

Nadège Lubin-Germain
Richard Gil
Jacques Uziel

Synthèses en chimie organique

Exercices corrigés

2^e édition

DUNOD

Illustration de couverture : Molecules of water © Sashkin-fotolia.com

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements

d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour

les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



© Dunod, Paris, 2012, 2016

11 rue Paul Bert, 92240 Malakoff

www.dunod.com

ISBN 978-2-10-075325-3

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2^o et 3^o a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	V
1. Synthèse de l'ambruticine	1
2. Synthèse de l'achaetolide	7
3. Synthèse stéréosélective de l'acide <i>épi</i> -jasmonique	14
4. Synthèse de la batrachotoxine	19
5. Synthèse de l'amphidinolide B1	26
6. Synthèse sélective du 6,7-déhydrostipiamide	34
7. Synthèse de la (±)-codéine	39
8. Synthèse de la carmegliptine	45
9. Préparation d'un précurseur de mycolactones	50
10. Synthèse d'un précurseur de la jiadifénine	56
11. Synthèse du β -(-)-caryophyllène	62
12. Synthèse de « l'énantiomère » de la nobilisitine A	66
13. Synthèse de la platencine	70
14. Synthèse du (±)-chamigrène	78
15. Synthèse totale de la spérabiline A	83
16. Synthèse de la (+)-scholarisine A	88
17. Synthèse du disaccharide de l'héparine	94

Table des matières

18. Synthèse du fragment C1-C11 de la formamicine	100
19. Synthèse de la partie sud du spirastrellolide	107
20. Synthèse de la (±)-morphine	114
21. Synthèse du brévisamide	121
22. Synthèse de la norzoanthamine	128
23. Synthèse du vinigrol	134
24. Synthèse du (+)-tanikolide	140
25. Synthèse de la lépadine	144
26. Synthèse du zoapatanol	151
27. Synthèse du synparvolide B	159
28. Synthèse de l'acide (-)-isodomoïque F	166
29. Synthèse de la (±)-2- <i>épi</i> -pumiliotoxine C	172
30. Synthèse totale de l'aigialomycine D	176
31. Synthèses de l'ibuprofène	182
32. Synthèses de l'atorvastatine	189
33. Synthèse du latanoprost	196
34. Synthèse de la marésine 1	203
35. Synthèse du polycavernoside A	210
Glossaire	220
Index	225

AVANT-PROPOS

À l'origine, la chimie organique était la science qui s'intéressait aux molécules présentes dans les organismes vivants. Au cours du temps, elle est devenue la discipline qui étudie les molécules, naturelles ou non, comportant l'atome de carbone. Les molécules organiques sont largement présentes dans notre quotidien. Avec les glucides, les protéides et les lipides, elles constituent notre alimentation. Elles permettent de fabriquer des vêtements, des sacs et autres objets à base de textiles naturels (laine, coton) ou de textiles synthétiques (polyesters, polyamides). Dans les matériaux de construction, les molécules organiques se retrouvent par exemple dans le bois ou le PVC. Les applications sont très nombreuses comme les vernis, les peintures ou la parfumerie. Cependant, l'application de la chimie organique la plus noble est certainement celle liée aux médicaments.

Une grande partie des composés organiques présentant un intérêt biologique est très souvent d'origine naturelle. Néanmoins, l'extraction et la purification de telles molécules s'effectuent avec un très faible rendement. Pour pallier à ces difficultés, les chimistes ont développé des stratégies élaborées pour synthétiser des molécules organiques de complexité variée. Depuis 1828, date à laquelle la première préparation d'une molécule organique naturelle (urée) a été décrite par le chimiste Friedrich Wöhler, les composés d'intérêt biologique issus du monde animal ou végétal font l'objet de synthèses en laboratoire à travers le monde. Les travaux se sont élargis également aux molécules organiques non naturelles et souvent dérivées de celles-ci. Au cours du temps, les connaissances et la découverte de nouvelles réactions ont contribué à la possibilité de créer ou de recréer des composés de plus en plus complexes avec le contrôle de centres stéréogènes ; le chimiste organicien a vu sa « boîte à outils » s'enrichir avec l'arrivée des réactions métallo-, organo- ou bio-catalysées utilisant un inducteur chiral, que ce soit par l'ajout d'un ligand associé à un métal ou par le catalyseur lui-même dans le cas d'une enzyme. Si la Nature produit des molécules souvent très compliquées par l'intermédiaire de processus enzymatiques avec un contrôle de centres stéréogènes et surtout sans étape de protection, le chimiste organicien arrive au même résultat au prix d'efforts parfois beaucoup plus importants.

À l'aide de méthodes de plus en plus sophistiquées nouvellement décrites dans la littérature scientifique, le spécialiste en synthèse totale doit régler plusieurs problèmes tels que le rendement global, la purification des produits intermédiaires et la stéréosélectivité des réactions lorsque les cibles possèdent des éléments de stéréochimie.

Devant ces nouvelles découvertes, les étudiants actuels ont accès à beaucoup plus de connaissances que leurs aînés et les équipes pédagogiques sont souvent obligées de faire des choix sur le contenu des unités d'enseignement. Les stratégies en synthèse totale sont

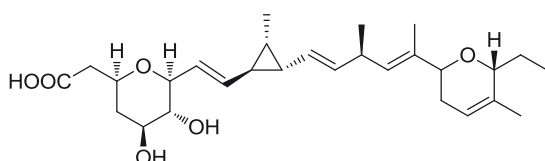
Avant-propos

surtout abordées à un niveau Master, alors que les bases de la chimie organique abordées en Licence nécessitent un long apprentissage. S'il existe de nombreux ouvrages d'exercices de chimie organique adaptés au premier cycle, peu de livres de ce type destinés aux étudiants de second cycle sont proposés ; il nous est apparu utile d'écrire ce manuel d'exercices à un niveau Master afin que les étudiants puissent s'entraîner. Ce projet a germé il y a quelques années et nous sommes heureux de pouvoir enfin le concrétiser. Nous avons privilégié un format proche des sujets d'examen que nous avons nous-mêmes proposés à nos étudiants. De plus, il nous est apparu indispensable de proposer une correction et celle-ci figure juste à la suite des problèmes posés. Même si les étudiants ciblés sont surtout ceux de Master 1^{re} année, nous pensons qu'il sera également utile aux étudiants inscrits en Master 2^e année, aux élèves des Écoles d'Ingénieurs de Chimie et à ceux qui préparent le concours de l'Agrégation Sciences Physiques option Chimie, puisque les trente-cinq problèmes sélectionnés sont de difficulté variable. Lors de l'élaboration de cet ouvrage, nous nous sommes efforcés de rassembler des articles récents issus de journaux scientifiques reconnus mondialement par la communauté des chercheurs en chimie organique. Il n'est pas toujours aisé de sélectionner des problèmes qui soient adaptés au contenu pédagogique ; cependant, il nous paraît essentiel de conserver les synthèses telles que les auteurs les avaient décrites. Il ne faut surtout pas oublier que la chimie organique est une science empirique et qu'il existe quelquefois des méthodologies substrat-dépendantes.

Conscients de ne pas pouvoir aborder toutes les réactions de la chimie organique, des choix ont été effectués en fonction de mots-clés qui nous semblaient indispensables pour un tel niveau. Nous espérons que les étudiants trouveront en cet ouvrage l'entraînement utile à la réussite à leurs examens et une façon différente pour approfondir leurs connaissances en chimie organique.

SYNTHÈSE DE L'AMBRUTICINE

1

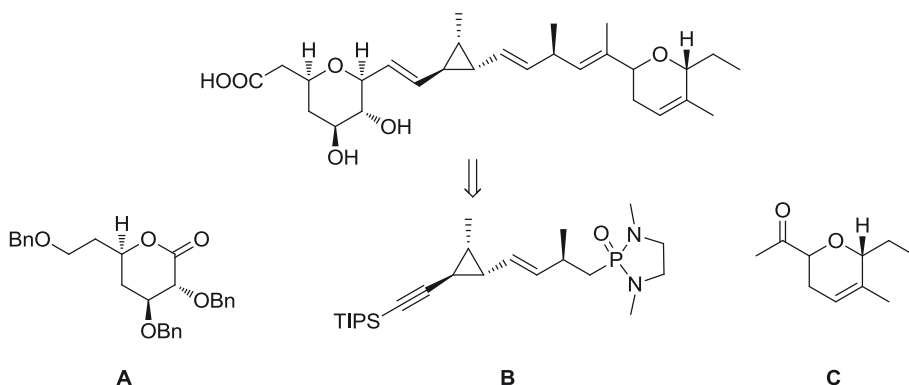


L'ambruticine est une molécule antifongique isolée en 1977 de *Polyangium cellulosum*. Elle présente une activité puissante contre une large gamme de pathogènes tels que *Aspergillus flavus*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis* et *Hansenula anomala* avec des MIC (concentration d'inhibition minimale) de 0,03-1,6 µg/mL et pas de toxicité observée chez la souris.

Mots-clés

Réaction de Seyferth, réaction de Wittig, oxydation de Swern

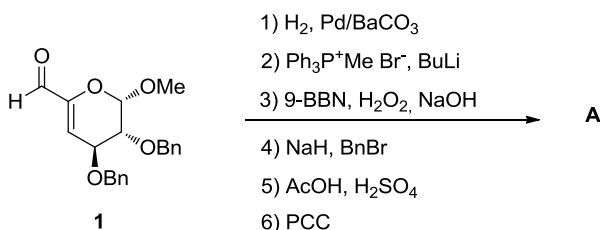
Rétrosynthèse



ÉNONCÉ

1.1 Préparation de A

Le dérivé **1** qui est issu du glucose après quelques étapes, subit la suite des réactions suivantes pour conduire à **A** :



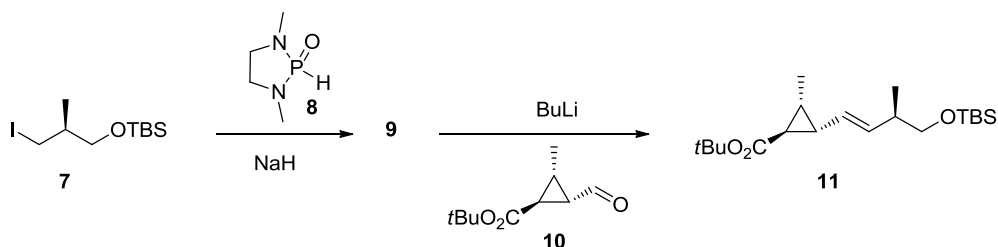
Donner la structure des intermédiaires **2**, **3**, **4**, **5** et **6**.

1.2 Préparation de B

Le dérivé **7** réagit avec la diazaphospholidine **8** en présence d'hydrure de sodium.

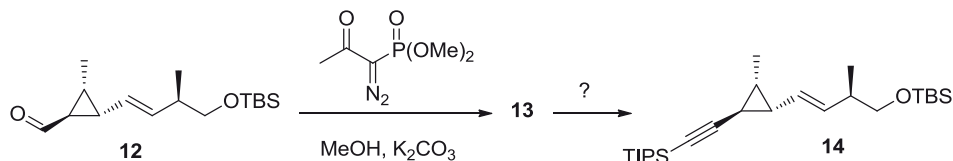
Donner la structure du composé **9** obtenu.

Celui-ci en présence de BuLi et de l'aldéhyde cyclopropanique **10** conduit au composé **11**. Expliquer la formation de ce composé.



Proposer des conditions permettant de transformer **11** en **12**.

Le composé **12** subit une homologation de Seyferth avec le réactif d'Ohira-Bestmann et l'alcyne **13** obtenu est ensuite transformé en **14**. Donner la structure de **13** en expliquant et les conditions permettant d'obtenir **14**.



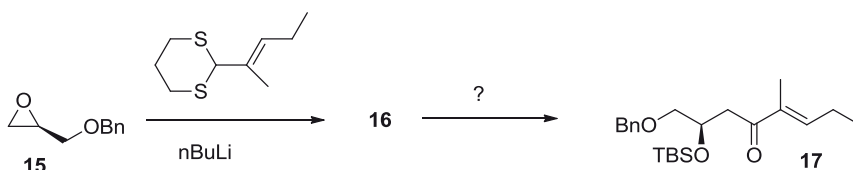
Comment peut-on obtenir **B** à partir de **14** en trois étapes ?

1.3 Préparation de C

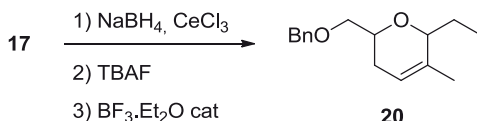
L'époxyde **15** réagit avec le dithiane ci-dessous en présence de BuLi pour conduire à **16**.

Comment peut-on préparer le dithiane ? Donner la structure de **16**.

Celui-ci est ensuite transformé en composé **17**. Donner les réactifs.



Ce dernier subit les transformations suivantes :



Donner la structure des intermédiaires **18** et **19**.

Donner le mécanisme de la transformation **19** → **20**.

Donner les étapes successives permettant d'obtenir **C** à partir de **20**.

1.4 Fin de la synthèse

Le composé **B** et le composé **C** sont couplés en présence de BuLi. Donner la structure du composé **21** obtenu en expliquant sa formation.

Celui-ci est traité avec le TBAF, puis le produit **22** obtenu, dont on demande la structure, est couplé à **A** en présence de BuLi. Donner la structure du composé **23** obtenu en expliquant. Ce dernier subit une réduction par Et_3SiH en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (obtention de **24**).

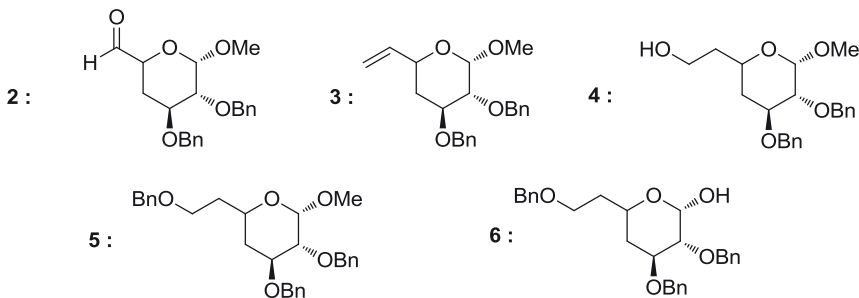
Après une débenzylation (obtention de **25**), réduction de la triple liaison en double de configuration *E* (obtention de **26**) et oxydation, l'ambruticine est obtenue.

Donner la structure des composés **24-26** et les réactifs permettant leur obtention.

CORRIGÉ DÉTAILLÉ

1.1 Préparation de A

Voici la structure des composés **2-6** :



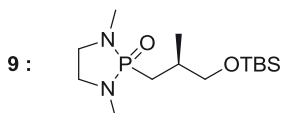
Dans un premier temps la double liaison est réduite sélectivement par hydrogénation catalysée au palladium sur BaCO_3 . La réaction suivante est une réaction de Wittig avec le phosphorane $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ formé *in situ* par action de BuLi sur le sel de phosphonium

1 • Synthèse de l'ambruticine

(pour le mécanisme, voir synthèse n° 21). La formation de **4** est issue d'une hydroboration suivie d'une oxydation en milieu basique. L'alcool anti-Markovnikov est obtenu. L'étape suivante est une benzylation de la fonction alcool de **4**. Le composé **6** est obtenu par hydrolyse acide de la fonction acétal de **5**.

1.2 Préparation de B

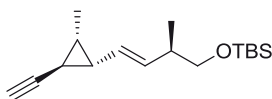
Voici la structure du composé **9** :



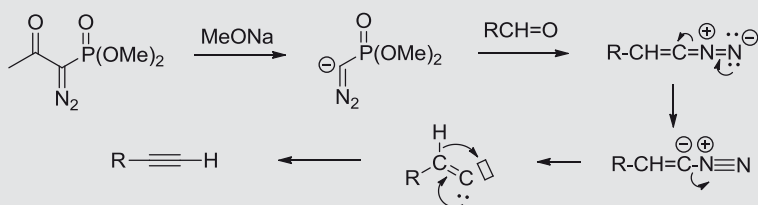
La transformation de **9** à **10** est une réaction de type Wittig, BuLi permettant d'obtenir l'anion en α du phosphore qui attaque ensuite la fonction aldéhyde de **10**.

Pour transformer **11** en **12** il faut réduire l'ester en alcool (DIBAL) puis oxyder l'alcool en aldéhyde (oxydation de Swern DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N (pour le mécanisme, voir synthèse n° 27) ou oxydation avec le periodinane de Dess-Martin (voir synthèse n° 22)).

Voici la structure de **13** :



Réaction de Seyferth avec le réactif d'Ohira-Bestmann



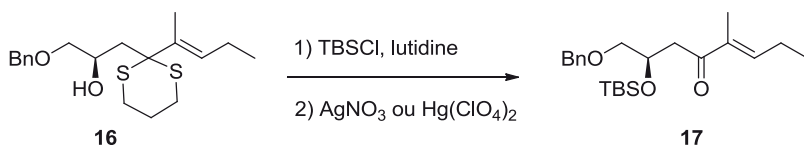
Pour obtenir **14** il faut déprotonner l'alcyne vrai (BuLi) puis ajouter TIPSCl.

Pour passer à **B** il faut retirer le groupement protecteur TBS (ceci se fait sélectivement en milieu acide par l'acide camphosulfonique). Il faut ensuite transformer la fonction $-\text{OH}$ en iodure (I_2 , PPh_3 , imidazole). Celui-ci doit alors réagir avec la base conjuguée de la diazaphospholidine **8** (**8**+LiHMDS).

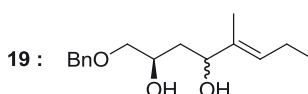
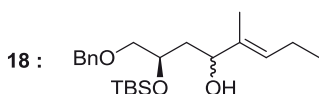
1.3 Préparation de C

Le dithiane est obtenu par réaction de l'aldéhyde correspondant avec le propane-1,3-dithiol.

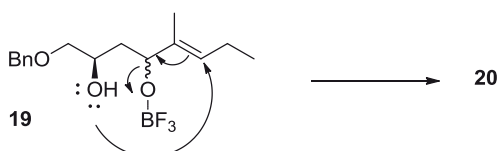
Voici la structure de **16** et les réactifs pour sa transformation en **17**.



Voici la structure des composés **18** et **19** :



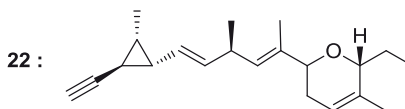
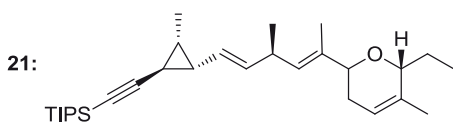
La première étape est la réduction de l'énone en alcool allylique dans les conditions de Luche et la deuxième la déprotection de l'éther silylé.



Pour accéder à **C** à partir de **20** il faut tout d'abord débenzyler sans toucher la double liaison (Na dans NH_3 liquide) puis oxyder la fonction alcool en aldéhyde (oxydation de Swern DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N), faire réagir l'organomagnésien MeMgBr sur l'aldéhyde puis oxyder à nouveau dans les mêmes conditions l'alcool secondaire en cétone.

1.4 Fin de la synthèse

Les composés **B** et **C** sont couplés en présence de BuLi selon une réaction de type Wittig. Voici la structure des composés **21** et **22** obtenus :



Voici la structure des composés **23** à **26** :

