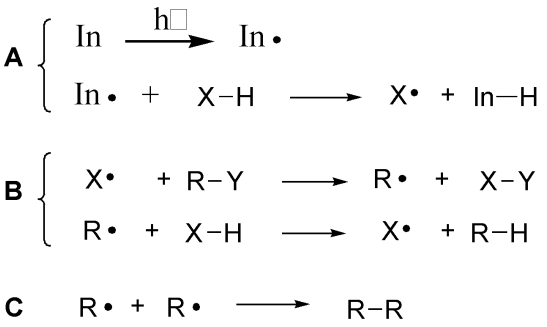
PREMIÈRE PARTIE

Réactions radicalaires en chaîne : mécanismes et applications en synthèse

Le premier radical a été détecté en 1900 mais c'est seulement depuis une trentaine d'année que ce type de chimie a connu un certain essor. Les réactions radicalaires permettent de nos jours de réaliser des réactions très chimiosélectives et de former des liaisons carbone-carbone par des réactions en cascade. Nous proposons ici d'étudier divers aspects de la chimie radicalaire puis d'aborder une application en synthèse.

I Généralités.

Les réactions radicalaires suivent souvent des mécanismes en chaîne. Un exemple de ce type de mécanisme est présenté ci-dessous (In représente un initiateur quelconque).



I.1.a Donner les noms génériques des étapes A, B et C.

I.1.b Comment appelle-t-on la deuxième étape de A ?

I.1.c Comment nomme-t-on les radicaux qui interviennent dans les étapes de B?

I.1.d Définir la longueur de chaîne.

I.1.e Quels produits forme-t-on principalement lorsque les chaînes sont longues ? Donner, dans ces conditions, le bilan principal et le bilan mineur. Quelles hypothèses sur les vitesses des différentes étapes peut-on faire quand les chaînes sont longues ?

I.1.f Qu'est-ce qu'un intermédiaire réactionnel ? À quelle condition peut-on appliquer l'approximation de l'état quasi-stationnaire à un intermédiaire réactionnel ?

I.1.g Donner la loi de vitesse de l'étape C. Que faut-il faire pour limiter cette étape C ?

I.1.h Donner le nom de l'orbitale frontière d'un radical. Peut-elle interagir avec la Basse Vacante d'un réactif ? Avec la Haute Occupée ? Si oui, combien d'électrons sont mis en jeu ?

I.1.i Donner le nom de la spectroscopie qui permet de détecter des radicaux.

I.1.j Donner la structure de deux initiateurs chimiques de réactions radicalaires couramment utilisés.

On donne dans le tableau 1 les enthalpies standard de dissociation de la liaison RH

entrée	R-H	$\Delta_{dis}H°$(kJ/mol)
1	CH_3-H	438,5
2	CH_3CH_2-H	409,6
3	$(CH_3)_2CH$-H	397,1
4	$(CH_3)_3C$-H	388,7
5	CH_2=$CHCH_2$-H	367,8
6	$PhCH_2$-H	355,3
7	H-CH_2CHO	384,6
8	CH_3OCH_2-H	388,7

Tableau 1

I.2.a Donner la définition de l'enthalpie standard de dissociation d'une liaison.

I.2.b Exprimer l'enthalpie standard de dissociation de la liaison R-H en fonction, des enthalpies standard de formation des radicaux $R^{\cdot}$ et $H^{\cdot}$.

I.2.c Rappeler la définition d'une enthalpie standard de formation à la température T d'une espèce chimique.

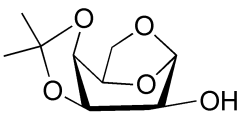
I.2.d Classer les radicaux correspondant à la rupture de la liaison C-H des composés du tableau par ordre de stabilité croissante.

I.2.e Justifier la différence de stabilité observée entre un radical méthyle et un radical *tert*butyle (entrée 4).

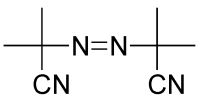
I.2.f Justifier la différence de stabilité observée entre un radical méthyle et un radical benzyle (entrée 6).

II La réaction de Barton-Mac-Combie.

La réaction de Barton-Mac-Combie est réalisée sur l'alcool secondaire **1** de la manière suivante. Le composé **1** est mis en réaction avec un équivalent d'une base pour former un intermédiaire **2**. Celui-ci est piégé par un excès de disulfure de carbone pour conduire à l'intermédiaire **3**. À cet intermédiaire est ajouté un équivalent d'iodure de méthyle. Le xanthate **4** obtenu, mis en présence d'une quantité stoechiométrique d'hydrure de tributylétain et de 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) (AIBN) en quantité catalytique, conduit après chauffage au reflux du benzène (80 °C) à l'obtention du composé **5** avec un rendement global de 94%.



1



AIBN

II.1.a Donner la structure des intermédiaires **2** et **3**.

II.1.b Quelle base peut-on utiliser pour former l'intermédiaire **2** ?

II.1.c Donner la structure du composé **4**.

II.1.d Donner la structure du composé **5** et le mécanisme de sa formation.

II.1.e Lors de la transformation du composé **4** en composé **5**, il y a rupture homolytique d'une liaison carbone-hétéroatome. De quel hétéroatome s'agit-il ? Quelle autre liaison carbone-hétéroatome pourrait être coupée ? Pourquoi est-ce la première rupture qui a lieu ?

II.1.f Donner l'équation-bilan de la réaction de formation de **5**. Le deuxième produit formé se décompose en deux sous-produits, dont l'un est gazeux. Donner la structure des deux sous-produits formés.

II.1.g Quel est le rôle de l'AIBN ? Le radical généré est-il stable ? Justifier.

II.1.h Justifier l'utilisation d'AIBN en quantité catalytique. Peut-on mettre un excès d'AIBN ? Justifier.

La réaction de Barton-Mac-Combie peut facilement être réalisée sur des alcools secondaires. Elle présente plus de difficultés lorsqu'il s'agit d'alcools primaires. En effet, lors de la réaction du xanthate avec l'hydrure de tributylétain, la rupture de la liaison carbone-hétéroatome du radical intermédiaire est lente et ce radical intermédiaire peut alors être piégé par de l'hydrure de tributylétain, conduisant ensuite à des sous-produits non désirés. Ainsi, le xanthate **6** dérivé de l'octadécan-1-ol (utilisé pour une étude modèle) est obtenu par réaction de l'octadécan-1-ol avec une base, puis piégeage par du disulfure de carbone et de l'iodure de méthyle ; il réagit ensuite avec de l'hydrure de tributylétain pour conduire au composé **7** attendu avec un bon rendement (84%) seulement si l'on suit la procédure suivante : à une solution du composé **6** et d'une quantité catalytique d'AIBN dans du xylène, sont additionnés lentement sur une période de 2 h, 4,7 équivalents d'hydrure de tributylétain en solution dans du xylène et le milieu réactionnel est chauffé au reflux (130 °C) pendant 9 h.

II.2.a Donner la structure des composés **6** et **7**.

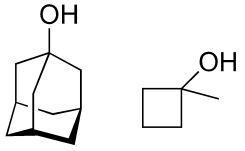
II.2.b À l'aide d'un diagramme énergétique, expliquer pourquoi, dans le cas des xanthates dérivés d'alcools primaires, la rupture de la liaison carbone-hétéroatome du radical intermédiaire est plus lente que dans le cas des xanthates dérivés d'alcools secondaires.

II.2.c Pourquoi doit-on réaliser une addition lente de l'hydrure de tributylétain ?

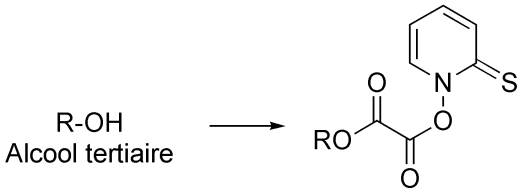
II.2.d Donner l'équation-bilan de la réaction de piégeage du radical intermédiaire par l'hydrure de tributylétain. Comparer l'entropie d'activation de cette réaction à celle de la réaction de rupture de la liaison carbone-hétéroatome. Rappeler la formule générale de l'enthalpie libre d'activation, en fonction de l'enthalpie d'activation et de l'entropie d'activation. En déduire laquelle de ces deux réactions est favorisée par une élévation de température.

Dans le cas des alcools tertiaires, c'est la formation du xanthate qui pose problème. En effet, le xanthate dérivé d'un alcool tertiaire comme le *tert*butanol (obtenu par réaction de

l'alcool avec une base, piégeage par le disulfure de carbone puis par l'iodure de méthyle), lorsqu'il est chauffé, subit une réaction d'élimination concertée pour conduire à un alcène. Cependant, certains xanthates particuliers comme les composés dérivés des alcools **8** et **9** sont stables. Dans les autres cas, il convient de passer par un ester mixte d'acide oxalique et thiohydroxamique (composé **10**). La réaction est alors effectuée à 80 °C en solution dans le benzène avec, comme donneur d'hydrogène, l'hydrure de tributylétain.



8 **9**



10

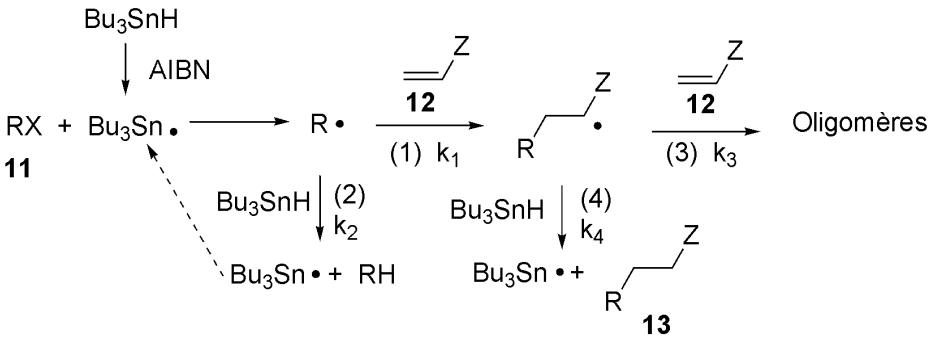
II.3.a Sur l'exemple du *tert*butanol, proposer un mécanisme pour la réaction d'élimination concertée d'un xanthate dérivé d'un alcool tertiaire.

II.3.b Représenter les xanthates dérivés des alcools **8** et **9** (obtenus par réaction des alcools avec une base, piégeage par le disulfure de carbone puis par l'iodure de méthyle). Expliquer la raison pour laquelle ces xanthates sont relativement stables vis-à-vis de l'élimination.

II.3.c Donner l'équation-bilan de la réaction du composé **10** avec l'hydrure de tributylétain. Quels sont les éléments qui permettent de déplacer cet équilibre dans le sens de la formation des produits ?

III Addition de radicaux sur des doubles liaisons.

Le mécanisme de l'addition d'un radical généré par un stannane (en présence d'AIBN) sur une double liaison est représenté ci-dessous, ainsi que certaines réactions compétitives possibles (RX est un halogénoalcane et Z un groupement quelconque).



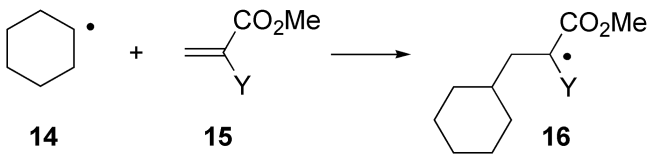
III.1.a Donner l'équation-bilan de l'addition de l'halogénoalcane **11** sur le composé **12** en présence d'hydrure de tributylétain.

III.1.b Construire qualitativement le diagramme des orbitales frontières du propène en utilisant la méthode de perturbation des orbitales moléculaires. Grâce à ce diagramme, justifier la régiosélectivité de la réaction entre le propène (Z = CH_3) et un radical alkyle.

III.1.c Afin d'obtenir le produit **13** attendu avec un bon rendement, quelle(s) vitesse(s) de réaction doit-on augmenter et quelle(s) vitesse(s) de réaction doit-on diminuer [réactions (1), (2), (3) ou (4)] ?

III.1.d Si la réaction est réalisée en additionnant goutte à goutte l'hydrure de tributylétain au milieu réactionnel, quelle(s) réaction(s) est (sont) ralentie(s) ? Cela permet-il d'améliorer le rendement de formation du composé **13** désiré ? Justifier.

L'étude de la réaction se poursuit en faisant varier la nature du radical et de la double liaison. Par exemple, le tableau 2 ci-dessous compare les vitesses d'addition du radical cyclohexyle **14** sur diverses doubles liaisons **15**.



entrée	Y	vitesse relative
1	-H	1
2	$-CH_3$	0,011

3	-Cl	10
4	$-CO_2Me$	150
5	-CN	350

Tableau 2

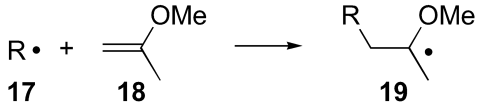
III.2.a Sur un diagramme d'énergie, représenter de façon qualitative les niveaux d'énergie des orbitales frontières du radical **14** et de l'oléfine **15**. Justifier la position relative des niveaux d'énergie. Faire apparaître, en le justifiant, l'interaction prépondérante.

III.2.b Interpréter les différences de vitesse observées dans le tableau 2 pour les entrées 1, 2 et 5.

III.2.c Dans la réaction avec l'oléfine **15**, le radical **14** se comporte-t-il comme un nucléophile ou un électrophile ? L'oléfine **15** se comporte-t-elle comme un nucléophile ou un électrophile ? Comparer la réactivité des radicaux **14** et **16** vis-à-vis de l'oléfine **15**.

III.2.d Laquelle des réactions compétitives du schéma précédent, l'utilisation conjointe de ce type d'oléfine avec un radical cyclohexyle permet-il d'éviter ?

Le tableau 3 ci-dessous compare les vitesses d'addition de divers radicaux **17** sur le 2-méthoxypropène **18**.



entrée	•R	vitesse relative
1	$•CH_3$	1
2	$•C(CH_3)_3$	0,018
3	$•CH_2OH$	0,019
4	$•CH_2CN$	2,92
5	$•CH_2C(O)\text{-}O\text{-}C(CH_3)_3$	11,67

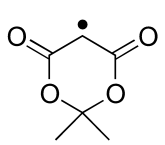
6		33,33

Tableau 3

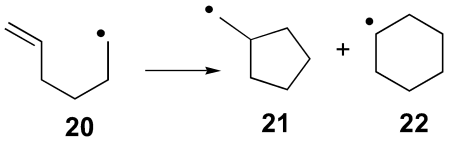
III.3.a Sur un diagramme d'énergie, représenter de façon qualitative les niveaux d'énergie des orbitales frontières du radical **17** et de l'oléfine **18**. Justifier la position relative des niveaux d'énergie. Faire apparaître, en le justifiant, l'interaction prépondérante.

III.3.b Interpréter les différences de vitesse observées dans le tableau 3 pour les entrées 1, 2 et 6.

III.3.c Dans la réaction avec l'oléfine **18**, le radical **17** se comporte-t-il comme un nucléophile ou un électrophile ? L'oléfine **18** se comporte-t-elle comme un nucléophile ou un électrophile ? Comparer la réactivité des radicaux **17** et **19** vis-à-vis de l'oléfine **18**.

III.3.d Laquelle des réactions compétitives du schéma précédent, l'utilisation conjointe de ce type d'oléfine avec le radical de l'entrée 5 permet-il d'éviter ?

Dans le cas de cyclisations intramoléculaires d'un radical sur une double liaison, il peut y avoir compétition entre deux tailles de cycles. Ainsi, le radical **20** peut conduire par cyclisation soit au radical méthylcyclopentyle **21**, soit au radical cyclohexyle **22**. Un rapport de 98/2 est observé en faveur du radical cyclopentyle.



III.4.a Quel radical **21** ou **22** est le plus stable ? Justifier.

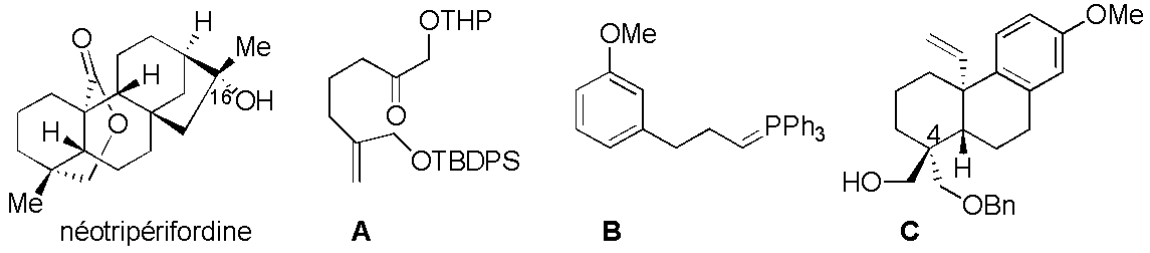
III.4.b Quelles orbitales frontières sont mises en jeu dans cette réaction ?

III.4.c Représenter, pour chacune des formations de cycle, un état de transition adoptant une conformation chaise, en considérant que l'état de transition est proche du produit de départ **20**. En déduire quelle cyclisation est la plus favorable.

III.4.d Le rapport de 98/2 observé en faveur du radical **21** correspond-il à un contrôle cinétique ou thermodynamique ?

IV Application à la synthèse de la néotriptérifordine.

La synthèse énantiosélective de la néotriptérifordine a été récemment réalisée par le groupe de E. J. Corey. Cette substance naturelle est extraite d'une plante médicinale chinoise et est un inhibiteur puissant de la réplication du VIH. Elle possède une structure pentacyclique complexe et originale et présente 7 centres asymétriques. Cette synthèse totale a permis de corriger la structure initialement proposée pour cette molécule.

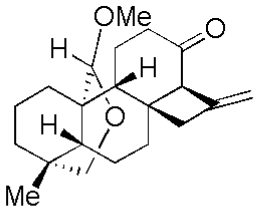


néotripérifordine

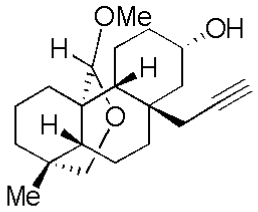
A

B

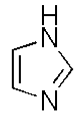
C



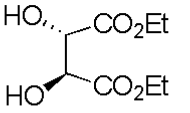
D



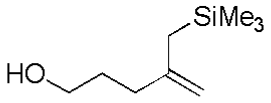
E



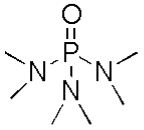
imidazole



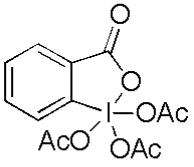
(-)-diéthyltartrate



4-[(triméthylsilyl)méthyl]pent-4-èn-1-ol



HMPA



périodinane de Dess-Martin

THP = tétrahydro-2*H*-pyran
TBDPS = *tert*butyldiphénylsilyle
Bn = benzyle

1) Synthèse de A.

Le 4-[(triméthylsilyl)méthyl]pent-4-èn-1-ol, en solution dans du dichlorométhane, réagit avec 1,5 équivalent d'anhydride acétique en présence de 3 équivalents de pyridine et d'une quantité catalytique de *N,N'*-diméthyl-4-aminopyridine pour conduire au composé **23** avec un rendement quantitatif. La réaction du composé **23** avec de l'acide peracétique permet la

formation de l'intermédiaire **24**. Ce dernier n'est pas isolé et est directement traité par de l'acide trifluoroacétique pour conduire au composé **25** de formule brute $C_8H_{14}O_3$ avec un rendement de 71%. Son spectre infra-rouge présente deux signaux d'absorption intense à 3420 cm^{-1} et à 1739 cm^{-1}. La réaction du composé **25** avec du chlorure de *tert*butyldiphénylsilyle (TBDPSCl) en présence d'imidazole dans le diméthylformamide permet la formation du composé **26** avec un rendement de 96%.

IV.1.a Donner la structure du composé **23** ainsi que le mécanisme de sa formation.
IV.1.b Donner la structure de l'intermédiaire **24** et le mécanisme de sa formation.
IV.1.c Donner la structure du composé **25** et le mécanisme de sa formation. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés ?
IV.1.d Donner la structure du composé **26** et l'équation-bilan de la transformation de **25** en **26**.

Le composé **26** est ensuite traité par une quantité catalytique de carbonate de potassium dans le méthanol pour conduire au composé **27** avec rendement de 99%. La réaction du composé **27** avec un mélange de diiode (1 équivalent), d'imidazole (1,6 équivalent) et de triphénylphosphine (1 équivalent) permet l'obtention du composé **28** avec un rendement de 96%. L'éthoxyéthène par réaction avec le *tert*butyllithium forme un intermédiaire **29** qui réagit rapidement à -78 °C avec le composé **28** pour donner le produit **30** de formule brute $C_{26}H_{36}O_2Si$. Ce dernier est additionné d'une quantité stoechiométrique d'acide *méta*chloroperbenzoïque en milieu basique (1,67 équivalent d'hydrogénocarbonate de sodium). Le produit **31** est ainsi obtenu après traitement avec un rendement de 71% sur les deux dernières étapes. Son spectre infra-rouge présente deux signaux d'absorption intense à 3500 cm^{-1} et à 1720 cm^{-1}. Il est ensuite mis en réaction avec du dihydropyrane et une quantité catalytique de *para*toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) dans l'éthanol pour former **A** avec un rendement de 91%.

IV.1.e Donner la structure du composé **27** et l'équation-bilan de la transformation de **26** en **27**.
IV.1.f Donner la structure du composé **28** et le mécanisme de sa formation.
IV.1.g Donner la structure de l'intermédiaire **29**. Quel est le proton le plus acide dans l'éthoxyéthène. Justifier.

IV.1.h Donner la structure du composé **30**.

IV.1.i Donner la structure du composé **31** et l'équation-bilan de la transformation de **30** en **31**. Justifier la régiosélectivité obtenue pour cette réaction. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés ?

IV.1.j Donner le mécanisme de la transformation de **31** en **A**.

2) Couplage de A et B. Synthèse de C.

Le couplage des composés **A** et **B** se fait dans un mélange de THF et de HMPA à -78 °C. Le composé **32** est ainsi obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère dont la double liaison est de configuration *Z* avec un rendement de 82%. Ce dernier, chauffé pendant 4 heures dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique de *para*toluènesulfonate de pyridinium (PPTS), permet la formation du composé **33** de formule brute $C_{34}H_{44}O_3Si$ avec un rendement de 95%. Le produit **33** est mis en réaction avec un large excès de dioxyde de manganèse pour conduire au composé **34** avec un rendement de 99%. Ce dernier réagit avec 1,1 équivalent de méthylure de triphénylphosphonium pour donner le produit **35** avec un rendement de 95%. La réaction du composé **35** avec du fluorure de tétrabutylammonium permet la formation du précurseur **36** avec un rendement de 95%.

Celui-ci réagit dans le dichlorométhane avec un excès de peroxyde de *tert*butyle, en présence de quantités catalytiques de (-)-diéthyltartrate et de tétraisopropoxyde de titane, de tamis moléculaire pour conduire au composé **37** qui possède un centre stéréogène de configuration *R* avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 96%. Le produit **37** est additionné à une suspension d'hydrure de sodium (1,15 équivalent) dans le THF. Après 20 minutes d'agitation à 0 °C, 1,1 équivalent de bromure de benzyle est ajouté ainsi qu'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium. Après traitement et purification, le composé **38** est obtenu avec un rendement de 94%. Ce dernier est transformé en composé **C** par simple action de 1,2 équivalent de tétrachlorure de titane dans le dichlorométhane à -94 °C. Après traitement, le composé **C** est obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère avec un rendement de 86%.

IV.2.a Proposer une synthèse de **B** à partir du 3-(3-méthoxyphényl)propanoate de méthyle et de tout autre réactif usuel.

IV.2.b Donner la structure du composé **32** en précisant sa stéréochimie et donner le mécanisme de sa formation.

IV.2.c Donner les structures des composés **33** et **34**. Justifier le choix du dioxyde de manganèse.

IV.2.d Donner les structures des composés **35** et **36**. Pourquoi est-il indispensable de réaliser cette dernière transformation ?

IV.2.e Donner la structure du composé **37** en précisant sa stéréochimie. Cette réaction est-elle diastéréosélective ou énantiosélective ? Quel est réactif responsable de l'induction asymétrique ?

IV.2.f Sachant que l'excès énantiomérique est de 96% et le rendement de 94%, donner le rendement réel en composé **37** dont le centre stéréogène est de configuration *R* et en composé **37** dont le centre stéréogène est de configuration *S*.

IV.2.g Proposer une méthode pour mesurer l'excès énantiomérique obtenu.

IV.2.h Quels réactifs aurait-il fallu utiliser lors de la transformation de **36** en **37** si l'on avait désiré obtenir l'énantiomère *S* majoritaire ? Quels auraient été le rendement et l'excès énantiomérique ?

IV.2.i Donner la structure du composé **38**. Quel est le rôle de l'iodure de tétrabutylammonium ?

IV.2.j Proposer un mécanisme pour la transformation de **38** en **C**. Donner la configuration absolue du carbone 4. Justifier la stéréochimie observée pour ce carbone. Représenter le composé **C** dans sa conformation la plus stable. Par quelle expérience RMN peut-on connaître les configurations relatives des centres stéréogènes ?

3) Synthèse de D.

Le composé **C** réagit avec le périodinane de Dess-Martin dans le dichlorométhane pour conduire au composé **39** avec un rendement de 92%. Ce dernier est alors additionné d'un large excès d'hydrazine et de potasse. Après 6 h de chauffage à 210 °C, le composé **40** est obtenu avec un rendement de 94%. Celui-ci réagit avec 1,1 équivalent de tétraoxyde d'osmium dans un mélange de *tert*butanol et d'eau. Après traitement, le brut réactionnel est mis en solution dans un mélange de dioxane et d'eau, puis additionné d'un excès de periodate de sodium. Le composé **41** est ainsi obtenu après purification avec un rendement de 90% sur ces deux étapes. Son spectre RMN du proton (400 MHz) dans le $CDCl_3$ présente entre 1 et 3

ppm divers massifs représentant au total 14 protons. Les signaux dont le déplacement chimique est supérieur sont donnés ci-dessous :

3,24	(d, *J*=9,4 Hz, 1H)	6,55	(d, *J*=2,7 Hz, 1H)
3,40	(d, *J*=9,4 Hz, 1H)	6,71	(dd, *J*=2,7 et 8,8 Hz, 1H)
3,76	(s, 3H)	7,10	(d, *J*=8,8 Hz, 1H)
4,42	(d, *J*=12,1 Hz, 1H)	7,30-7,38	(m, 5H)
4,47	(d, *J*=12,1 Hz, 1H)	9,80	(s, 1H)

IV.3.a Donner la structure du composé **39** et l'équation-bilan de la transformation de **C** en **39**.

IV.3.b Donner la structure du composé **40** et le mécanisme de sa formation.

IV.3.c Donner la structure du composé **41** et le mécanisme de sa formation.

IV.3.d Attribuer les signaux de RMN ^{1}H du composé **41**.

Le composé **41**, en solution dans du méthanol en présence d'acide acétique, de palladium adsorbé sur charbon (10%), est mis sous hydrogène pendant 3 h. Après traitement et purification, le composé **42** tétracyclique de formule brute $C_{19}H_{26}O_3$ est obtenu avec un rendement de 98%. Son spectre infra-rouge ne présente pas de bande large entre 3200 et 3600 cm^{-1}. La configuration absolue du centre stéréogène créé est *S*. À une solution du composé **42** dans un mélange THF-*tert*butanol et dans l'ammoniac liquide est ajouté du lithium métal. La solution devient bleue. Après 3 h d'agitation, et traitement de la réaction, l'intermédiaire **43** est obtenu. Aucun centre stéréogène n'est créé durant cette étape. L'intermédiaire **43** est agité ensuite dans un mélange de méthanol et d'acide chlorhydrique 6 molaire. Après traitement et purification, le composé **44** est obtenu sous la forme d'un seul régioisomère avec un rendement de 75% sur les deux étapes. Le spectre RMN proton de celui-ci présente un seul signal correspondant à un proton éthylénique. Une solution du composé **44** dans l'hexane est placé dans un réacteur en pyrex sous une lampe à mercure. Après dégazage, on fait buller du propa-1,2-diène dans la solution. Le composé **D** est obtenu avec un rendement de 72% sous la forme d'un seul isomère.

IV.3.e Donner la structure du composé **42** en précisant sa stéréochimie.

IV.3.f Donner la structure de l'intermédiaire **43** et l'équation-bilan de sa formation. Quel est le rôle du *tert*butanol ? De quel type de mécanisme s'agit-il ?

IV.3.g Donner la structure du composé **44**.

IV.3.h Pourquoi la transformation de **44** en **D** doit-elle être réalisée sous irradiation ? Pourquoi doit-on dégazer la solution ?

4) Obtention de la néotriptérifordine.

L'intermédiaire **D** est transformé en 3 étapes en intermédiaire **E** avec un rendement global de 62%. Ce composé **E** réagit alors successivement avec un équivalent d'hydrure de sodium, puis avec un excès de disulfure de carbone, puis avec un excès d'iodure de méthyle. Le composé **45** de formule brute $C_{23}H_{34}O_3S_2$ est alors obtenu avec un rendement de 92%. Le xanthate **45** est alors mis en réaction avec de l'hydrure de tributylétain (1,05 équivalents) et une quantité catalytique d'AIBN. Après 10 minutes de chauffage au reflux du toluène, le solvant est évaporé et le produit purifié par chromatographie pour conduire au composé **46** pentacyclique avec un rendement de 95% sous la forme d'un seul stéréoisomère. Ce dernier est mis en solution dans du dichlorométhane en milieu basique (2,5 équivalents d'hydrogénocarbonate de sodium) et additionné d'acide *méta*chloroperbenzoïque (2,1 équivalents) pour conduire au composé **47** avec un rendement de 85%. La configuration absolue du centre stéréogène nouvellement créé est *R*. L'action d'un excès de tétrahydruroaluminate de lithium conduit au composé **48** sous la forme d'un seul régioisomère avec un rendement de 94%. Enfin, la néotriptérifordine est obtenue en deux étapes avec un rendement global de 80% : il y a tout d'abord hydrolyse en milieu acide du composé **48** pour former l'intermédiaire **49**, puis action du periodinane de Dess-Martin. Toutes les analyses obtenues pour le composé synthétique correspondent à celles du produit naturel. La structure précédemment proposée était un épimère de la néotriptérifordine en C-16.

IV.4.a Donner la structure du composé **45**. Pour quelle raison ne doit-on mettre qu'un seul équivalent d'hydrure de sodium ?

IV.4.b Donner la structure du composé **46** en précisant sa stéréochimie et donner le mécanisme de sa formation. Proposer une explication pour la stéréosélectivité et la régiosélectivité observées.

IV.4.c Donner la structure du composé **47** en précisant sa stéréochimie. Pour quelle raison se place-t-on en milieu basique ? Justifier la stéréosélectivité observée.

IV.4.d Donner la structure du composé **48**. Justifier la régiosélectivité observée.

IV.4.e Donner la structure de l'intermédiaire **49**.

IV.4.f Donner la structure de l'épimère de la néotriptérifordine en C-16.

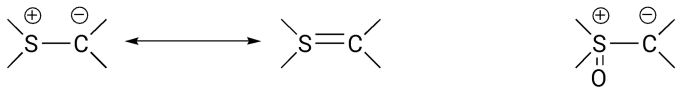
IV.4.g Connaissant la stéréosélectivité de la transformation de **46** en **47**, proposer une synthèse de cet épimère à partir du composé **46**.

IV.4.h Calculer le rendement global de cette synthèse.

DEUXIÈME PARTIE

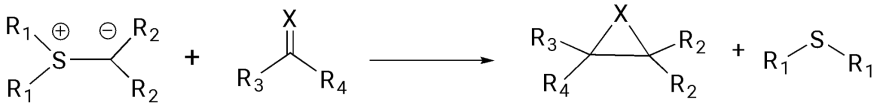
Les ylures de sulfonium :
méthodologie et applications en synthèse organique

Les ylures de sulfonium sont des espèces zwitterioniques dans lesquelles un carbone anionique est lié à un atome de soufre chargé positivement (**1**). Cette classe de composés comprend également la forme oxydée de (**1**), les ylures de sulfoxonium (**2**).



1 **2**

En accord avec leur caractère carbanionique, les ylures de sulfonium agissent comme des nucléophiles. Ils peuvent s'additionner sur des doubles liaisons polarisées pour conduire à la formation de cycles à trois chaînons.

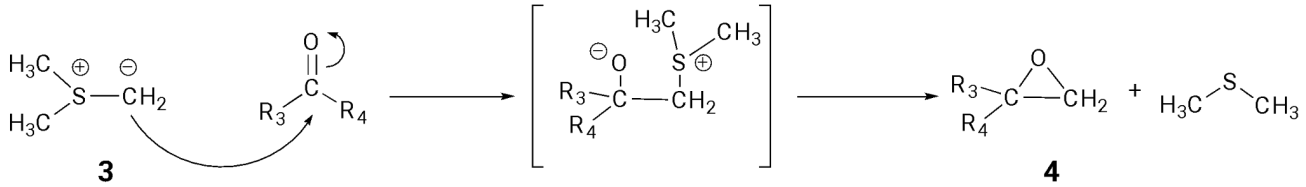


1 X = O, N, S

I Étude de la réactivité ; aspects mécanistiques.

1) Les ylures de sulfonium.

Parmi ces réactifs, un des plus utilisés pour effectuer des additions de méthylène sur un aldéhyde ou une cétone, est le méthylure de diméthylsulfonium (**3**) ; la réaction se fait par attaque de l'ylure sur le carbonyle pour conduire à la formation d'une bétaïne, qui évolue vers la formation d'un époxyde avec expulsion du diméthylsulfure. Elle permet de passer en une étape d'un dérivé carbonylé à l'oxirane correspondant.



I.1.a Donner la définition précise d'un ylure ; proposer un autre exemple d'ylure utilisé en synthèse organique.

I.1.b Écrire les formes limites du méthylure de diméthylsulfonium.

I.1.c Proposer une voie de synthèse générale des ylures de sulfonium à partir d'un dialkylsulfure.

I.1.d Le méthylure de diméthylsulfonium (**3**) se décompose rapidement à température ambiante avec dégagement d'éthylène ; proposer un mécanisme pour cette décomposition.

I.1.e Proposer une autre voie de synthèse d'oxirane de type **4** à partir d'un dérivé carbonylé ; quel est l'avantage de l'utilisation d'un ylure de sulfonium ?

2) Étude comparative de la réactivité des ylures de sulfonium et des ylures de sulfoxonium.

Tout comme les ylures de sulfonium (**1**), les ylures de sulfoxonium (**2**) présentent un caractère nucléophile. Cependant ce caractère est moins prononcé et le comportement de ces deux réactifs diffère suivant le substrat. Ainsi en réaction avec une cétone α,β insaturée, un ylure de sulfonium de type **1** conduira à la formation d'un oxirane tandis qu'un ylure de sulfoxonium de type **2** donnera un cyclopropane.

I.2.a Écrire les formes limites du méthylure de diméthylsulfoxonium (**5**).

I.2.b Proposer une voie de synthèse du méthylure de diméthylsulfoxonium (**5**) à partir du diméthylsulfure.

I.2.c Donner la structure du composé issu de la réaction du méthylure de diméthylsulfonium (**3**) avec la cyclohex-2-ènone ; écrire le mécanisme de la réaction.

I.2.d Donner la structure du composé issu de la réaction du méthylure de diméthylsulfoxonium (**5**) avec la cyclohex-2-ènone ; écrire le mécanisme de la réaction.

I.2.e Expliquer la différence de réactivité vis-à-vis d'une cétone α,β insaturée, entre les nucléophiles de type **1** et les nucléophiles de type **2**.

Cette différence de réactivité se manifeste également par une stéréochimie d'attaque différente sur les cétones à conformation figée. La réaction entre la 4-*tert*butylcyclohexanone et le méthylure de diméthylsulfonium (**3**) conduit à l'époxyde **6a** de stéréochimie *trans*, tandis que la réaction entre la 4-*tert*butylcyclohexanone et le méthylure de diméthylsulfoxonium (**5**) conduit à l'époxyde **6b** de stéréochimie *cis*.

I.2.f Donner les structures des époxydes **6a** et **6b** en perspective dans leur conformation la plus stable.

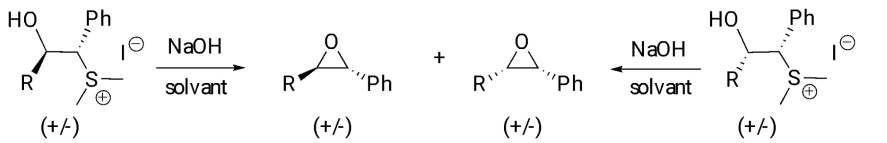
I.2.g Expliquer la différence de stéréosélectivité observée lors de l'attaque de **3** et de **5** sur la 4-*tert*butylcyclohexanone.

3) Stéréochimie de la réaction des ylures de sulfonium sur les aldéhydes.

Il a été observé expérimentalement que, lors de l'attaque d'un ylure de sulfonium sur un aldéhyde aromatique, l'époxyde obtenu est très majoritairement de stéréochimie relative *trans*, tandis que lors de l'attaque sur un aldéhyde aliphatique l'époxyde obtenu est majoritairement de stéréochimie relative *cis*.

Afin de comprendre l'origine de cette diastéréosélectivité dépendante du substrat, une meilleure compréhension du mécanisme est nécessaire, et plus particulièrement, la nature du contrôle de la réaction, thermodynamique ou cinétique, reste à déterminer.

Les études de formation d'époxydes ont été menées sur divers sels de sulfonium dans le dichlorométhane.



Réaction étudiée: à une solution du sel de sulfonium désiré (0,25 mmol) dans 5 mL de dichlorométhane, est ajouté 0,5 mL d'une solution aqueuse de soude à 50%. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante ; après traitement et évaporation du solvant, le brut réactionnel est analysé par spectroscopie RMN du proton pour déterminer les pourcentages des époxydes.

Les résultats sont présentés dans le tableau 1 :

entrée	sel de sulfonium	produits
1	**7a**	100 : 0 (**9a** : **10a**)
2	**8a**	42 : 58 (**9a** : **10a**)
3	**7b**	100 : 0 (**9b** : **10b**)
4	**8b**	15 : 85 (**9b** : **10b**)

Tableau 1 : fermeture de cycle des sels de sulfonium dans le dichlorométhane (DCM).

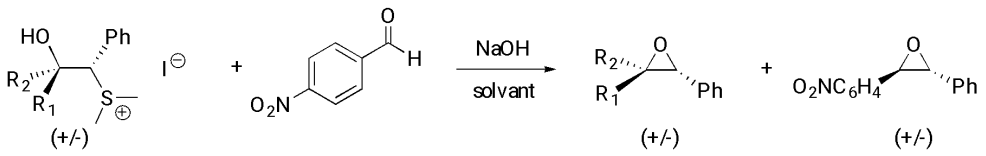
I.3.a Analyser les résultats du tableau. Quelles premières conclusions peut-on en tirer ?

I.3.b Quels sont les hydrogènes acides des sels de sulfonium (**7/8**)**a** et (**7/8**)**b** ?

I.3.c Quelles réactions permettent d'expliquer les résultats du tableau ?

Afin d'affiner ces premiers résultats, des études de réactivité croisée ont été menées. Le but de ces expériences est de générer la bétaïne en présence d'un substrat très réactif : le *p*-nitrobenzaldéhyde. Des études préalables ont été menées afin de vérifier la très grande réactivité du *p*-nitrobenzaldéhyde.

La réactivité du sulfonium dérivé de la cyclohexanone, le sulfonium **11**, a également été étudiée.



(+/-) (+/-) (+/-)

7a R_1=Ph, R_2=H
8a R_1=H, R_2=Ph
7b R_1=Cyclohexyl, R_2=H
8b R_1=H, R_2=Cyclohexyl
11 R_1=R_2= -$(CH_2)_5$-

9a R_1=Ph, R_2=H
10a R_1=H, R_2=Ph
9b R_1=Cyclohexyl, R_2=H
10b R_1=H, R_2=Cyclohexyl
12 R_1=R_2= -$(CH_2)_5$-

13

Réaction croisée : à une solution du sel de sulfonium désiré (0,51 mmol) et de *p*-nitrobenzaldéhyde (231 mg, 1,53 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL), est ajouté 0,8 mL d'une solution aqueuse de soude à 50%. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante ; après traitement et évaporation du solvant, le brut réactionnel est analysé par spectroscopie RMN du proton pour déterminer les pourcentages des époxydes.
Les résultats sont présentés dans le tableau 2 :

entrée	sel de sulfonium	produits
1	**7a**	100 : 0 : 0 (**9a** : **10a** : **13**)
2	**8a**	0 : 22 : 78 (**9a** : **10a** : **13**)
3	**7b**	100 :0 : 0 (**9b** : **10b** : **13**)
4	**7b+8b** (1 : 1)	50 :40 : 10 (**9b** : **10b** : **13**)
5	**8b**	0 :80 : 20 (**9b** : **10b** : **13**)
6	**11**	100 : 0 (**12** : **13**)

Tableau 2 : réactions croisées de fermeture de cycle des sels de sulfonium en présence de *p*-nitrobenzaldéhyde dans le dichlorométhane (DCM).

I.3.d Justifier l'utilisation du *p*-nitrobenzaldéhyde dans l'étude de réactivité croisée.

I.3.e Quelle information supplémentaire apportent ces résultats expérimentaux ?

I.3.f Que peut-on en conclure sur le contrôle cinétique *versus* thermodynamique de la réaction de formation des bétaïnes?

I.3.g Représenter les bétaïnes correspondant aux composés **9a** et **10a** en projection de Newman.

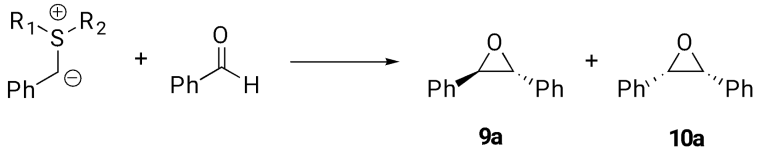
II Étude de la réactivité ; applications à la catalyse asymétrique.

La réaction d'addition d'un ylure dérivé du soufre sur un composé carbonylé permet l'obtention d'un époxyde en une étape à partir du composé carbonylé. Afin d'avoir une méthode compétitive par rapport aux autres méthodes d'époxydation, des travaux ont été menés afin de rendre le processus catalytique et asymétrique.

Pour rendre le processus catalytique par rapport au dérivé soufré, le sulfure doit être reconverti en ylure dans des conditions faciles à mettre en œuvre ; ceci est particulièrement important dans le cas de dérivés soufrés énantiomériquement purs. Deux méthodes existent pour effectuer la transformation d'un sulfure en ylure : l'alkylation par un électrophile suivie de la déprotonation du sel de sulfonium correspondant, ou la réaction avec un composé diazo en présence d'un catalyseur métallique.

1) Alkylation par un électrophile suivi d'une déprotonation.

Les premiers travaux ont été effectués en 1989 par l'équipe de Furukawa. Sur une réaction modèle, le benzaldéhyde est mis en présence de 0,5 équivalent d'un sulfure dérivé du camphre, de bromure de benzyle et de potasse, dans des conditions de transfert de phase ; les résultats expérimentaux conduisent à des excès énantiomériques d'environ 40% et des rendements excellents de 90 à 100% pour l'oxirane *trans*.



9a **10a**

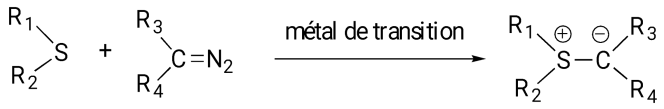
II.1.a Expliquer le principe de la catalyse par transfert de phase sous forme d'un schéma.

II.1.b Donner le cycle catalytique de la réaction sur le benzaldéhyde en présence de bromure de benzyle ; le sulfure sera schématisé par R_1-S-R_2.

2) Utilisation de métal-carbène.

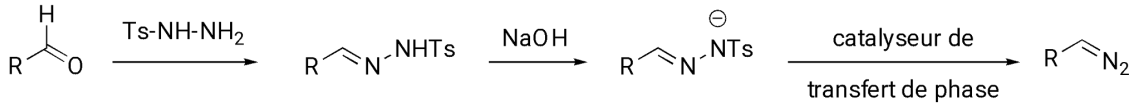
Une méthode alternative pour générer les ylures de sulfonium est la réaction entre un sulfure et un composé diazo en présence d'un catalyseur métallique. En présence du métal, le composé diazo se décompose pour conduire à la formation d'un métal-carbène qui, par

réaction avec le sulfure, donne l'ylure de sulfonium. Le sulfure peut être utilisé en quantité catalytique jusqu'à 0,2 équivalent et le métal jusqu'à 0,01 équivalent.



L'avantage principal de cette méthode est que la réaction s'effectue en conditions neutres et il est ainsi possible d'utiliser des substrats sensibles aux conditions basiques. Cependant, cette méthode nécessite la synthèse et la manipulation de composés diazo connus pour être potentiellement explosifs. Afin de pallier ce problème, une méthode de génération *in situ* de ces composés a été mise au point.

Les composés diazo peuvent être générés à partir des tosylhydrazones correspondantes selon plusieurs protocoles : la photolyse, la pyrolyse sous vide ou la thermolyse. Aucun de ces protocoles n'étant compatible avec la réaction d'époxydation étudiée, une nouvelle méthode de génération des composés diazo a été mise au point par simple agitation à température ambiante d'une suspension d'un sel d'hydrazone en présence d'un catalyseur de transfert de phase.



Ts = *p*-toluènesulfonyl

II.2.a Quel type de substrat pourrait être sensible aux conditions basiques de la méthode par catalyse par transfert de phase ?

II.2.b Écrire une structure de Lewis d'un diazoalcane R-CH=N_2.

II.2.c Donner la définition d'un carbène et sa réactivité.

II.2.d Dessiner le cycle catalytique de la réaction d'époxydation avec un aldéhyde R_1-CHO, un dérivé diazo R_3-CHN_2, un sulfure $(R_2)_2S$ en quantité catalytique et en présence d'un métal M en quantité catalytique.

Lors de cette réaction, l'apparition de produits secondaires a été observée, notamment la formation de stilbène (Ph-CH=CH-Ph) lorsque le composé diazo de départ est le phényldiazométhane.

II.2.e Expliquer la formation du stilbène.

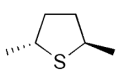
II.2.f Quelle précaution faut-il observer dans le protocole expérimental pour éviter la formation de ce produit secondaire ?

3) Application à la catalyse asymétrique.

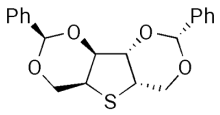
L'élaboration de sulfures chiraux utilisables pour la réaction d'addition d'ylures de sulfonium sur des aldéhydes a fait l'objet de nombreux travaux ; les meilleurs résultats ont été obtenus soit à partir de sulfures de symétrie C_2, soit à partir de sulfures à conformation contrainte.

La réaction modèle étudiée est la formation d'oxyde de stilbène à partir de benzaldéhyde.

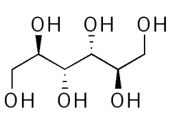
Dans des conditions de transfert de phase, sur cette réaction modèle, les meilleurs résultats ont été obtenus par une équipe française et une équipe anglaise qui ont chacune utilisé un sulfure de symétrie C_2, le (+)-(2*R*,5*R*)-diméthylthiolane (**14**) et le (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-di-O-(*R*)-benzylidène-3,4-bis-hydroxy-2,5-bis-hydroxymethylthiolane (**15**) respectivement.



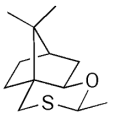
14



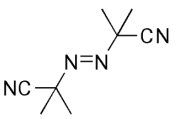
15



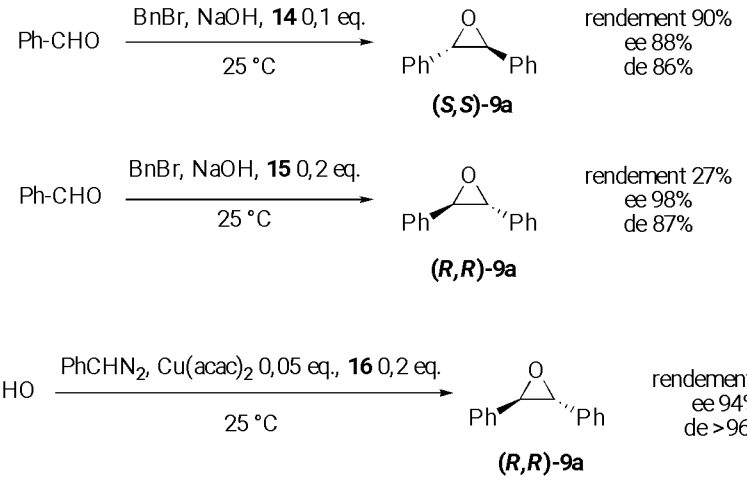
D-mannitol



16



AIBN



Le composé **15** a été synthétisé à partir du D-mannitol, un composé issu du fond chiral. Dans une première étape, le D-mannitol est solubilisé dans du diméthylformamide (DMF) en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. Deux équivalents de benzaldéhyde sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante pendant 120 h. Après traitement de la réaction et purification par chromatographie, le composé bicyclique **17**, de formule brute $C_{20}H_{22}O_6$, est obtenu avec un rendement de 86%. Le composé **17** est ensuite solubilisé dans du tétrahydrofurane (THF) anhydre sous atmosphère d'argon, en présence de deux équivalents du disulfure de carbone et de deux équivalents d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est refroidi à 0 °C et deux équivalents d'hydrure de sodium sont ajoutés par petites portions. Le milieu réactionnel est agité 19 h à température ambiante, pour conduire, après traitement de la réaction et purification par chromatographie, au composé **18** de formule brute $C_{24}H_{26}O_6S_4$ avec un rendement de 90%. Chauffé à 80 °C dans le toluène pendant 16 h, en présence d'un équivalent d'hydrure de tributylétain et d'une quantité catalytique de 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) (AIBN), le composé **18** conduit au composé **15** avec un rendement de 78%.

II.3.a Représenter le D-mannitol en projection de Fischer. Quelle est la signification du préfixe D ?

II.3.b Donner la définition d'un axe de symétrie C_2.

II.3.c Proposer une voie de synthèse du composé **14** à partir du 2,5-hexanediol dont les centres stéréogènes possèdent la configuration absolue adéquate.

II.3.d Donner la structure du composé **17**.

II.3.e Donner la structure du composé **18** et le mécanisme de sa formation.

II.3.f Donner le mécanisme du passage du composé **18** au composé **15**.

II.3.g Quelle est l'origine de la diastéréosélectivité lors des réactions d'époxydation catalysées par un sulfure de symétrie C_2 ?

Un des meilleurs résultats obtenus à ce jour l'a été en utilisant comme sulfure chiral un dérivé du camphre, le composé **16**. Dans des conditions de formation d'un intermédiaire métal-carbène *in situ*, une excellente énantiosélectivité et une excellente diastéréosélectivité ont été observées, 94% et >96% respectivement.

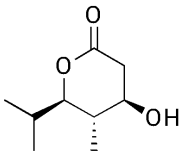
II.3.h Dessiner les deux ylures possibles obtenus à partir du composé **16**. Peut-on prévoir une différence de stabilité entre ces deux composés ? Si oui, quel est le composé formé préférentiellement ?

II.3.i Quelle est l'origine de la diastéréosélectivité lors des réactions d'époxydation catalysées par un sulfure à conformation contrainte ?

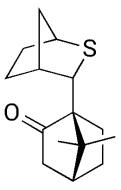
II.3.j Dessiner l'état de transition conduisant au stéréoisomère **(*R,R*)-9a**.

III Applications à la synthèse asymétrique.

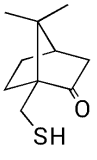
La (+)-prélactone B est une δ-lactone chirale isolée de *Streptomyces griseus* en 1993 ; c'est un métabolite dans la synthèse d'antibiotiques comme le discodermolide. L'étape clé dans la synthèse de cette lactone est la création de deux centres stéréogènes en une seule étape par époxydation à partir d'un aldéhyde achiral.



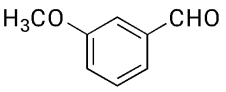
(+)-prélactone B



19



20



m-anisaldéhyde

1) Synthèse du (1*R*)-7,7'-diméthyl-1-[(3*S*)-2-thiabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]bicyclo[2.2.1]heptan-2-one (19).

La première partie de cette synthèse a été l'élaboration d'un sulfure asymétrique permettant une excellente énantio et diastéréosélectivité lors de la réaction d'époxydation. Pour cela, un nouveau sulfure à conformation contrainte a été synthétisé à partir d'un dérivé du camphre, la thiocétone **20**.

À une solution de thiocétone **20** (2 g, 10,9 mmol) et de 2-chloro-1-phényléthanone (2,5 g, 16,3 mmol) dans 15 mL de tétrahydrofurane (THF) sec sous atmosphère de diazote à température ambiante, est ajouté du carbonate de potassium (7,6 g, 54,3 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 h, filtré et le précipité est lavé avec de l'acétate d'éthyle. Après évaporation du filtrat, le brut réactionnel obtenu est purifié par chromatographie pour donner le composé **21** avec un rendement de 82%. Une solution de composé **21** (1,1 g, 3,6 mmol) et de cyclopentadiène fraîchement distillé (4 mL, 58 mmol) dans le dichlorométhane sec (22 mL) est soigneusement dégazée. La solution est placée dans un bain froid puis soumise à une photolyse à l'aide d'une lampe à UV, à 20 °C et sous atmosphère d'argon pendant 6 h, permettant la formation *in situ* du thioaldéhyde **22**. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie pour conduire au composé **23** obtenu sous forme d'un mélange 20 : 1 de diastéréoisomères, le produit désiré est obtenu par recristallisation dans le méthanol avec un rendement de 78%. Une suspension de cycloadduit **23** (0,54 g, 2,2 mmol) et de palladium adsorbé sur charbon (10%) (1g) dans 100 mL d'éthanol absolu est agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le méthanol pour conduire au sulfure chiral **19** avec un rendement de 84%.

III.1.a Donner la structure du composé **21** et l'équation bilan de sa formation. Quel est le précipité formé ?

III.1.b Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel **22** formé par irradiation du composé **21**.

III.1.c Pourquoi utilise-t-on du cyclopentadiène fraîchement distillé ?

III.1.d Donner la structure du stéréoisomère majoritaire **23** et le mécanisme de sa formation.

III.1.e Dessiner l'état de transition de la réaction de formation du stéréoisomère majoritaire; à quelle approche correspond-il ? À quelle approche correspond le stéréoisomère minoritaire ?

2) Synthèse de la (+)-prélactone B.

Une solution de sulfure chiral **19** (125 mg, 0,5 mmol), de dimère de diacétate de rhodium (9 mg, 0,02 mmol), de chlorure de benzyltriéthylammonium, de 2-méthylpropanal (180 µL, 2 mmol) dans 6 mL d'acétonitrile sec est placée sous atmosphère de diazote à température ambiante. Le sel de sodium du *m*-anisaldéhydetosylhydrazone (667 mg, 2 mmol) est ajouté et la réaction est agitée vigoureusement à température ambiante pendant 10 minutes puis à 40 °C pendant 36 h. À t = 12 h et à t = 24 h, la même quantité de sel de sodium de *m*-anisaldéhydetosylhydrazone est ajoutée. Après traitement et évaporation du solvant, le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite pour conduire à l'époxyde **24** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères *trans/cis* 9/1 avec un rendement de 50%. Le stéréoisomère *trans* majoritaire est obtenu avec un excès énantiomérique de 95%. L'analyse du mélange de diastéréoisomères en spectroscopie en RMN ^{1}H a permis d'obtenir les données suivantes :

(RMN ^{1}H, $CDCl_3$, 400 MHz)

Diastéréoisomère **24a** :	Diastéréoisomère **24b** :
1,01 (3H, d, *J*=6,8 Hz)	0,70 (3H, d, *J*=6,7 Hz)
1,08 (3H, d, *J*=6,8 Hz)	1,08 (3H, d, *J*=6,8 Hz)
1,66 (1H,m)	1,24 (1H,m)
2,72 (1H, dd, *J*=2,1 ; 6,8 Hz)	2,83 (1H, dd, *J*=4,4 ; 9,2 Hz)
3,63 (1H, d, *J*=2,1 Hz)	3,79 (3H, s)
3,78 (3H, s)	4,06 (1H, d, *J*=4,4 Hz)
6,76-6,92 (3H,m)	6,76-6,92 (3H,m)
7,23 (1H, m)	7,23 (1H, m)

III.2.a Donner la structure des diastéréoisomères **24a** et **24b**.

III.2.b Sachant que pour un époxyde, ${}^3J_{cis} > {}^3J_{trans}$, attribuer les signaux de RMN^{1}H ; qui de **24a** ou de **24b** est le stéréoisomère majoritaire ?

*Dans la suite du problème, seul le stéréoisomère **24** majoritaire de configuration (R,R) sera pris en compte.*

À une suspension de cyanure de cuivre (1,73 mmol) dans du diéthyléther sec (20 mL) à 0 °C, est ajoutée rapidement une solution de méthyllithium dans le diéthyléther (1,6 M, 1,08 mL). Après agitation 20 minutes à 0 °C, la solution est refroidie à –78 °C. Une solution de composé **24** dans du diéthyléther sec (322 mg, 1,73 mmol, 5 mL) est ajoutée, suivie par l'addition d'éthérate de trifluoroborane (220 µL, 1,73 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 6 h en laissant la température remonter jusqu'à température ambiante, puis après traitement de la réaction et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie pour conduire au seul régioisomère **25** avec un rendement de 64%.

III.2.c Représentez le composé **24** de configuration (*R,R*) en représentation de Cram.

III.2.d Quel est le réactif formé lors de l'addition d'une solution de méthyllithium sur la suspension de cyanure de cuivre ?

III.2.e Donner la structure du composé **25** et le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle de l'éthérate de trifluoroborane ?

De l'ammoniac préalablement séché sur sodium est transféré dans un ballon contenant du lithium (53 mg, 7,5 mmol). Une solution de composé **25** dans du THF (314 mg, 1,5 mmol, 2 mL) est ajoutée à la solution bleue ainsi formée, suivie d'isopropanol (250 µL, 3 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 h. Après refroidissement et traitement de la réaction, le brut réactionel est purifié par chromatographie pour conduire au composé **26** avec un rendement de 84%.

III.2.f À quoi est due la couleur bleue de la solution de lithium dans l'ammoniac ?

III.2.g Donner la structure du composé **26** et le mécanisme de la réaction ; justifier la régiochimie de la réaction.

Le composé **26** (210 mg, 1 mmol) est mis en solution dans un mélange de dichlorométhane (10 mL), de méthanol (2 mL) et de pyridine (100 µL) puis la solution est refroidie à –78 °C. De l'ozone est bullée dans la solution jusqu'à saturation (persistance de la couleur bleue) puis la solution est dégazée par bullage de dioxygène avant d'être traitée par de la triphénylphosphine (785 mg, 3 mmol). Le milieu réactionnel est agité une heure à température ambiante avant évaporation du solvant et purification du résidu par chromatographie. Le composé **27** est obtenu avec un rendement de 68% ; il présente trois signaux d'absorption intenses en IR à 3334, 1747 et 1713 cm^{-1}. Une solution d'acide acétique (1 mL) est additionnée à une suspension de triacétatehydruroborate de sodium (410 mg, 1,9 mmol) dans le THF (3 mL) à –78 °C sous atmosphère d'argon. Après agitation 10 minutes à –78 °C, une solution de composé **27** (130 mg, 0,64 mmol) dans le THF (2 mL) est additionnée. Le milieu réactionnel est agité trois heures à –78 °C puis la température est remontée à température ambiante. Après traitement du milieu réactionnel, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie pour conduire à la (+)-prélactone B avec un rendement de 66%.

III.2.h Donner la structure du composé **27** et le mécanisme de sa formation.

III.2.i Attribuer les signaux d'absorption infra-rouge.

III.2.j Donner le mécanisme du passage du composé **27** à la (+)-prélactone B en précisant la stéréochimie. Quelle est la structure du composé intermédiaire non isolé ?

III.2.k Déterminer la configuration absolue des atomes de carbones asymétriques de la (+)-prélactone B.

III.2.l Calculer le rendement global de la synthèse à partir du composé **20**.