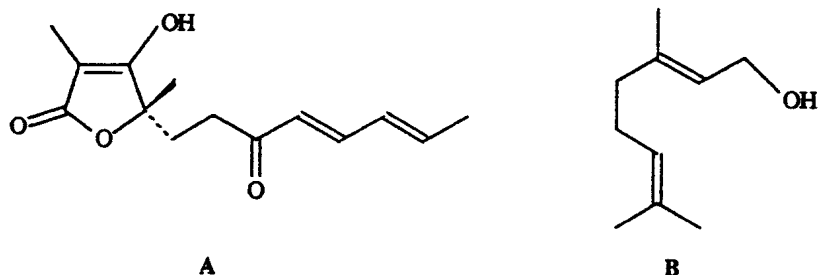


Le vertinolide **A** est une mycotoxine, isolée en 1982 par Dreiding à partir du *verticillium intertextum*, qui a fait l'objet d'une synthèse à partir du géraniol **B** par Ganem (J. Org. Chem. **1983**, *48*, 3761-3764).



I. Synthèse du géraniol

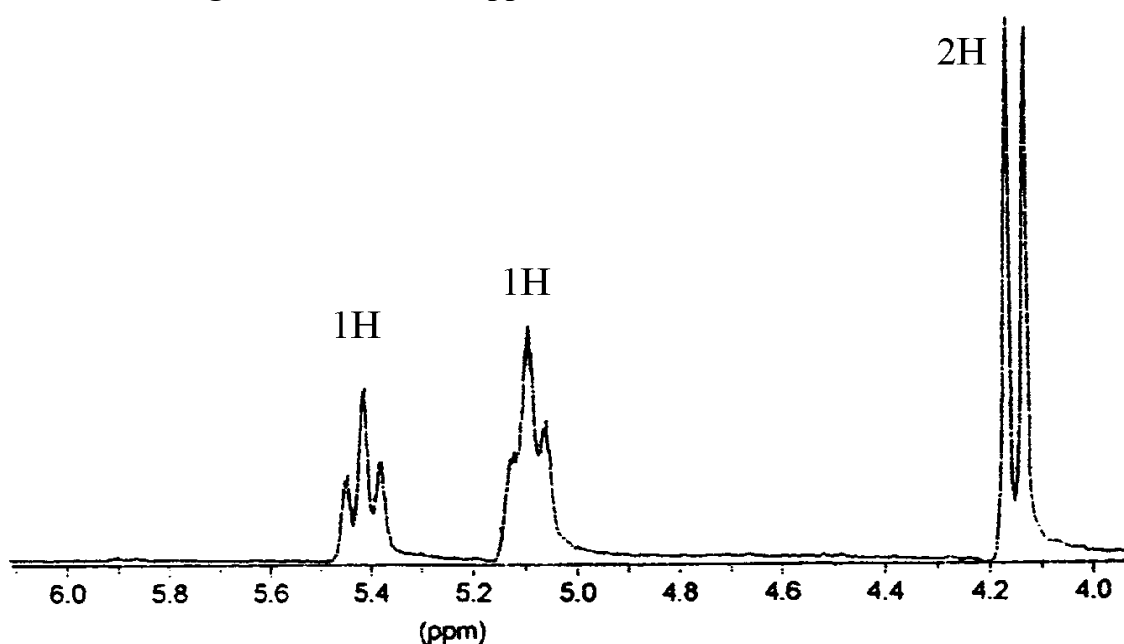
Une des multiples synthèses du géraniol **B** (Linstrumelle - 1977) part du 1-chloro-3-méthyl-but-2-ène **C** : le magnésien de **C** réagit avec un composé **D** (comportant un OH non protégé) selon une réaction de type Würtz.

1. Donner la structure de **D**.
2. Rappeler le protocole expérimental à suivre pour la préparation de l'organomagnésien.
3. Le composé **D** comporte une fonction alcool.
Quelle réaction secondaire se produit alors avec le magnésien ? Quelle conséquence faut-il en tirer pour réussir la synthèse de **B** ?
4. Décrire les opérations pratiques qui permettent d'isoler le géraniol du milieu réactionnel puis de le purifier. Le géraniol est un liquide qui bout à 230 °C sous pression atmosphérique.
5. Combien de stéréoisomères présente le composé **B** ?

Quelle est la stéréochimie du composé **B** représenté ci-dessus ?

6. Le spectre RMN ^1H du géraniol, enregistré dans CDCl_3 sur un appareil de 200 MHz, présente trois signaux caractéristiques dans la région 4 à 5,5 ppm (voir figure ci-dessous). Attribuer ces signaux à l'aide de la table figurant en annexe. Quelle est la multiplicité attendue pour chacun des signaux ? Le spectre est-il en accord avec votre interprétation ? Justifier.

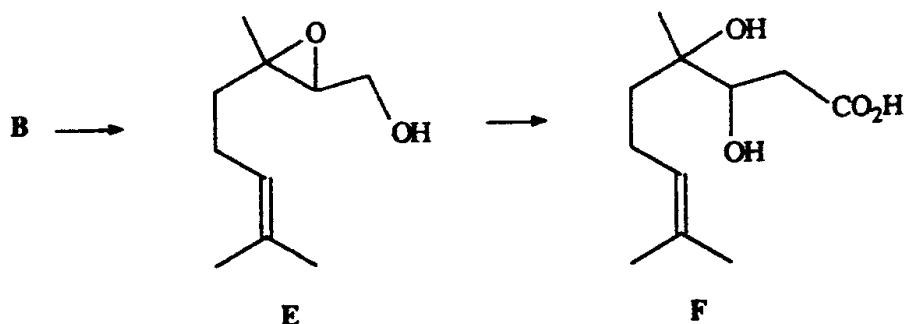
spectre RMN du géraniol entre 4 et 6 ppm



7. L'écart des pics du signal centré à 4,14 ppm est de 0,037 ppm. En déduire la constante de couplage observée.

II. Synthèse de l'acide 3,4-dihydroxy-4,8-diméthylnon-7-énoïque

Le géraniol subit ensuite les transformations suivantes :



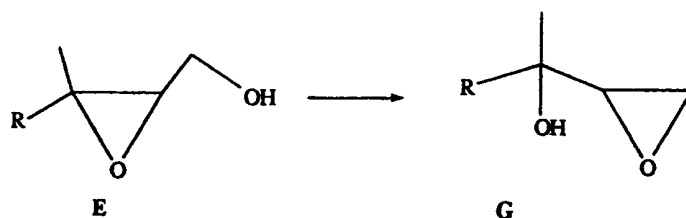
8. Quelle est la réaction qui permet de préparer le composé **E** à partir du géraniol ?

A quelle classe appartient ce composé **E** ?

9. Proposer un réactif permettant d'effectuer le type de réaction précédente.

10. La synthèse de **E** a pu être réalisée de manière à contrôler la stéréochimie des carbones asymétriques créés (méthode dite de Sharpless : seule la double liaison qui possède un OH allylique réagit). Représenter selon un modèle de type Cram le composé **E** de configuration 2S, 3S. On justifiera l'ordre de priorité retenu.

L'acide **F** est obtenu par réaction du composé **E** avec du cyanure de sodium en large excès dans un milieu éthanol - eau (25 - 75 v/v) porté à reflux pendant 5 h. L'obtention de **F** met en jeu plusieurs étapes successives qui se produisent "dans le même pot". La première étape du processus est une réaction d'isomérisation de **E** en **G** :



11. Cette isomérisation, décrite par Payne en 1962, se produit en milieu alcalin. Est-ce le cas pour la réaction effectuée ? Justifier en sachant que pK_a de HCN = 9,3.

12. Proposer un mécanisme d'isomérisation mettant en jeu la base conjuguée de **E**.

13. Si l'on part d'un composé **E** de configuration 2S,3S quelle sera la configuration des carbones asymétriques du composé **G** ?

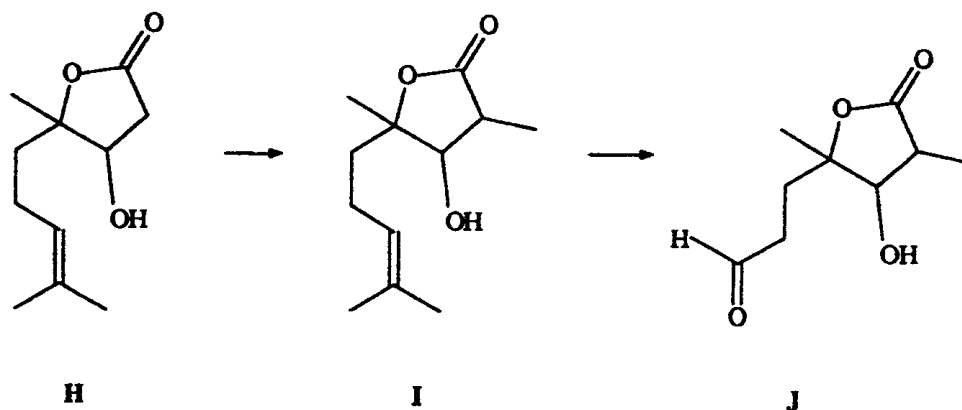
14. La formation de l'acide **F** à partir de **G** s'effectue en 2 étapes avant acidification du milieu. Lesquelles ?

15. Donner le mécanisme des 2 étapes précédentes.

16. Représenter l'acide **F** obtenu selon Cram.

III. Obtention du vertinolide

L'acide **F** est ensuite cyclisé sous forme de butyrolactone **H** par chauffage dans le benzène en présence d'acide paratoluènesulfonique (acide fort). La lactone subit alors les transformations suivantes :



17. Nommer (sans donner le mécanisme) la réaction qui permet d'obtenir la lactone **H** à partir de **F** ? Quel rôle joue l'acide lors de cette réaction ?
18. Quel autre produit pourrait-on obtenir selon le même type de réaction ? Comment justifier l'obtention de **H** ?
19. Quel est le nom de la réaction mise en oeuvre pour former **I** à partir de **H** ? Comment réalise-t-on cette transformation dans le cas d'une cétone (préciser les réactifs et le solvant) ?
20. Proposer une méthode de synthèse de l'aldéhyde **J** à partir de **I**.
21. Le spectre IR de **J** présente en particulier 3 bandes d'absorption à 3425, 1764 et 1724 cm^{-1} . A quels types de liaisons attribuez vous ces absorptions ? (voir table ci-dessous)
22. En examinant les chaînes carbonées latérales du vertinolide et de l'aldéhyde **J** proposer une méthodologie permettant cet allongement de chaîne.

Annexe 1 : déplacements chimiques caractéristiques
(les atomes concernés figurent en gras)

types d'atomes d'hydrogène	domaine de déplacement chimique (ppm)
R-CH₃	0,8 - 1,0
R-CH₂-R'	1,2 - 1,4
R₃CH	1,4 - 1,7
R₂C=CR'CH₃	1,6 - 1,9
R-CH₂-OH	3,3 - 4,2
R-CH₂-OH	1,0 - 5,0
R₂C=CHR'	5,0 - 5,7

Annexe 2 : fréquences d'absorption infrarouge
(composés non aromatiques, non conjugués et non cycliques)

liaison	type de composé	fréquence (cm^{-1})
C-H	alcane	2850 - 2960
=C-H	alcène	3010 - 3100
C-C	alcane	600 - 1500
C=C	alcène	1620 - 1680
C-O	alcools, éthers, esters..	1000 - 1300
C=O	aldéhydes	1720 - 1740
C=O	cétones	1705 - 1725
C=O	esters	1735 - 1750
O-H	alcools	3200 - 3600