B, C et enfin D, en contrôlant au fur et à mesure de leur création les centres stéréogènes.

### 6 Constitution des cycles A et B

Cette synthèse linéaire débute de la façon suivante : le (E)-hexa-3,5-diène-1-ol **1** réagit à 0°C avec l'hydruure de sodium (NaH) dans le tétrahydrofurane (THF). Aussitôt les réactifs mis en contact, un dégagement gazeux est observé. Le chlorure de (E)-penta-2,4-diénoyle **2** est alors ajouté, provoquant la précipitation d'un solide blanc. Après 30 min d'agitation, traitement et purification, le composé **3** est isolé avec un rendement de 85 %. Celui-ci est ensuite mis à réagir avec le chlorure de diéthylaluminium ( $\text{ClAlEt}_2$ ) à 80 °C dans le chloroforme ( $\text{CHCl}_3$ ), menant à la formation du produit **4**, de formule moléculaire  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ , avec un rendement de 67 %. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel montre que le composé **4** est présent sous la forme d'un unique diastéréoisomère. Enfin, **4** est dissous dans le méthanol, puis de l'hydrazine est ajoutée. Après traitement, le composé **5** est isolé avec un rendement de 87 %.

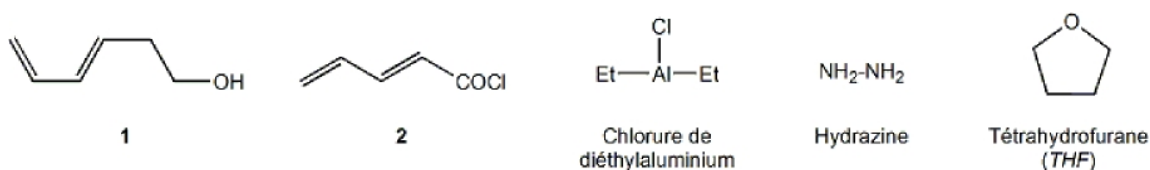


Figure 2 : réactifs pour la formation du composé 5

(6.1) Donner la structure du composé **3**, ainsi que le mécanisme de sa formation. Interpréter le dégagement gazeux ainsi que le précipité blanc observés au cours de la réaction.

(6.2) Représenter le composé **4** sachant qu'il contient un cycle précurseur du cycle A de la sténine. On ne cherchera pas à déterminer la configuration des centres stéréogènes de **4**. Quel nom porte cette réaction ? Quel autre produit cyclique **4'** aurait pu également être formé ? Pour quelle raison aucun produit de formule moléculaire  $C_{22}H_{28}O_4$  n'est observé ?

(6.3) Représenter la structure de Lewis du chlorure de diéthylaluminium. Représenter l'adduit formé par sa réaction avec le composé **3**. Quel est son rôle au cours de cette réaction ?

(6.4) Sachant que l'hydrazine réagit avec un ester pour former un hydrazide, donner la structure du composé **5**. Proposer un mécanisme plausible pour cette réaction. On se placera dans le cadre d'une catalyse acide.

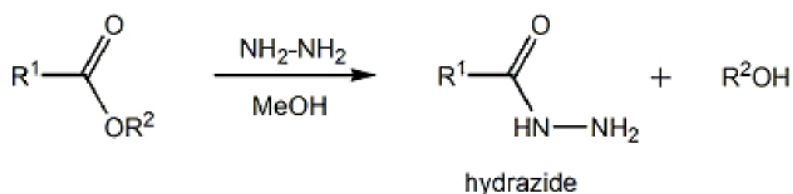


Schéma 1 : réaction de formation d'un hydrazide à partir d'un ester

Une séquence réactionnelle qui n'est pas étudiée ici permet de préparer le composé **6** à partir de **5**, avec un rendement de 94 %. Il est alors engagé dans la séquence réactionnelle suivante : **6** est additionné à une solution de borane ( $\text{BH}_3$ ) dans le THF, conduisant à la formation de l'intermédiaire **7** qui n'est pas isolé. Une solution aqueuse d'eau oxygénée ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et d'hydroxyde de sodium est ajoutée. Après 3 h d'agitation à température ambiante, un unique composé **8** est isolé avec un rendement de 94 % pour ces deux étapes. Il est alors mis à réagir avec le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine pour former le composé **9**. Dissous dans la soude, **9** est instable et conduit à l'alcool **10**, de formule moléculaire  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ , dont la structure montre la formation du cycle B de la sténine. Le rendement est de 94 % à partir de **8**. Enfin, le composé **10** est transformé en **11** avec un rendement de 83 % par l'action du réactif de Jones ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) en solution dans l'acétone. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du produit **11** montre la présence d'un signal singulet vers 12 ppm.

11

Figure 3 : réactifs pour la formation du composé 11

(6.5) Indiquer, en le justifiant, le descripteur stéréochimique (configuration absolue) de chacun des centres stéréogènes présents dans le composé **6**.

Dorénavant, les structures demandées devront, sauf indication contraire, tenir compte des configurations des centres stéréogènes.

(6.6) Donner la structure du composé **7**, ainsi que le mécanisme de sa formation. Quel nom porte cette réaction ? Sous quelle forme est présent le borane  $\text{BH}_3$  en solution dans le THF ? Comment appelle-t-on une telle espèce ?

(6.7) Donner la structure du composé **8**. Quel produit isomère **8'** aurait-on pu obtenir en traitant le composé **6** par une solution d'acide sulfurique ?

(6.8) Donner la structure du composé **9**, ainsi que le mécanisme de sa formation. Quel nom porte ce mécanisme ? Quel est le rôle de la triéthylamine ?

(6.9) Donner la structure des composés **10** et **11**.

Le composé **11** est ensuite engagé dans une réaction d'iodolactonisation, étape clé de la synthèse dont l'étude fait l'objet de la partie suivante.

## 7 Etape clé : la réaction d'iodolactonisation

Comme l'indique son nom, la réaction d'iodolactonisation permet la formation d'une lactone iodée à partir d'un acide carboxylique insaturé, en présence de diiode  $\text{I}_2$ . Dans un premier temps, le composé **12** est mis à réagir avec le diiode, en solution dans un mélange THF/eau pour conduire uniquement à la lactone cis **13** avec un rendement de 89 %.

### Schéma 2 : réaction d'iodolactonisation

La première étape du mécanisme est la formation d'un ion ponté iodonium instable, qui évolue par la suite vers le composé **13**.

(7.1) Proposer une structure et mécanisme pour la formation de l'intermédiaire ponté iodonium. On ne cherchera pas à interpréter la stéréosélectivité de la réaction.

(7.2) Proposer un mécanisme pour la formation du composé **13**. Quel autre produit isomère **13'** est-on susceptible de détecter dans le brut réactionnel ? Quel produit acyclique pourrait-on également obtenir ? Donner un argument en faveur de la formation des composés **13** et **13'**.

Le composé **11** est alors engagé dans la réaction d'iodolactonisation décrite ci-dessus : il est dissous dans un mélange THF/eau, puis le diiode est ajouté au milieu. Au bout de 2 h de réaction, le composé **14** est formé, mais il n'est pas isolé. Le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) est ajouté, puis le milieu réactionnel est chauffé à  $60^\circ\text{C}$  durant 1 h. Après traitement et purification, le composé **15** est isolé avec un rendement de 91 % pour les deux étapes. Il est alors mis à réagir avec le tétrahydroaluminate de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ ) à  $-78^\circ\text{C}$  dans le THF anhydre. Après hydrolyse et acidification prudente jusqu'à un  $\text{pH} = 4$ , le composé **16** est obtenu quantitativement. Il montre en spectroscopie infrarouge une bande d'absorption large et intense vers  $3300\text{ cm}^{-1}$ . Enfin, le produit **16** est dissous dans le dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en présence de triéthylamine ( $\text{NEt}_3$ ), puis le tert-butyldiméthyl-chlorosilane est ajouté à  $0^\circ\text{C}$ . Après 15 min de réaction, le composé **17** de formule moléculaire  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$  est obtenu avec un rendement de 99 %. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  de **17** enregistré dans  $\text{CDCl}_3$  montre notamment la présence d'un signal élargi vers 3,5 ppm,

intégrant pour un noyau d'hydrogène. L'ajout d'une goutte d'eau lourde ( $D_2O$ ) à l'échantillon provoque la disparition de ce signal élargi, alors que le reste de spectre est inchangé.

Figure 4 : réactif pour la formation du composé **16**

(7.3) Donner la structure du composé **14** obtenu par iodolactonisation.

(7.4) Sachant que le DBU joue le rôle de base, proposer une structure pour le composé **15**, ainsi qu'un mécanisme pour sa formation. Quelle est l'influence de la nature de l'halogène sur la transformation de **14** en **15** ?

(7.5) Proposer une structure pour le composé **16**, sachant que  $LiAlH_4$  réagit, dans ce cas, chimiosélectivement sur la lactone. Interpréter les données IR.

(7.6) Commenter le choix du THF anhydre comme solvant de réaction, et proposer un mécanisme pour la formation de **16**. Pourquoi s'arrêter à  $pH = 4$  ? Quel produit **16'** pourrait-on obtenir si le  $pH$  de la solution devenait très faible ?

(7.7) Sachant que la transformation de **16** en **17** est très sensible à l'encombrement stérique, proposer une structure pour le composé **17**, ainsi qu'un mécanisme mettant en lumière le rôle de la triéthylamine. Interpréter les données spectroscopiques.

Enfin, une séquence réactionnelle complexe, comprenant notamment un réarrangement suivi d'un couplage radicalaire, permet de convertir **17** en **18** avec un rendement de 65 %, mettant ainsi en place le cycle C de la sténine.

Schéma 3 : formation du composé **18**

La suite de la synthèse consiste en la fonctionnalisation du composé **18**, en commençant par l'alkylation stéréochimiquement contrôlée du cycle C.

## 8 Alkylation stéréochimiquement contrôlée : étude et application à la synthèse de la sténine

A une solution du composé **18** à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans le THF est ajoutée une solution de diisopropylamide de lithium (LDA) dans le THF. Le milieu est maintenu sous agitation à froid durant 1 h conduisant à la formation de l'intermédiaire réactionnel **19**, puis l'iodure de méthyle ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) est additionné lentement. Après hydrolyse, le composé **20** est obtenu avec un rendement de 87 %.

(8.1) Donner la structure du sel **19**. Justifier le choix du LDA. Représenter les formes mésomères de **19**. L'une d'entre elles fait apparaître une liaison  $\text{C}=\text{C}$ , elle sera retenue pour l'élaboration du modèle de sélectivité.

(8.2) Combien d'équivalents de LDA doit-on introduire dans le milieu réactionnel pour que la réaction ait effectivement lieu ? Justifier la réponse.

(8.3) Donner la structure du composé **20**, sachant qu'il comporte une fonction alcool. Dans un premier temps, on ne se préoccupera pas de la stéréochimie du nouveau centre stéréogène. Combien d'isomères sont susceptibles d'être obtenus lors de cette réaction ? De quel type d'isomérisation s'agit-il ?

Expérimentalement, l'analyse du brut réactionnel montre que le composé **19** est présent sous la forme d'un unique isomère. L'étude de cette sélectivité fait l'objet de la suite de cette partie. Ainsi, pour interpréter et prévoir la configuration absolue du nouveau centre stéréogène créé au cours de cette réaction, il faut tout d'abord connaître le mode d'approche des deux réactifs, **19** et  $\text{CH}_3\text{I}$ . Une réaction modèle entre réactifs simplifiés permet de le déterminer. On représente ci-dessous la forme et les niveaux énergétiques relatifs des orbitales moléculaires (OM) de l'énolate de l'éthanal et de l'iodure de méthyle. On n'a retenu que les OM susceptibles d'interagir. Dans toute la suite on se place dans le cadre d'une réaction sous contrôle cinétique.

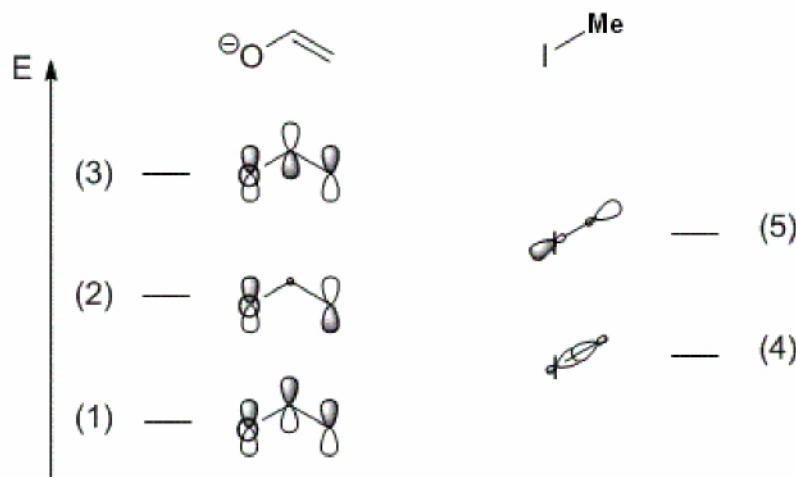


Figure 5 : Orbitales moléculaires des composés modèles

(8.4) Recopier ce diagramme d'OM et effectuer le remplissage électronique sachant que dans le cas de l'iodure de méthyle les OM ont été déterminées en ne considérant qu'une seule liaison chimique. On justifiera avec soin la réponse.

(8.5) Indiquer pour chacun des deux partenaires les orbitales frontières (orbitale la plus haute occupée HO, et orbitale la plus basse vacante BV). En déduire l'interaction principale à considérer lors de cette réaction modèle.

(8.6) Sachant que la géométrie privilégiée est celle qui permet de maximiser le recouvrement orbitalaire principal, représenter l'approche des deux réactifs modèles en faisant clairement figurer les positions relatives des orbitales en question.

(8.7) Dessiner l'intermédiaire **19** en représentation de Newman suivant la liaison C13-C11 en utilisant la simplification d'écriture suivante. On considèrera le cycle C comme plan dans **19**.

Figure 6 : simplification de représentation du composé **18**

(8.8) Représenter l'approche des réactifs correspondant à chacun des isomères de **20** susceptibles d'être formés. Conclure quant à l'approche favorisée et représenter l'état de transition menant au seul composé **20** obtenu expérimentalement, en utilisant la même projection de Newman que précédemment.

(8.9) Conclure quant à la validité du modèle. Quelle hypothèse pourrait être remise en cause ?

## 9 Fermeture du dernier cycle et aménagement fonctionnel

Le composé **20** est ensuite transformé en **21** par oxydation de Swern (réaction avec la triéthylamine et le chlorure d'oxalyle (COCl)<sub>2</sub> dans le DMSO, dans un milieu parfaitement anhydre). Le spectre RMN <sup>1</sup>H de **21** enregistré dans CDCl<sub>3</sub> montre un signal singulet intégrant pour un noyau d'hydrogène vers 10 ppm, et reste inchangé par ajout d'une goutte d'eau lourde (D<sub>2</sub>O) à l'échantillon. Après purification, **21** est mis à réagir avec le réactif **22** à température ambiante dans le THF. Après plusieurs heures de réaction, le brut réactionnel est traité et une huile est isolée un rendement de 91 % sur les deux étapes. L'analyse RMN <sup>1</sup>H montre que l'huile contient deux isomères **23** et **23'** dans un rapport 4 :1, que l'on ne cherche pas à séparer.

Figure 7 : réactifs pour la formation des composés **23** et **23'**

(9.1) Donner la structure du composé **21**. Interpréter les données spectroscopiques.

(9.2) Proposer une méthode alternative de préparation du composé **21** à partir de **20**. Quel sous-produit non désiré **21'** risque-t-on de former lors d'une telle réaction d'oxydation ?

(9.3) Le succès de la méthode d'oxydation de Swern tient en partie à l'absence de toute trace d'eau au cours de la réaction. Sachant qu'en présence d'eau le composé **21** est en équilibre – en général très peu déplacé vers le produit – avec une forme hydratée que l'on représentera, interpréter la formation du composé **21'** à partir de **21** dans des conditions d'oxydation non anhydre.

(9.4) Expérimentalement le composé **22** est préparé *in situ* en deux étapes : le chloroacétate d'éthyle est dissous dans le THF, puis la triphénylphosphine ( $\text{PPh}_3$ ) est ajoutée. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le composé **22'** est produit sous la forme d'un sel que l'on ne cherche à pas isoler. La température est baissée à  $-78^\circ\text{C}$  puis une solution de LDA est ajoutée au milieu, conduisant à la formation du réactif **22**. Donner la structure du sel **22'** et les mécanismes de formation des composés **22** et **22'**. Comment appelle-t-on une espèce comme le réactif **22** ?

(9.5) Donner la structure des composés **23** et **23'**. Quel nom porte cette réaction ? Quelle relation d'isomérisation lie les composés **23** et **23'** ? Comment ont-ils pu être distingués en RMN  $^1\text{H}$  ?

Le mélange de **23** et **23'** est alors mis à réagir avec le Red-Al (un bon donneur d'ion hydruure), à  $-78^\circ\text{C}$  dans le THF, et en présence de bromure de cuivre (I)  $\text{CuBr}$ . La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au bout de 2 h, les deux taches correspondant au mélange d'isomères **23** et **23'** ont disparu au profit d'une unique nouvelle tache. Après purification, le composé **24** de formule moléculaire  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6$  est isolé avec un rendement de 85 %. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  ne montre plus la présence que de trois signaux correspondant au total à trois atomes d'hydrogène vinyliques.

Figure 8 : réactif pour la formation du composé **24**

(9.6) Donner la structure du composé **24**. Comment appelle-t-on ce type d'addition nucléophile ? Quel autre produit **24'** pourrait également être formé au cours de la réaction ? Proposer un mécanisme pour la formation des composés **24** et **24'**.

(9.7) Quel est le rôle du bromure de cuivre (I) ?

(9.8) Aurait-on pu utiliser  $\text{LiAlH}_4$  comme réactif au lieu du Red-Al ?

Le composé **24** est alors engagé dans une réaction de déprotection de la fonction amine. Il est dissous dans le toluène à température ambiante puis l'iodure de triméthylsilyle  $\text{I-Si(CH}_3)_3$  est ajouté, conduisant à la formation du produit **25**, que l'on ne cherche pas à isoler. Le milieu est alors porté à  $90^\circ\text{C}$  provoquant la conversion de **25** en **26**. Le rendement est de 85 % pour ces deux étapes. A cette étape de la synthèse, le composé **26** possède les quatre cycles A, B, C et D de la sténine.

-

Schéma 4 : déprotection d'un carbamate par l'iodure de triméthylsilyle.

(9.9) Donner la structure du composé **25**.

(9.10) Donner la structure du composé **26**, ainsi que le mécanisme de sa formation. On indique que de l'éthanol est formé lors de cette réaction, et que la réaction est catalysée par des traces d'acide, mais totalement inhibée en milieu trop acide. Interpréter ce dernier fait expérimental.

## 10 Fin de la synthèse

La synthèse est achevée de la façon suivante : le composé **26** est traité par un excès de periodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ), en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium ( $\text{OsO}_4$ ). Après 2 h de réaction, le produit **27** est formé avec un rendement de 94 %. Son spectre RMN  $^1\text{H}$  enregistré dans  $\text{CDCl}_3$  fait apparaître un signal singulet vers 12 ppm. Il est ensuite dissous dans le THF puis l'éthan-1,2-dithiol est ajouté avec une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS), menant au composé **28** avec un rendement de 91 %. Deux réactions qui ne sont pas étudiées permettent de convertir le composé **28** en sténine avec un rendement de 75 % pour les deux étapes.

Figure 9 : réactif pour la formation du composé **28**

- (10.1) Quel est le produit **26'** de la réaction entre le composé **26** et une quantité stœchiométrique de  $\text{OsO}_4$  ?
- (10.2) Sachant que  $\text{NaIO}_4$  permet de rompre la liaison entre deux atomes de carbone voisins porteurs de groupes hydroxyle, donner la structure du composé **27**. Pourquoi peut-on utiliser une quantité catalytique d' $\text{OsO}_4$  alors qu'un excès de  $\text{NaIO}_4$  est nécessaire pour transformer **26** en **27** ?
- (10.3) Proposer une méthode alternative pour former **27** à partir de **26**.
- (10.4) Sachant que l'éthan-1,2-dithiol a une réactivité comparable à celle de 1,2-éthanediol, proposer une structure et un mécanisme de formation pour le composé **28**.
- (10.5) La sténine préparée à l'issue des deux dernières réactions a-t-elle une activité optique ? On justifiera avec soin la réponse.
- (10.6) Calculer le rendement global de la synthèse de la sténine. Commenter.

Fin de la Partie de Chimie Organique

~

– Fin de l'épreuve –

## A Tables Spectroscopiques

### A.1 Bandes d'absorption infrarouge

| Type de liaison           | vibration | Nombre d'onde (cm <sup>-1</sup> )                                      | intensité                  |
|---------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| O-H alcool                | valence   | 3200-3670                                                              | forte (large)              |
| O-H<br>acide carboxylique | valence   | 2500-3200                                                              | forte à moyenne<br>(large) |
| C=O ester                 | valence   | 1700-1745<br>abaissement de 20 à 30 cm <sup>-1</sup><br>si conjugaison | forte                      |
| C=O aldéhyde et<br>cétone | valence   | 1650-1730                                                              | forte                      |
| C=O acide<br>carboxylique | valence   | 1680-1710                                                              | forte                      |
| C=C                       | valence   | 1625-1685                                                              | moyenne                    |

### A.2 Déplacements Chimiques en RMN 1H