X-ESPCI-ENS PC 2013 – proposition de corrigé

Seconde partie : le ripperténol

Rédigé par Simon Hadrot – Lycée Blaise Pascal (Clermont-Ferrand)
Relu par Jean-Yves Magna – Lycée Blaise Pascal (Orsay)

V. Étude de la synthèse du ripperténol

33. La molécule de ripperténol possède sept atomes de carbone asymétriques : $C1$, $C3$, $C4$, $C7$, $C8$, $C11$ et $C12$ (Figure 1). Elle possède également une double-liaison entre $C15$ et $C16$ (dont on ne peut pas raisonnablement imaginer l'isomérisation car elle est située au cœur du squelette polycyclique, notamment dans deux cycles de trop petite taille : 6 et 7 chaînons respectivement).

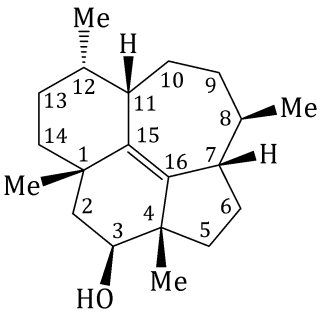


Figure 1

34. L'application des règles séquentielles de Cahn, Ingold et Prelog conduit aux ordres de priorité ci-dessous (Figure 2). Pour le carbone 3, le groupe le moins prioritaire étant placé en arrière du plan de la feuille, le stéréodescripteur est S ; pour le carbone 12, le groupe le moins prioritaire étant placé en avant du plan de la feuille, le stéréodescripteur est S.

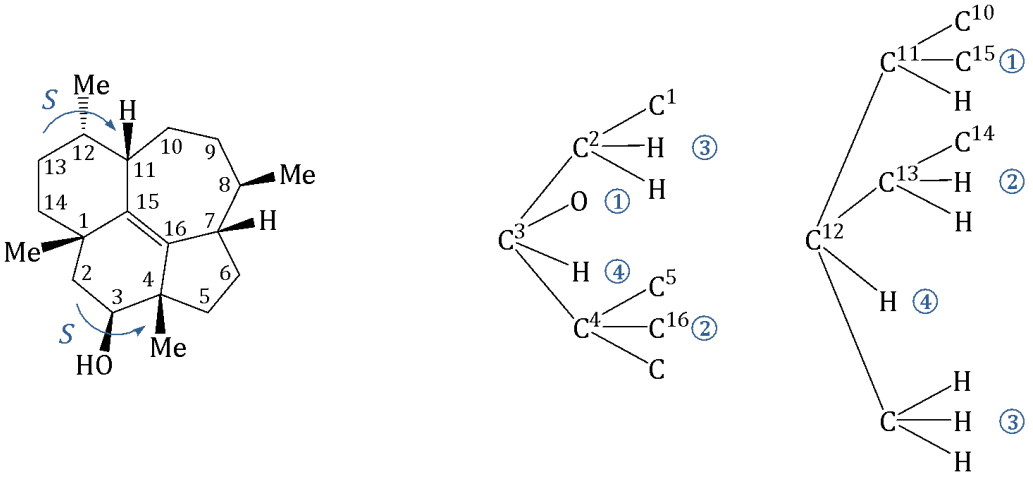


Figure 2

35. Le nom systématique du composé 2 est la 3-méthylcyclohex-3-én-1-one.

Remarque : bien qu'inutile *a priori*, le locant de la fonction cétone doit en toute rigueur être précisé.

36. Le composé 3 est l'époxyde issu de l'oléfine 2 (Figure 3). L'époxydation par *m*-CPBA étant diastéréosélective *syn*, seuls les deux stéréoisomères qui présentent une jonction de cycle *cis* sont obtenus (une jonction de cycle *trans* entre deux cycles si petits est de toute façon exclue). Il s'agit de deux énantiomères, qui sont donc obtenus en quantités égales en l'absence de source externe de chiralité.

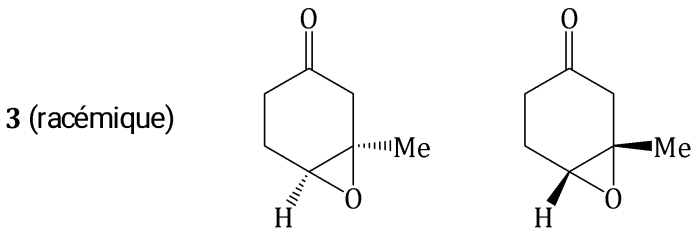


Figure 3

☞ ***Remarque :*** selon la publication originale, la réaction est menée à 0 °C et non à température ambiante.

L'application des règles séquentielles de CAHN, INGOLD et PRELOG conduit aux ordres de priorité ci-dessous (Figure 4). Dans l'isomère $(3R, 4S)$, le pont oxo est donc situé en avant du plan de la feuille sur la représentation ci-dessous.

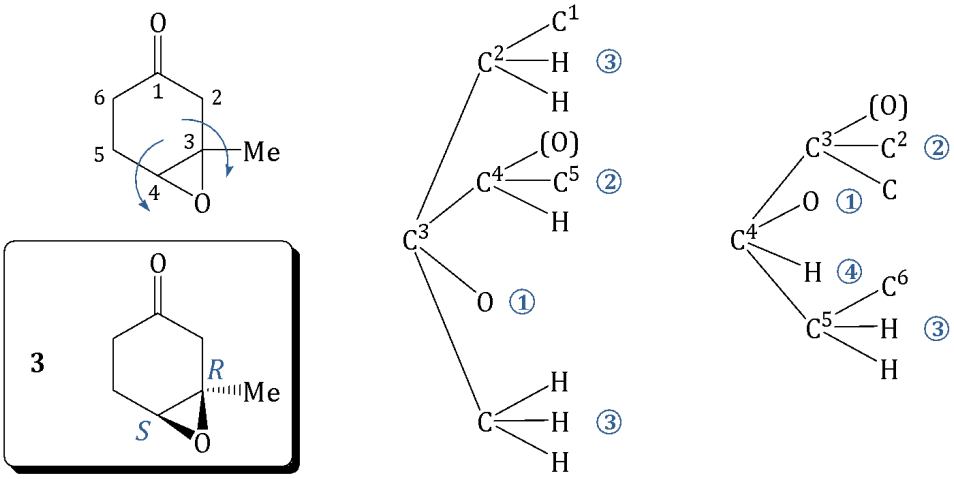


Figure 4

37. Le mécanisme de formation de l'ester 4 est donné ci-dessous (Figure 5). La formation d'une petite quantité d'énolate ($pK_a \approx 20$) dans le milieu faiblement basique (DIPA, $pK_a < 12$) permet l'ouverture de l'époxyde par une réaction d'élimination de type $E1_{CB}$. Cette étape très favorable permet de déplacer dans le sens direct l'équilibre acido-basique initial : la force motrice de la réaction réside dans l'ouverture d'un cycle très tendu et dans la formation d'un alcoolate moins basique ($pK_a > 16$) que l'énolate de départ.

Dans un second temps, l'anhydride acétique, excellent électrophile, réagit par addition-élimination sur l'alcoolate intermédiaire, pour former l'ester 4, à moins que la protonation quantitative de l'alcoolate ($pK_a > 16$) par l'ion diisopropylammonium ($pK_a < 12$) n'ait lieu avant, auquel cas l'alcool conjugué reste suffisamment nucléophile vis-à-vis de l'anhydride. La DIPA intervient alors une seconde fois en fin de mécanisme pour récupérer le proton temporairement cédé (cadre en pointillé, Figure 5).

☞ ***Remarques :*** selon la publication originale, la réaction a lieu en présence de $0,2$ équivalents de 4-(N,N-diméthylamino)pyridine (DMAP), qui joue vraisemblablement le rôle de catalyseur nucléophile dans la formation de la fonction ester.

Par ailleurs, au vu de l'énoncé, il est surprenant de constater que cette dernière est hydrolysée dès l'étape

suivante (*cf.* question 38). Ce que l'énoncé ne précise pas, c'est qu'à ce stade de la synthèse, le produit est encore obtenu sous forme racémique, le dédoublement n'ayant lieu qu'à l'étape suivante en présence d'estérase de foie de porc, qui hydrolyse sélectivement l'ester énantiomère de 4 (42 % de rendement, excès énantiomérique de 84 %) : le passage par l'ester 4 découlerait donc essentiellement du choix de cette méthode de dédoublement.

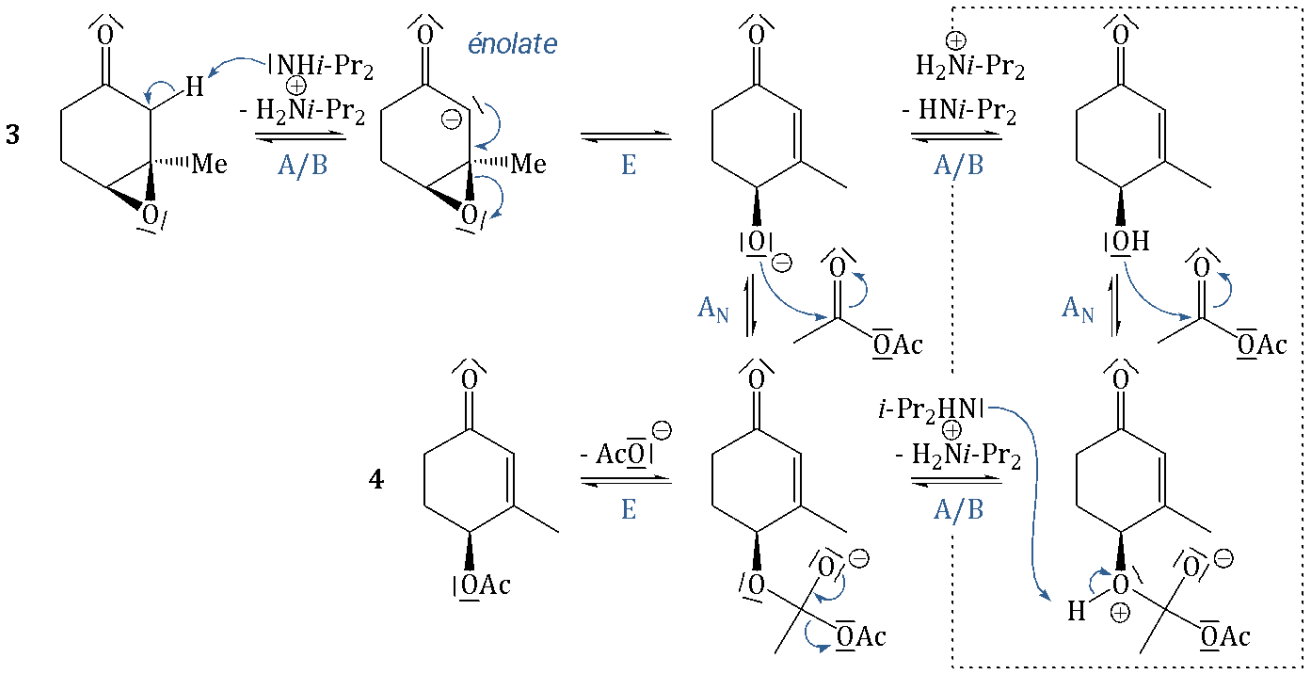


Figure 5

38. Le composé 5 (Figure 6) est l'alcool dont dérive l'ester 4, obtenu selon l'équation-bilan $4 + MeOH = 5 + AcOMe$, compatible avec la formation conjointe d'acétate de méthyle. La liaison $O - H$ formée est responsable de la bande large à 3300 cm^{-1} sur le spectre infrarouge (valeur tabulée : $R - OH$: 3200-3400 cm^{-1}).

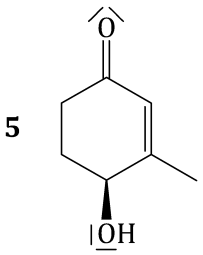


Figure 6

☞ ***Remarque :*** dans la table fournie au § $VI.F$, l'alcool est noté $R - OH$, mais c'est bien la liaison $O - H$ (et non $C - O$) dont la vibration d'élongation correspond à la plage de nombres d'onde indiquée…

39. L'utilisation d'une base (carbonate de sodium) dans le méthanol suggère une transestérification par l'ion méthanolate. Le mécanisme est donné ci-dessous en notant $ROAc$ le composé 4 (Figure 7).

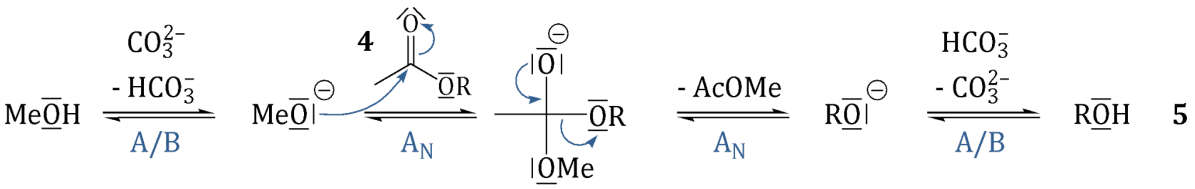
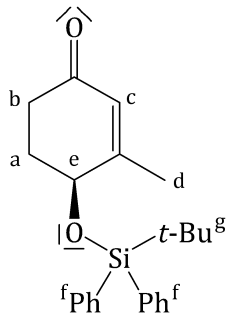


Figure 7

40. L'analyse du spectre RMN $1H$ du composé 6 est présentée dans le tableau ci-dessous :



attribution	$\delta_{exp}\ /ppm$	$\delta_{tab}\ /ppm$	intégration	multiplicité	couplages
H^f	7,7	$Ph - H : 7,3$	4	m	couplages entre protons aromatiques (1)
H^f	7,4	$Ph - H : 7,3$	6	m	couplages entre protons aromatiques (1)
H^c	5,8	$- CH = CH - : 5,2\text{-}6,0$	1	s	—
H^e	4,3	$- CHOR - : 3,6\text{-}4,5$	1	m	$2\times H^a$ $1\times H^d$ (2) ?
H^a et H^b	2,5-2,1	H^a : pas de valeur tabulée déblindage par O et CO en β $H^b : - CH_2 - CO - : 2,2\text{-}2,8$	4	m	couplages multiples (3)
H^d	1,9	$CH_3 - C = C - : 1,6\text{-}2,0$	3	s	—
H^g	1,1	$CH_3 - C - : 0,8\text{-}1,1$	9	s	—

(1) De fait de la présence d'un carbone asymétrique, un proton d'un groupe phényle n'est pas parfaitement isochrone avec ceux qui occupent une position similaire (*ortho*, *méta* ou *para*) sur l'autre groupe phényle (même si en pratique la différence est minime).

(2) Couplage à longue distance ($4J$ allylique).

(3) Les protons H^a ne sont pas équivalents entre eux en raison de la présence du carbone asymétrique voisin : ils couplent donc entre eux. C'est également le cas des protons H^b. À ces couplages $2J$ s'ajoutent les habituels couplages $3J$ entre H^a et ses voisins proches H^b et H^e.

Remarque : parmi les signaux résiduels, on trouve le singulet du chloroforme à $7,2\ ppm$ (une fois ouvert, un flacon de chloroforme deutéré contient toujours une petite quantité de chloroforme non deutéré en raison du

caractère acide de l'atome d'hydrogène qui entraîne des échanges avec l'eau atmosphérique). On remarque d'autres singulets autour de $1\,ppm$: il peut s'agir de traces de solvants mal éliminés (par exemple les constituants d'un éluant de chromatographie sur colonne).

41. Le site basique de l'imidazole est le doublet non-liant de l'atome d'azote engagé dans une double-liaison $C = N$. En effet, le doublet non-liant de l'autre atome d'azote participe au système π de la molécule, comme le montrent les formes mésomères ci-dessous (Figure 8.*a*), qui mettent par ailleurs en évidence le caractère aromatique de l'imidazole (la règle de HÜCKEL est bien vérifiée pour cette molécule monocyclique plane qui possède $6 = 4\times1 + 2$ électrons π délocalisés sur tous les atomes du cycle). La protonation de ce second atome d'azote serait fortement déstabilisante car elle entraînerait la perte de ce caractère aromatique, ce qui n'est pas le cas en protonant le premier atome d'azote, d'où la structure de l'ion imidazolium (Figure 8.*b*).

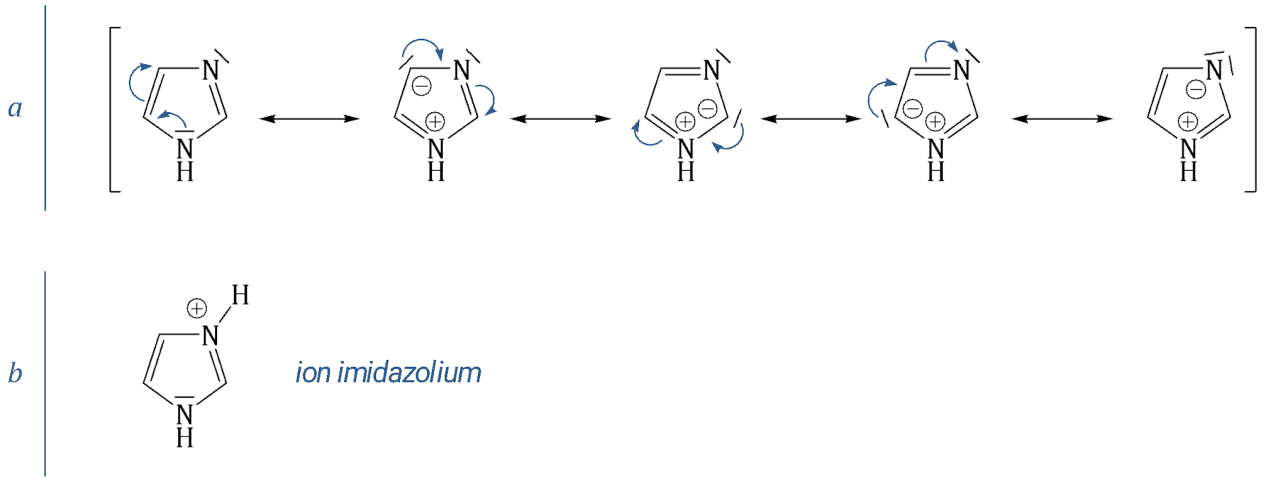


Figure 8

42. L'équation-bilan de la formation du LDA s'écrit $i - Pr_2NH + BuLi = i - Pr_2NLi + BuH$ (butane).

43. Le composé 7 résulte de la *C*-méthylation en α de la cétone 6 (Figure 9). L'atome de carbone méthylé devient asymétrique et porte encore un proton, qui couple avec les trois protons du nouveau groupe méthyle, d'où l'observation d'un doublet pour ce nouveau signal d'intégration 3 sur le spectre RMN $1H$.

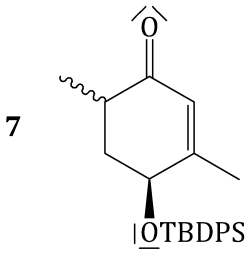


Figure 9

44. La *C*-méthylation de 6 par l'iodométhane, primaire, suit un mécanisme S_N2 (Figure 10).

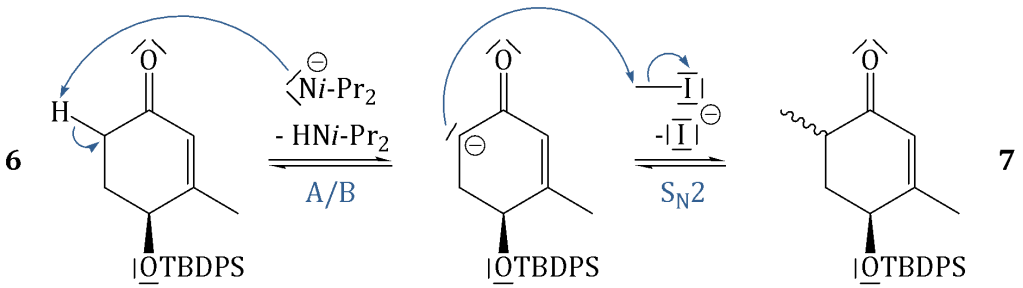


Figure 10

45. L'utilisation d'une base faible comme l'hydroxyde de sodium ne permet une déprotonation quantitative en α du groupe carbonyle : la petite quantité d'énolate formée initialement réagit avec l'excès de cétone 6 pour donner un énolate vinylogue plus stable car plus conjugué (Figure 11), qui est alors obtenu majoritairement dans ces conditions (contrôle thermodynamique)

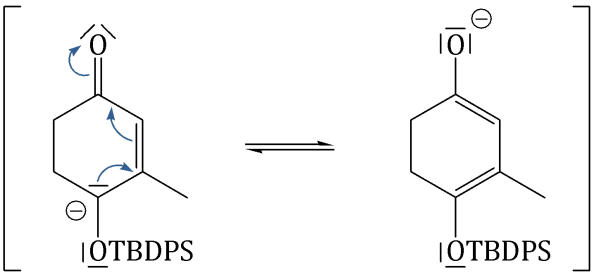
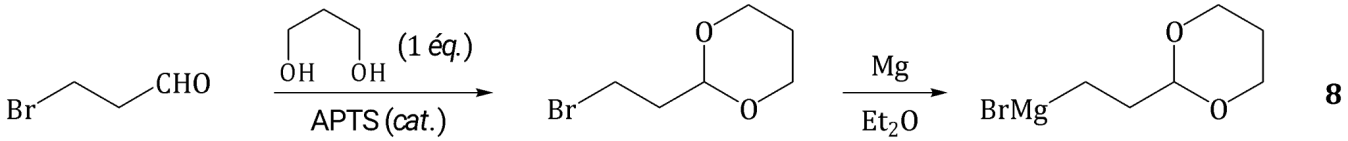


Figure 11

Le butyllithium est une base très forte susceptible de donner quantitativement l'énolate cinétique désiré, mais est également un bon nucléophile du fait de son faible encombrement (ce qui n'est pas le cas du LDA) : même à basse température, il est susceptible de réagir plus rapidement selon une réaction d'addition 1,2 sur l'α-énone 6.

46. L'organomagnésien mixte 8 peut être obtenu à partir du 3-bromopropanal en deux étapes *via* un bromoacétal (Figure 12). La fonction aldéhyde doit impérativement être protégée à la première étape pour ne pas subir l'addition nucléophile (inter- ou intramoléculaire) de l'organomagnésien nouvellement formé.



8

Figure 12

47. Un organomagnésien mixte étant fortement basique et nucléophile (réaction acido-basique avec les composés protiques, en particulier avec l'eau ; addition nucléophile sur le dioxyde de carbone ; réaction avec le dioxygène), il est nécessaire de travailler sous atmosphère inerte (diazote, argon) ou à défaut dans l'air asséché (garde à chlorure de calcium), dans un solvant aprotique anhydre (éther diéthylique, tétrahydrofurane) et d'utiliser de la verrerie séchée à l'étuve. Le magnésium est introduit sous forme de copeaux pour offrir une plus grande surface de contact, et doit être préalablement décapé pour éliminer la couche d'oxyde qui recouvre le métal. L'addition de l'halogénoalcane doit être réalisée au goutte-à-goutte (ampoule de coulée) afin d'éviter la réaction parasite entre un excès de réactif et le produit selon la réaction $RX + RMgX = R_2 + MgX_2$ (couplage de Wurtz). La réaction étant exothermique, elle nécessite l'emploi d'un réfrigérant qui permet le reflux des vapeurs produites sous l'effet de la chaleur dégagée (notamment de solvant). Le milieu réactionnel peut également être refroidi par un bain de glace.

48. Le montage d'une synthèse magnésienne est représenté sur le schéma ci-dessous (Figure 13). La réaction peut être amorcée en chauffant légèrement ou en activant le magnésium par le diiode ou le 1,2-dibromoéthane.

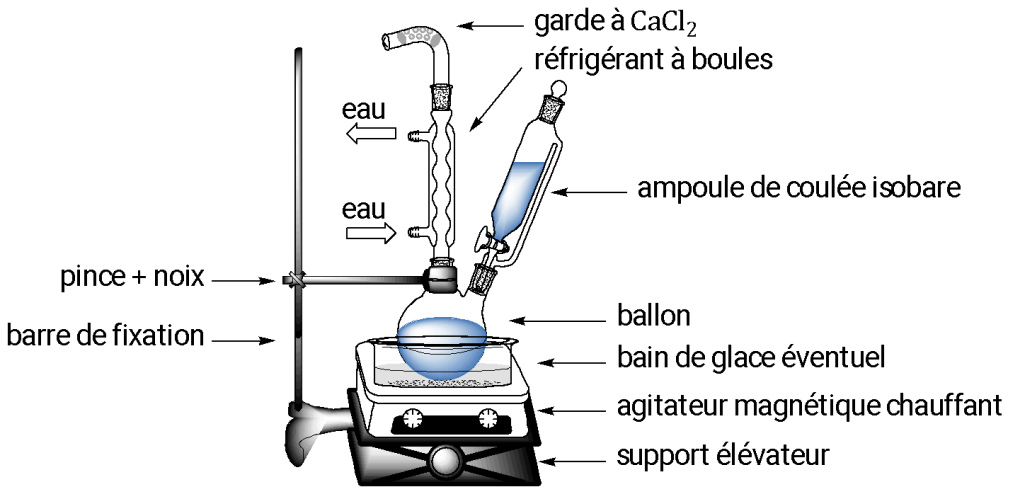


Figure 13

49. En accord avec la régiosélectivité observée avec un organocuprate de lithium, le composé 9 est la cétone issue de l'addition 1,4 de l'organomagnésien 8 sur l'α-énone 7 (Figure 14).

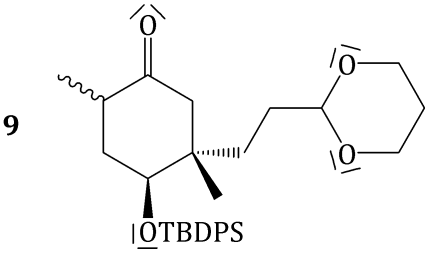


Figure 14

Cette structure est compatible avec les bandes observées sur les spectres infrarouges des composés 7 et 9, comme le précise le tableau ci-dessous :

composé	attribution	$\sigma_{exp}\,/cm^{-1}$	$\sigma_{tab}\,/cm^{-1}$
7	$C=C$	1591	$C=C$: 1580-1680
7	$C=O$ conjuguée	1678	cyclohex-2-én-1-one : 1685
9	$C=O$ non conjuguée	1711	cyclohexanone : 1717

Remarque : la configuration du nouveau centre stéréogène créé est donnée en accord avec la stéréochimie du composé 10 donnée dans l'énoncé (*fig.* 15).

50. Le décalage vers la gauche de la bande d'absorption de la liaison $C=O$ est dû à la perte de son caractère conjugué en raison de la disparition de la liaison $C=C$. En effet, le caractère double de la liaison $C=O$ est moins important en cas de conjugaison, comme le mettent en évidence les formes mésomères ci-dessous (Figure 15).

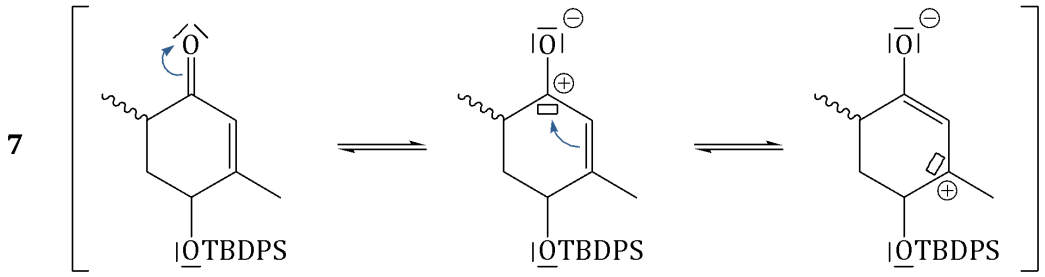


Figure 15

Or, en assimilant pour simplifier ce mode de vibration à la vibration d'un système diatomique modélisé par un oscillateur harmonique classique (caractérisé par sa raideur k et sa masse réduite μ), le nombre d'onde est donné par la loi de HOOKE :

$$\sigma = \frac{1}{2\pi c}\sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

Ainsi, l'augmentation du nombre d'onde peut être interprétée dans l'hypothèse d'une corrélation entre le caractère double de la liaison $C = O$ et la raideur de l'oscillateur qui la modélise : celle-ci est d'autant plus élevée que l'indice de liaison π est élevé.

51. Le traitement par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium permet l'hydrolyse douce du produit d'addition, le magnésium (II) ne précipitant pas dans le milieu acide, ce qui facilite la purification. Une hydrolyse acide plus vigoureuse par l'acide chlorhydrique est susceptible d'affecter également la fonction acétal, mais ce n'est *a priori* pas gênant puisque la déprotection de la fonction aldéhyde initiale est effectuée dès l'étape suivante de la synthèse (*cf.* question 52).

52. Le signal à 9 ppm sur le spectre RMN $1H$ de A étant caractéristique d'un proton aldéhydique, l'intermédiaire A est vraisemblablement l'aldéhyde issu de l'hydrolyse de l'aldéhyde 9 catalysée par l'APTS (Figure 16).

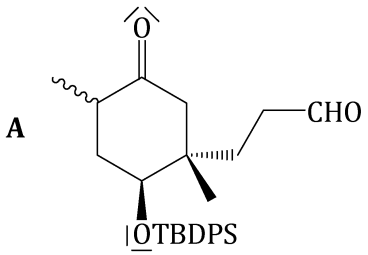


Figure 16

Remarque : la table fournie au § $VI.E$ ne permet malheureusement pas d'utiliser l'information donnée sur le spectre RMN $1H$. Le programme précise pourtant qu'aucune valeur caractéristique de déplacement chimique n'est exigible.

53. Le mécanisme de la rétro-acétalisation de 9 est donné ci-dessous en notant $RCHO$ l'aldéhyde A (Figure 17).

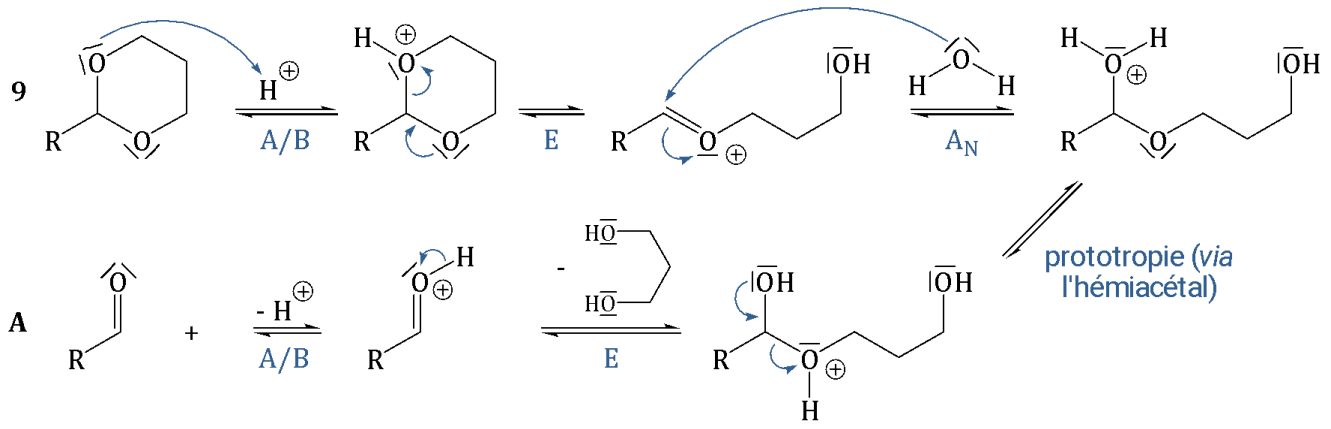


Figure 17

54. L'α-énone 10 est issue de l'aldolisation-crotonisation intramoléculaire du cétoaldéhyde *A*. Dans le milieu acide (APTS), l'étape-clé du mécanisme est l'addition nucléophile de l'énol de la fonction cétone sur l'aldéhyde activé par protonation (Figure 18).

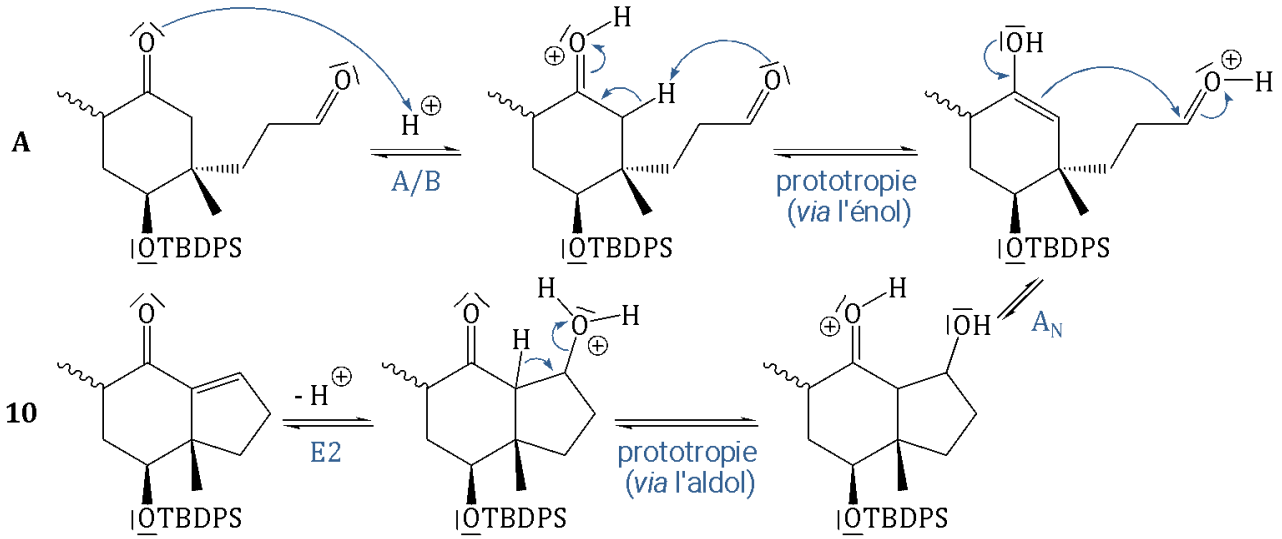


Figure 18

La régiosélectivité de l'élimination finale est en accord avec la règle de Zaitsev puisqu'elle conduit majoritairement à l'α-énone conjuguée (plus stable) plutôt qu'à la β-énone non conjuguée qui aurait résulté d'une déprotonation sur le groupe méthylène du cycle à 5 chaînons (Figure 19).

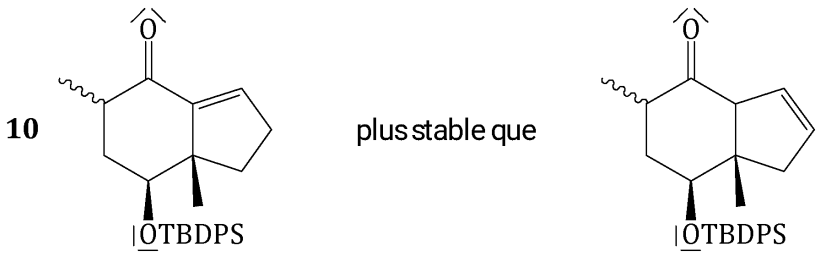


Figure 19

55. Le composé 11 est obtenu par une nouvelle alkylation en α du groupe carbonyle, cette fois en milieu acide *via* un énol intermédiaire dont la formation est catalysée par l'APTS (Figure 20). Cet énol est localement plan (il est donc inutile de vouloir contrôler la configuration du centre stéréogène créé lors de la *C*-alkylation de 6), mais le groupe *tert*-butyldiphénylsilyloxy encombre fortement la face située en avant du plan de la feuille, ce qui peut

expliquer l'obtention sélective du diastéréoisomère résultant d'une alkylation de la face arrière, en accord avec la configuration du composé 13 donné dans l'énoncé.

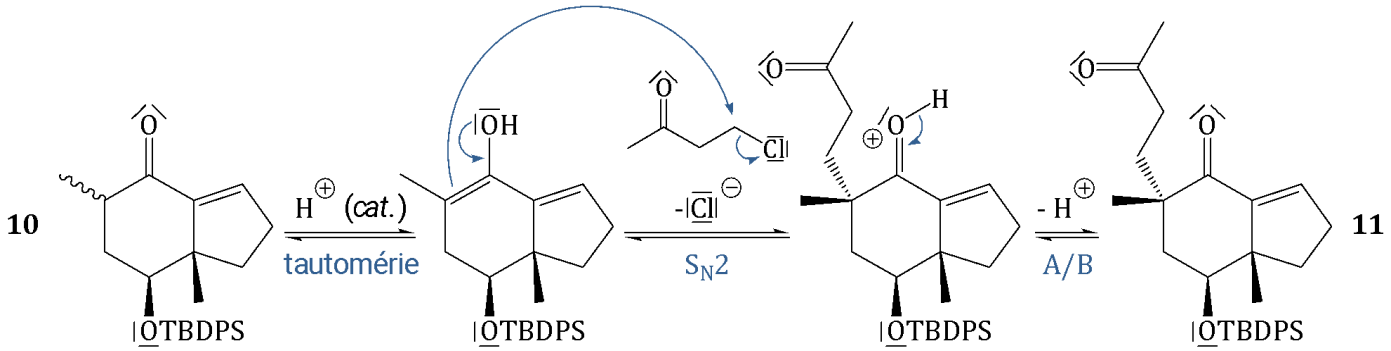


Figure 20

Remarque : les auteurs obtiennent effectivement un seul diastéréoisomère 11 en traitant 9 par un équivalent de 4-chlorobutan-2-one en présence d'APTS. Fait remarquable, les intermédiaires *A* et 10 ne sont pas isolés : l'hydrolyse de l'acétal, l'aldolisation-crotonisation et la *C*-alkylation se produisent en cascade dans le même pot.

56. Le composé tricyclique 12 est issu de l'aldolisation intramoléculaire de la dione 11 (Figure 21).

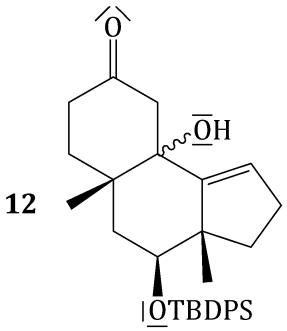


Figure 21

Remarque : deux diastéréoisomères peuvent *a priori* être obtenus ; la publication originale indique l'obtention d'un seul d'entre eux avec un rendement de 68 %. L'analyse d'un ester dérivé de 12 (et de l'acide *para*-bromobenzoïque) par diffraction aux rayons X a mis en évidence une jonction *cis* entre les deux cycles à 6 chaînons. Dans la suite du corrigé, le composé 12 et ses analogues seront donnés avec cette stéréochimie.

57. Le mécanisme de formation de l'aldol 12 est donné ci-dessous (Figure 22).

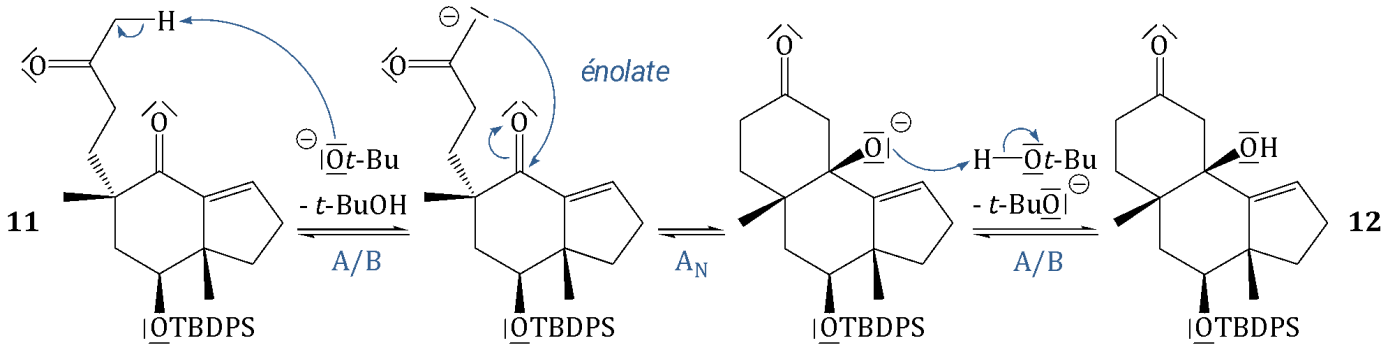


Figure 22

58. Le mécanisme de la mésylation d'un alcool est analogue à celui de son estérification par un chlorure d'acyle (Figure 23).

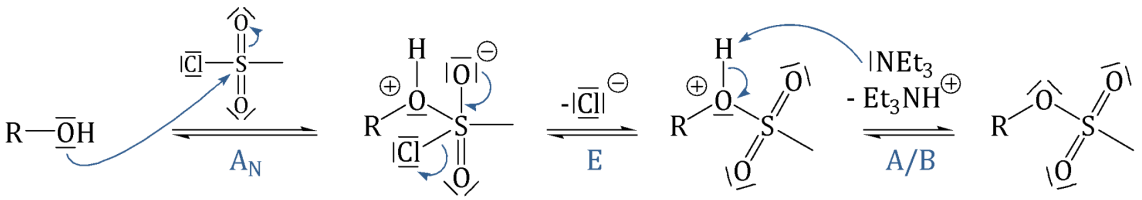


Figure 23

Remarque : peut-on imaginer formulation plus mal tournée que celle de l'énoncé pour décrire le rôle de la triéthylamine ? Cette dernière ne permet pas l'élimination de chlorure d'hydrogène, mais sert justement à l'éviter. Qui plus est, on voit mal comment cette molécule pourrait être formée à partir du seul chlorure de mésyle, même à l'aide de triéthylamine : il faut bien que l'alcool intervienne pour donner son proton ! On est pourtant en droit d'attendre des indications précises et correctes à propos d'un mécanisme qui, rappelons-le, reste hors-programme.

59. L'ion mésylate est un bien meilleur nucléofuge que l'ion hydroxyde en raison de sa stabilisation par résonance, comme le mettent en évidence les formes mésomères ci-dessous (Figure 24).

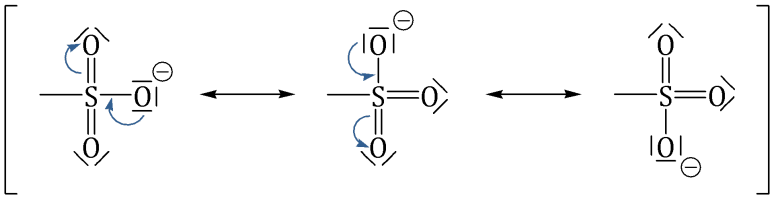


Figure 24

Remarque : l'expression « fonction hydroxyle » ne pose certes pas de problème de compréhension, mais ce serait tellement plus agréable de lire plutôt « le groupe hydroxyle » ou bien « la fonction alcool » dans un énoncé de concours !

60. En accord avec la réaction étudiée à la question 58, l'alcool 12 est tout d'abord converti en mésylate sous l'action du chlorure de mésyle en présence de triéthylamine ; cette dernière, présente en excès, permet l'élimination du groupe tosylate (bon groupe partant, *cf.* question 59) en captant le proton situé en α du groupe carbonyle (Figure 25).

Remarque : le choix d'activer le groupe hydroxyle par mésylation s'est probablement imposé suite à l'échec de la crotonisation directe.

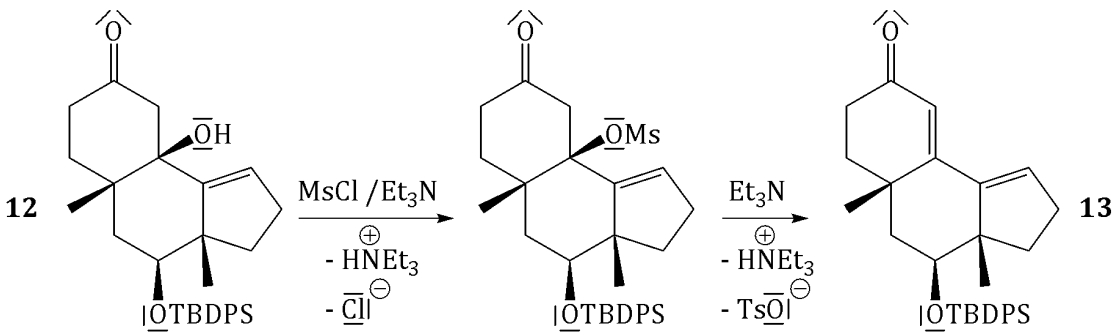


Figure 25

61. La présence d'une base permet d'écarter d'emblée un mécanisme de type $E1$, malgré la possibilité de former un carbocation stabilisé à la fois par conjugaison (caractère allylique) et par hyperconjugaison (caractère tertiaire) : en effet, la triéthylamine intervient dès le début du mécanisme, le proton arraché lors de l'élimination étant relativement acide ($pK_a \approx 20$). Il semble raisonnable d'envisager un mécanisme de type $E2$, éventuellement à tendance $E1_{CB}$, ce dernier mécanisme limite étant cependant moins favorisé étant donnée la faible basicité de la triéthylamine ($pK_a < 12$). Le profil énergétique présente donc un seul état de transition ; la loi cinétique est d'ordre global 2 et d'ordres partiels 1 par rapport à l'ester mésylique et à la triéthylamine (Figure 26).

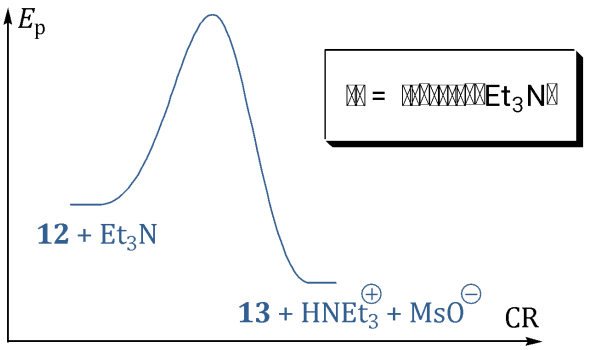


Figure 26

62. La règle d'Alder prévoit qu'une cycloaddition de Diels-Alder est d'autant plus rapide que le diène est substitué par des groupes électrodonneurs (diène enrichi) et que le diénophile est substitué par des groupes électroattracteurs (diénophile appauvri).

Remarque : cette question aurait plus sa place après les deux suivantes qui traitent de la régiosélectivité de la réaction, tandis que l'on revient sur des considérations de réactivité à la question 65.

63. Le diène 15 possède 6 électrons π (3 doubles-liaisons, l'atome d'oxygène apporte un électron), tandis que le diénophile 16 en possède 4 (une double-liaison, l'atome d'oxygène participe par un doublet non-liant). Les orbitales moléculaires étant remplies par ordre croissant d'énergie (avec $\beta < 0$) par deux électrons au maximum (principe d'exclusion de Pauli), les orbitales occupées du diène sont ψ_1, ψ_2 et ψ_3 et celles du diénophile sont ψ_1 et ψ_2. Par conséquent, les orbitales frontières des deux réactifs sont les suivantes :

composé	HO	BV
15	ψ_3	ψ_4
16	ψ_2'	ψ_3'

Remarque : pour faciliter la distinction entre les deux composés, les notations relatives au diénophile seront affectées d'un prime.

64. Dans l'hypothèse d'un contrôle frontalier, la méthode de Hückel permet de prévoir la régiosélectivité de la réaction en appliquant la règle selon laquelle deux orbitales interagissent d'autant mieux que leur recouvrement est important, ce qui revient à faire correspondre les coefficients dont les carrés sont les plus élevés. Dans l'approximation de Fukui, seules les interactions HO-BV (à deux électrons) sont prises en compte, soit :

interaction	orbitales impliquées	terme de coefficient de carré le plus élevé
1	$HO(15) : \psi_3$	$-\ 0,55\phi_4$
	$BV(16) : \psi_3^{'}$	$+\ 0,72\phi_2^{'}$
2	$BV(15) : \psi_4$	$-\ 0,55\phi_1$
	$HO(16) : \psi_2^{'}$	$-\ 0,73\phi_1^{'}$

Selon ce modèle, l'approche relative des deux molécules conduit à la formation d'une liaison entre $C4$ et $C2^{'}$ et d'une liaison entre $C1$ et $C1^{'}$. La structure du composé ainsi obtenu à partir des composés modèles 15 et 16 se rapproche bien de celle de l'adduit 14 obtenu expérimentalement (Figure 27) : l'hypothèse d'un contrôle frontalier est donc compatible avec la régiosélectivité observée.

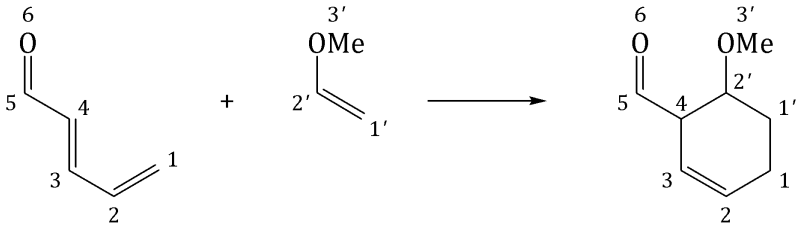


Figure 27

65. Pour interagir de manière importante, deux orbitales doivent non seulement bien se recouvrir, mais également être suffisamment proches en énergie : ainsi, pour une interaction à deux électrons entre deux orbitales frontières, la HO doit être suffisamment haute en énergie et la BV suffisamment basse. La règle d'Alder (*cf.* question 62) correspond à une demande électronique normale : la présence de groupes électrodonneurs sur le diène relève sa HO, tandis que la présence de groupes électroattracteurs sur le diénophile abaisse sa BV, si bien que l'interaction prépondérante implique la HO du diène et la BV du diénophile. Or, les écarts énergétiques entre les orbitales frontières de 15 et 16 ne correspondent pas à cette situation, comme le montre le diagramme énergétique ci-dessous (Figure 28).

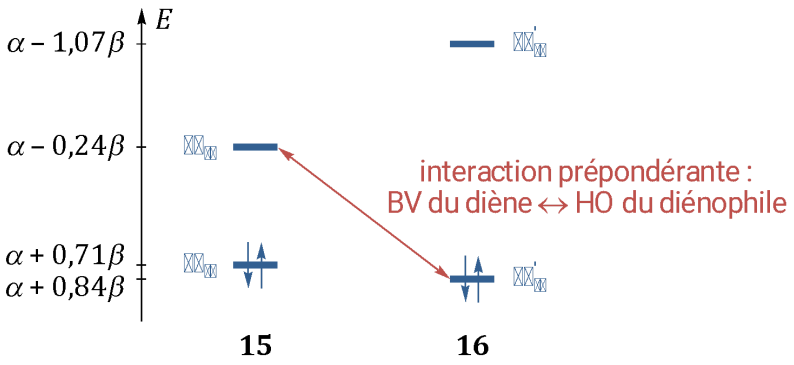


Figure 28

L'écart énergétique entre la HO du diène et la BV du diénophile vaut $E_3^{'} - E_3 = -\ 1,78\beta$ tandis qu'entre la BV du diène et la HO du diénophile, cet écart vaut $E_4 - E_2^{'} = -\ 1,08\beta$. L'interaction prépondérante implique donc ces deux dernières orbitales, ce qui correspond à une demande électronique inverse, en accord avec la présence d'un

groupe méthoxy donneur sur le diénophile 16 et d'un groupe carbonyle attracteur sur le diène 15 (on retrouve ces caractéristiques sur les réactifs réellement utilisés : deux groupes alkoxy sur le diénophile, un groupe carbonyle sur le diène 13).

66. Trois centres stéréogènes sont créés lors de la réaction : deux sont issus du diène, le troisième est issu du diénophile.

- la configuration relative des atomes de carbone asymétriques issus du diène (correspondant à $C1$ et $C4$ sur le composé modèle 15) peut être justifiée par l'approche *supra-supra* des réactifs (nécessaire au recouvrement localement axial des orbitales frontières). Leur configuration absolue correspond à une approche du diénophile par l'arrière du plan de la feuille sur le schéma de l'énoncé (*fig.* 17), plus accessible que la face avant, encombrée notamment par le groupe *tert*-butyldiphénylsilyloxy ;
- la configuration de l'atome de carbone asymétrique issu du diénophile (correspondant à $C1'$ sur le composé modèle 16) résulte d'une approche *exo*, plus favorable stériquement que l'approche *endo*, cette dernière ne permettant sans doute pas l'établissement d'interactions secondaires importantes entre les orbitales frontières au niveau du groupe méthyle.

Une représentation schématique de l'état de transition est détaillée ci-dessous (Figure 29).

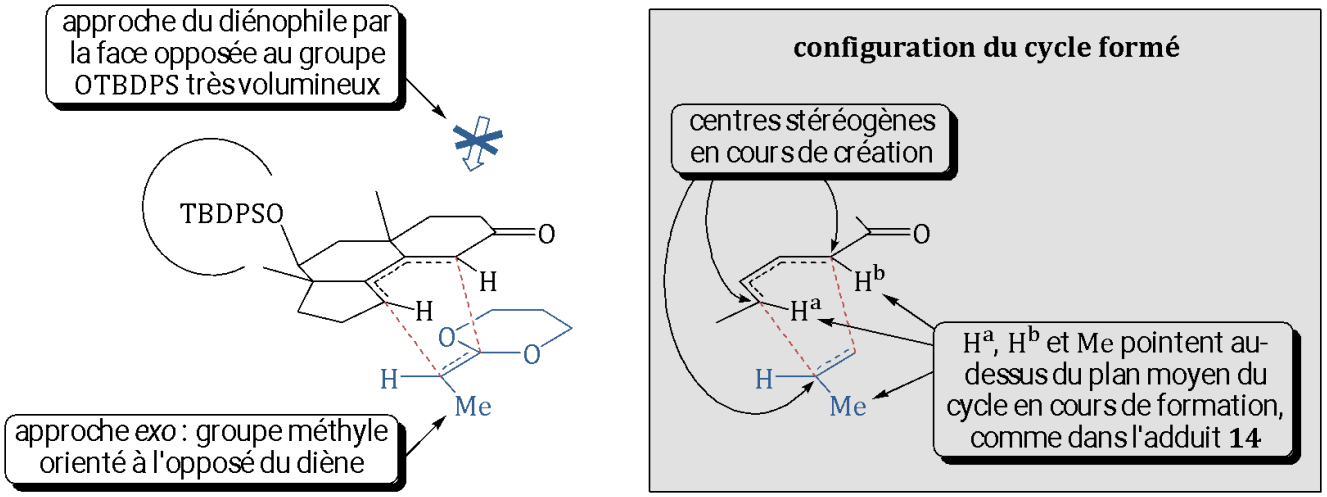


Figure 29

67. L'ylure de phosphore $Ph_3P = CH_2$ peut être préparé à partir d'iodométhane en deux étapes : la première consiste à former l'iodure de méthyltriphénylphosphonium par méthylation de la triphénylphosphine ; l'ylure est ensuite obtenu en déprotonant le groupe méthyle par une base très forte comme le butyllithium dans un solvant aprotique (Figure 30).

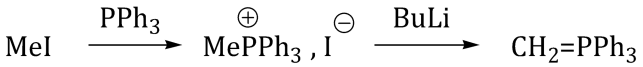


Figure 30

68. Par analogie avec la réaction de Wittig, le composé 17 résulte du remplacement de l'atome d'oxygène du groupe carbonyle par un groupe méthylidène $CH_2 =$ (Figure 31).

17

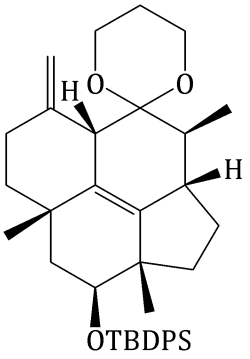


Figure 31

69. Le composé 18 est la cétone issue de l'hydrolyse de la fonction cétal de 17 (Figure 32).

18

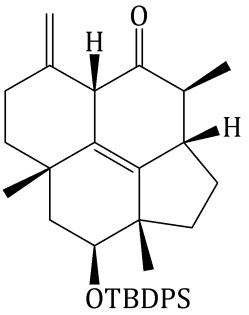


Figure 32

70. Pour réduire la double-liaison $C = C$ exocyclique de 18 et ainsi obtenir 19, une hydrogénation par catalyse hétérogène (nickel de RANEY par exemple) est envisageable. L'autre double-liaison $C = C$ est en effet très encombrée, ce qui permet d'espérer une bonne régiosélectivité, la réaction étant très sensible au facteur stérique ; de plus, la face avant de la double-liaison exocyclique (sur la représentation ci-dessus) paraît plus accessible que sa face arrière, ce qui pourrait permettre d'obtenir la stéréosélectivité souhaitée (Figure 33).

18

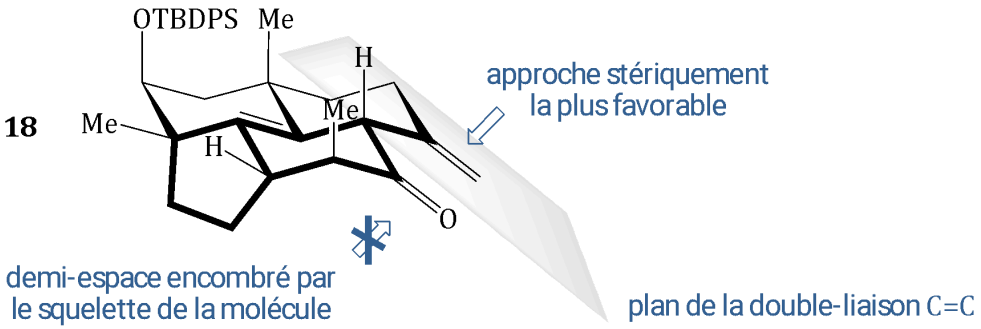


Figure 33

Remarque : le passage de 18 à 19 a effectivement été réalisé par hydrogénation catalytique, mais en présence d'un catalyseur homogène (catalyseur de WILKINSON $(PPh_3)_3 RhCl$). Le rendement de cette étape est de 98 % avec un ratio de 19: 1 en faveur du diastéréoisomère souhaité.

Il reste alors trois étapes avant le ripperténol : la première est une extension de cycle (réarrangement de BROOK) qui permet de former le cycle à 7 chaînons en insérant un groupe méthylène en α de la fonction cétone de ***19****, qui est ensuite réduite en alcool par* $NaBH_4$ *puis désoxygénée par voie radicalaire* via *un dérivé imidazolylthiocarbonyle (réaction de BARTON-MCCOMBIE). L'hydrolyse de l'éther silylé par l'ion fluorure permet finalement de libérer la fonction alcool.*