



## DNS1 – Chimie organique (PCSI) (à rendre le 10 septembre)

### Synthèse des salicylihalamides A et B

#### Données

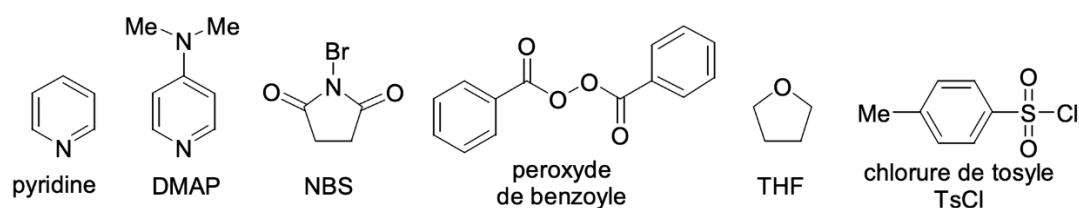
Constante de Planck	$h = 6,62 \cdot 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$
Célérité de la lumière	$c = 3,0 \cdot 10^8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$
Constante d'Avogadro	$N_A = 6,0 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

#### Numéros atomiques Z et électronégativités $\chi$ de Pauling

Élément	H	C	O	F	Si	Cl
Z	1	6	8	9	14	17
$\chi$	2,20	2,55	3,44	3,98	1,90	3,16

#### Formules topologiques de groupes ou d'espèces chimiques apparaissant dans l'énoncé

PMB ou P <i>para</i> -méthoxybenzyle	TBS <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle	PMP <i>para</i> -méthoxyphényle	TIPS triisopropylsilyle



#### Énergies de liaison

Liaison	Br-Br	C-Br	C-H	C-C
Energie (kJ·mol <sup>-1</sup> )	190	280	415	350

#### Valeurs de déplacements chimiques $\delta$ du proton en RMN <sup>1</sup>H

Atome H	-CH-C-	-CH-C=C-	H-C≡C	-CH-C=O	-CH-OR	-CH=C-	-CH=O
$\delta$ (ppm)	0,9-1,3	1,6-2,5	1,8-3,1	2,0-3,0	3,3-3,7	4,5-6,0	9,5-10,0

### Nombres d'onde $\sigma$ de vibration d'élongation de quelques liaisons en spectroscopie infrarouge

Liaison	OH	CH	C=C	C=O
$\sigma(\text{cm}^{-1})$	3300–3600	2910–2970	1580–1620	1710–1750

### Exemples d'oxydants utilisés en chimie organique

CrO <sub>3</sub> , pyridine	Oxydation des alcools primaires en aldéhydes Oxydation des alcools secondaires en cétones
H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> acétone	Oxydation des alcools primaires en acides carboxyliques Oxydation des alcools secondaires en cétone

### Ordre de grandeurs de constantes d'acidité $K_a$ extrapolées dans l'eau

Couple acide-base	$pK_a$
acide carboxylique RCOOH / ion carboxylate RCOO <sup>o</sup>	3–5
4-diméthylaminopyridinium DMAPH <sup>o</sup> / 4-diméthylaminopyridine DMAP	10
phénol Ph-OH / ion phénolate Ph-O <sup>o</sup>	10
alcool R-OH / ion alcoolate R-O <sup>o</sup>	16–18
aldéhyde ou cétone R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> CH-CO-R <sup>3</sup> / ion énolate R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> C-CO-R <sup>3o</sup>	20
alcyne vrai R-C≡C-H / ion alcynure R-C≡C <sup>o</sup>	25
dihydrogène H <sub>2</sub> / ion hydrure H <sup>o</sup>	35
diisopropylamine iPr <sub>2</sub> NH / diisopropylamidure iPr <sub>2</sub> N <sup>o</sup>	36
alcane R-H / carbanion R <sup>o</sup> ou organométallique R-MgX	40

### Données relatives à certaines espèces chimiques (extraites du site du fournisseur Sigma-Aldrich)

#### Dibrome

Formule brute	Br <sub>2</sub>
Masse molaire	159,8 g·mol <sup>-1</sup>
<i>Propriétés physiques</i>	
Température de fusion	-7,2 °C
Température d'ébullition	58,8 °C
Densité à 20 °C	3,12
Pression de vapeur saturante à 20 °C	23,3 kPa <sup>o</sup>
<i>Mentions de danger</i>	H314 Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux H330 Mortel par inhalation H400 Très toxique pour les organismes aquatiques



#### N-bromosuccinimide

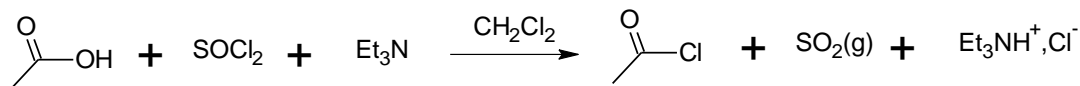
Formule brute	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> BrNO <sub>2</sub>
Masse molaire	177,9 g·mol <sup>-1</sup>
<i>Propriétés physiques</i>	
Température de fusion	175 °C
Température d'ébullition	221 °C
Pression de vapeur saturante à 20 °C	Donnée non disponible
<i>Mentions de danger</i>	H272 Peut aggraver un incendie ; comburant. H290 Peut être corrosif pour les métaux. H315 Provoque une irritation cutanée. H317 Peut provoquer une allergie cutanée. H319 Provoque une sévère irritation des yeux. H341 Susceptible d'induire des anomalies génétiques. H400 Très toxique pour les organismes aquatiques. H314 Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux H330 Mortel par inhalation H400 Très toxique pour les organismes aquatiques



## Données sur les chlorures d'acyles (famille fonctionnelle non encore abordée)

### 1 – Formation d'un chlorure d'acyle

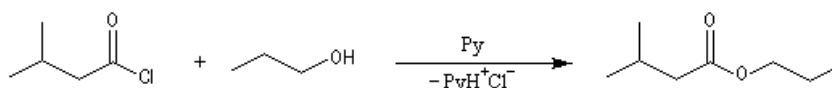
Une méthode classique de préparation des chlorures d'acyle au laboratoire consiste à transformer un acide carboxylique par action du chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$  dans le dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en présence d'une base. Par exemple, la conversion de l'acide éthanoïque par le chlorure de thionyle en présence de triéthylamine peut être modélisée par l'équation de réaction suivante :



### 2 – Utilisation des chlorures d'acyle

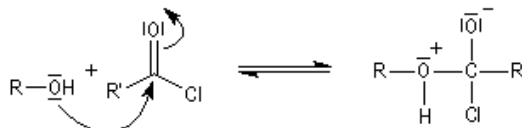
Les chlorures d'acyle sont d'excellents électrophiles. De nombreux nucléophiles réagissent avec cette famille de fonction. Même si le bilan de l'action du nucléophile est celui d'une substitution de l'atome de chlore par le nucléophile, le mécanisme réactionnel est de type addition nucléophile suivie d'une élimination du nucléofuge (ion chlorure).

Par exemple, lorsqu'un chlorure d'acyle est mis en présence d'un alcool et d'une base comme la diméthylaminopyridine DMAP, un ester est formé. Un schéma de transformation est présenté ci-dessous.

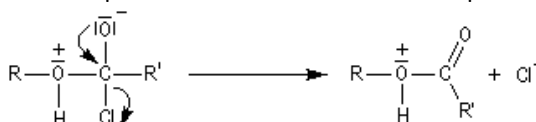


Le mécanisme réactionnel présente les étapes suivantes (le mécanisme est tiré du site internet <https://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/alcools.htm> : cet auteur n'entoure pas les charges formelles ce qui est déconseillé aux concours)

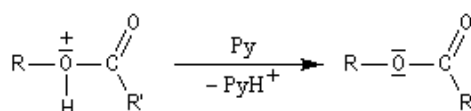
1. addition nucléophile de l'alcool sur le chlorure d'acyle conduisant à un intermédiaire tétraédrique :



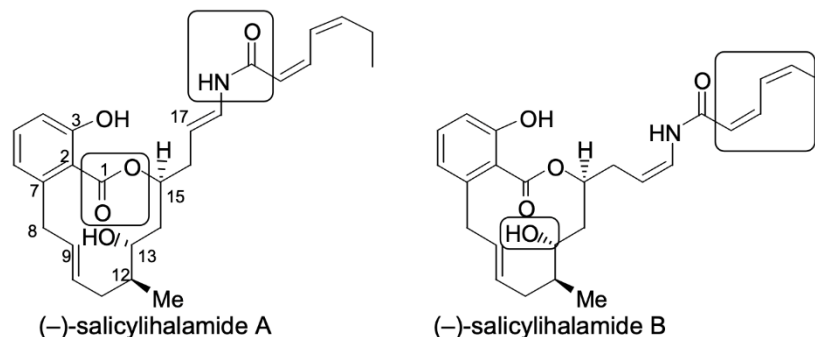
2. fragmentation de l'intermédiaire par élimination de l'ion chlorure qui fournit un ester protoné :



3. déprotonation par la base de l'ester protoné :



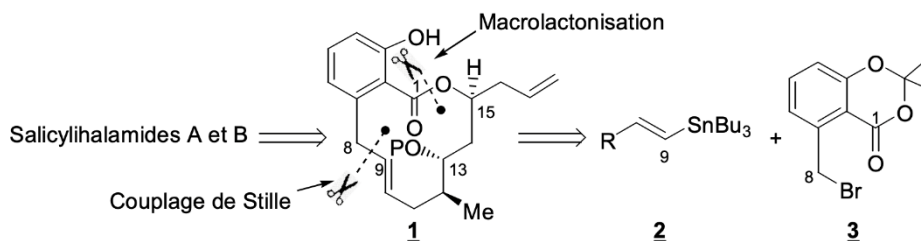
Les éponges marines produisent des espèces chimiques aux architectures moléculaires et aux propriétés pharmacologiques des plus intéressantes. Il y a une vingtaine d'années, une paire d'espèces chimiques nommées salicylihalamides A et B, représentées **figure 1**, a été isolée d'une éponge marine recueillie au large des côtes de l'Australie-Occidentale. Les différents tests réalisés avec ces espèces ont permis d'établir qu'elles présentent un mécanisme d'action d'un nouveau type sur les cellules cancéreuses. La recherche de voies pour leur synthèse est apparue pertinente pour développer une nouvelle classe d'antitumoraux. Ce problème porte sur l'étude d'une synthèse du (-)-salicylihalamide A publiée par G.A. Holloway, H.M. Hügel et M.A. Rizzacasa dans le *Journal of Organic Chemistry* (2003, 68,2200-2204).



**Figure 1** – Structure des (-)-salicylihalamides A et B

Les salicylihalamides A et B possèdent un macrocycle à 12 atomes. La synthèse du salicylihalamide A est menée à partir de l'espèce chimique **1** dont une partie de la rétrosynthèse est présentée **figure 2**. Cette synthèse met en jeu deux étapes-clés :

- un couplage de Stille entre le vinylstannane **2** (R désignant un groupe alkyle de structure à préciser) et l'espèce **3** ;
- une macrolactonisation pour former l'espèce chimique **1**, P étant un groupe protecteur dont la structure sera précisée ultérieurement.



**Figure 2** – Schéma rétrosynthétique de la synthèse de l'espèce chimique **1**

## 1 - Structure du (-)-salicylihalamide A

1. Nommer les quatre familles fonctionnelles correspondant aux groupes encadrés sur la **figure 1**.
2. Indiquer la signification du symbole (-) présent dans les noms des (-)-salicylihalamides A et B.
3. Déterminer, en justifiant, le stéréodescripteur des centres stéréogènes C<sub>13</sub> et C<sub>15</sub> du (-)-salicylihalamide A.

## 2 - Réaction de couplage de Stille

La réaction de couplage de Stille utilise différents dérivés du palladium dont le diacétate de palladium Pd(OAc)<sub>2</sub>, l'anion acétate étant noté AcO<sup>-</sup> (ou éthanoate de formule CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>). Le cycle catalytique de la réaction de couplage de Stille, entre un vinylstannane RCH=CHSnBu<sub>3</sub> (Bu : groupe butyle) et un dérivé bromé R'-Br (R et R' : groupes alkyles) est présenté **figure 3**.

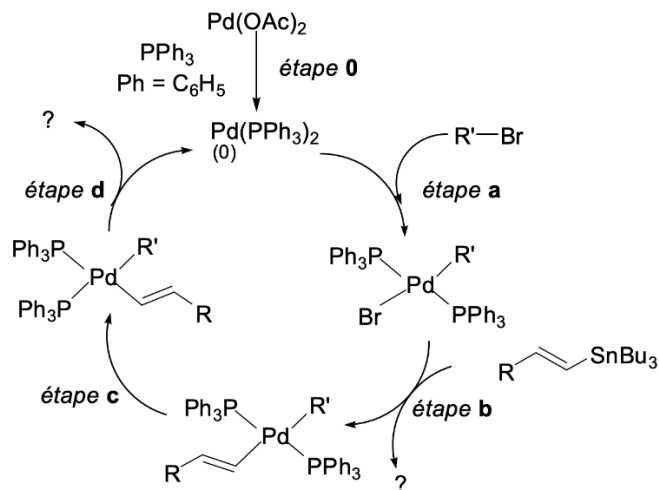


Figure 3 – Cycle catalytique de la réaction de couplage de Stille

- En raisonnant par conservation des atomes, représenter les espèces chimiques formées lors des étapes b et d.
- En déduire l'équation de la réaction modélisant le couplage de Stille.

Le couplage de Stille entre le vinylstannane **2** et le dérivé bromé **3** conduit à l'espèce chimique **4** (figure 4).

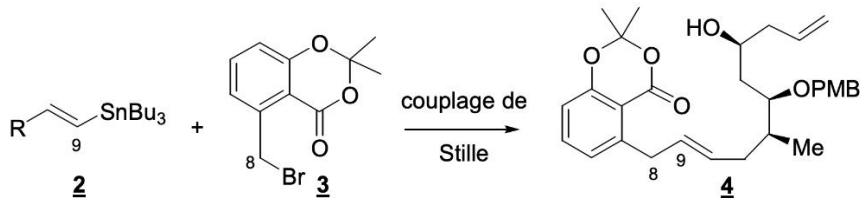


Figure 4 – Réaction de couplage de Stille

- Représenter la formule topologique du vinylstannane **2** permettant la formation de l'espèce chimique **4** à partir de l'espèce **3**, en précisant notamment la structure du groupe R.

### 3 - Préparation de l'espèce chimique **11**, précurseur du vinylstannane **2**

L'espèce chimique **11**, précurseur du vinylstannane **2**, est préparée à partir de l'aldéhyde **5** selon la séquence réactionnelle de la figure 5.

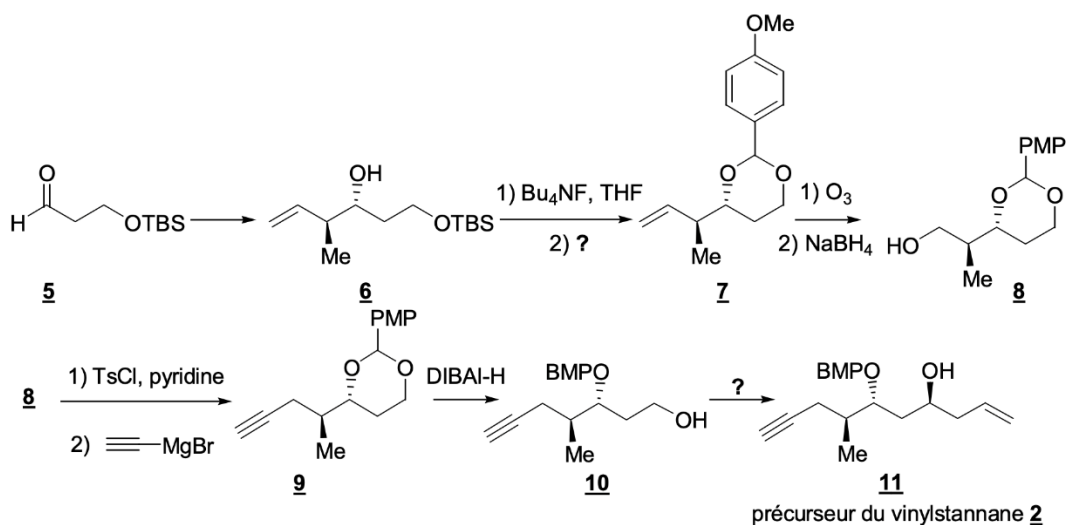
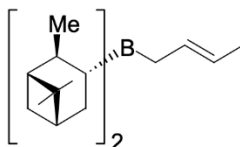


Figure 5 – Synthèse de l'espèce chimique **11**

7. Proposer un réactif appartenant à la famille des organomagnésiens mixtes qui aurait permis la transformation **5** → **6**.
8. Justifier la nécessité de protéger l'alcool sous la forme d'un dérivé silylé (–OTBS) dans le cadre d'une synthèse magnésienne.
9. Représenter les stéréoisomères de configuration qui auraient été formés lors de cette transformation. Qualifier l'activité optique du mélange final.

Dans la voie privilégiée par les chercheurs, la transformation **5** → **6** met en œuvre l'allylborane représenté à la **figure 6**. Cet allylborane est intermédiairement transformé en carbanion avant de réagir avec l'aldéhyde **5**.



**Figure 6** – Représentation de l'allylborane

10. Identifier, en justifiant votre réponse, les atomes d'hydrogène à caractère acide dans l'allylborane.
11. Justifier l'intérêt d'utiliser cet allylborane et qualifier la sélectivité observée.
12. (5/2) Justifier que l'utilisation de cet allylborane induise une telle sélectivité.

L'action de sels de fluorure, tels que le fluorure de potassium KF ou le fluorure de tétrabutylammonium Bu<sub>4</sub>NF, permet de transformer un éther de silyle R–OTBS en alcool R–OH (étape 1 de la transformation **6** → **7**).

13. Représenter l'espèce chimique **6'** obtenue par action du fluorure de tétrabutylammonium Bu<sub>4</sub>NF sur l'espèce chimique **6**.
14. Proposer des conditions opératoires optimales (réactifs, montage et solvant) pour former l'espèce chimique **7** à partir de **6'** (étape 2 de la transformation **6** → **7**).
15. Écrire, en tenant compte des conditions opératoires proposées, un mécanisme pour la transformation **6'** → **7**.

Sous l'action de l'ozone O<sub>3</sub>, suivie de celle de NaBH<sub>4</sub>, l'espèce chimique **7** est transformé en alcool **8**.

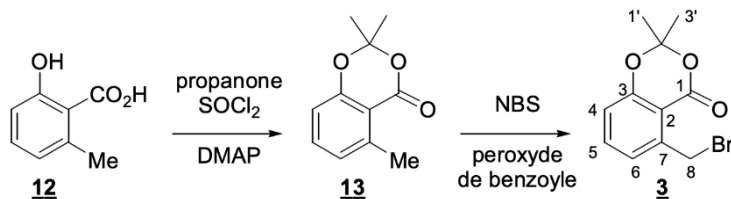
16. Donner une représentation de Lewis de l'ozone sachant que l'entité n'est pas cyclique. Écrire, le cas échéant, toutes les formules mésomères.
17. Déterminer l'éventuelle polarité de la molécule d'ozone.

L'espèce chimique **8** est ensuite successivement traitée par le chlorure de tosyle TsCl, en présence de pyridine, puis par le bromure d'acétylure de magnésium HC≡C–MgBr pour obtenir l'espèce chimique **9**. Le traitement de cette espèce chimique par le DIBAL–H conduit à l'alcyne terminal **10** (transformation non étudiée). Ce dernier est finalement transformé, selon une séquence réactionnelle à préciser, en précurseur **11** du vinylstannane **2**.

18. Justifier l'intérêt de la transformation de l'espèce chimique **8** avec le chlorure de tosyle TsCl. Préciser le rôle joué par la pyridine. Représenter l'espèce chimique **8'** formée.
19. Proposer, en appuyant sur les ordres de grandeurs de constantes d'acidité fournis dans les données, des réactifs à partir desquels former le bromure d'acétylure de magnésium HC≡C–MgBr sachant que sa formation procède par une réaction acide-base.
20. Proposer une séquence réactionnelle permettant la transformation de l'espèce **10** en précurseur **11** du vinylstannane **2**. Identifier les inconvénients d'une telle séquence.

#### 4 - Préparation du dérivé bromé **3**

Le dérivé bromé **3** a été préparé à partir de l'acide carboxylique **12** selon la séquence réactionnelle de la **figure 7**.



**Figure 7** – Préparation du dérivé bromé **3**

Le spectre infrarouge de l'espèce **3** présente, entre autres, deux bandes caractéristiques à 1748 et 1608  $\text{cm}^{-1}$ .

21. Attribuer les bandes observées en spectroscopie infrarouge.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'espèce chimique **3**, enregistré à 500 MHz dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ), présente les signaux répertoriés dans le **tableau 1**.

déplacement chimique $\delta$ (ppm)	multiplicité	intégration relative
1,69	singulet	6H
2,67	singulet	2H
6,79	doublet, $J=8,0$ Hz	1H
6,91	doublet, $J= 8,0$ Hz	1H
7,37	triplet, $J=8,0$ Hz	1H

**Tableau 1** – Signaux du spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'espèce chimique **3**

22. Attribuer aux atomes d'hydrogène les différents signaux du spectre RMN  $^1\text{H}$ . La réponse sera présentée sous la forme d'un tableau et en conservant pour les atomes de carbone la numérotation adoptée **figure 7**.

Étiquette	$\delta$ (ppm)	intégration	multiplicité	interprétation/attribution
a	1,69	6H	singulet	
b	2,67	2H	singulet	
c	6,79	1H	doublet, $J=8,0$ Hz	
d	6,91	1H	doublet, $J= 8,0$ Hz	
e	7,37	1H	triplet, $J=8,0$ Hz	

On suppose que le chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$  permet de transformer uniquement l'acide carboxylique **12** en chlorure d'acyle (transformation explicitée dans les données). La DMAP agit alors en tant que base et la propanone en tant qu'électrophile. Le chlorure d'acyle agit également en tant qu'électrophile.

23. En vous aidant des données du début de l'énoncé, proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de l'espèce chimique **13** à partir du chlorure d'acyle formé à partir de l'espèce chimique **12**.

Pour mener la bromation **13**  $\rightarrow$  **3**, une méthode alternative consiste à utiliser le dibrome à la place du NBS privilégié par les chercheurs. En présence de dibrome, le mécanisme réactionnel probable est indiqué à la **figure 8**. L'initiation du mécanisme nécessite une irradiation lumineuse pour former des atomes de brome  $\text{Br}^\bullet$  par rupture homolytique de la liaison  $\text{Br}-\text{Br}$  lors de l'étape renversable (1). Le symbole " $\bullet$ " représente un électron de valence célibataire de l'atome de brome  $\text{Br}^\bullet$  ou du radical  $\text{R}^\bullet$ .

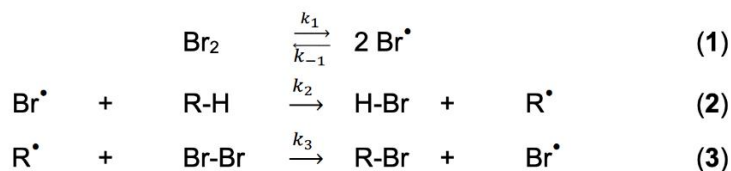


Figure 8 – Mécanisme réactionnel de la bromation photochimique d'un alcane

24. Déterminer, en exploitant les valeurs d'énergie de liaison fournies dans les données, un ordre de grandeur de la longueur d'onde à laquelle il conviendrait de se placer pour former des atomes de brome  $\text{Br}^\bullet$  par dissociation homolytique du dibrome.
25. Établir, à partir du mécanisme réactionnel proposé et en appliquant l'AEQS aux atomes de brome  $\text{Br}^\bullet$  et aux radicaux  $\text{R}^\bullet$ , la loi de vitesse de cette réaction de bromation.
26. Justifier pourquoi, au laboratoire, l'usage du dibrome est limité et pourquoi l'utilisation du NBS lui est préférée.

## 5 – Macrolactonisation et fonctionnalisation de la chaîne latérale de l'espèce chimique 1

L'espèce chimique **4**, formée par le couplage de Stille, est ensuite transformée en espèce **1**, selon une réaction de macrolactonisation réalisée en présence d'hydrure de sodium NaH dans le THF (figure 9). La macrolactonisation est favorisée par une dilution élevée. L'espèce chimique **1** est obtenue après une hydrolyse acide.

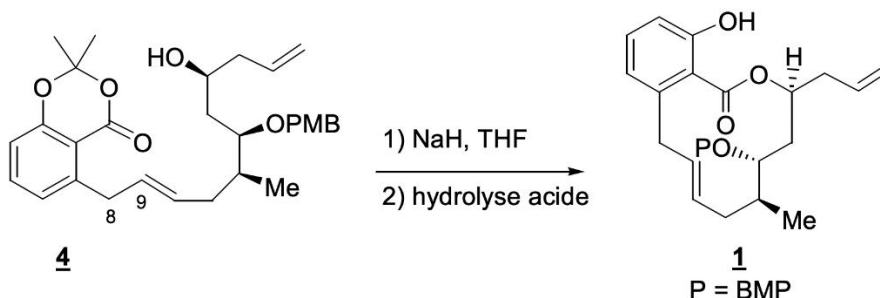


Figure 9 – Macrolactonisation

27. Identifier le rôle joué par l'hydrure de sodium NaH dans la macrolactonisation de l'espèce chimique **4**. Justifier que cette réaction soit réalisée à forte dilution.
28. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de l'espèce chimique **1** à partir de l'espèce **4** sachant que l'action d'un nucléophile sur un ester procède selon un mécanisme réactionnel du type addition nucléophile suivie d'une élimination.

L'espèce chimique **1** est ensuite traitée par le triflate de triisopropylsilyle TIPSOTf pour obtenir l'espèce **14**. On précise que l'anion triflate  $\text{TfO}^-$  a pour formule  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ . La chaîne latérale de l'espèce chimique **14** est fonctionnalisée afin de former l'alcool **15** représenté figure 10 :

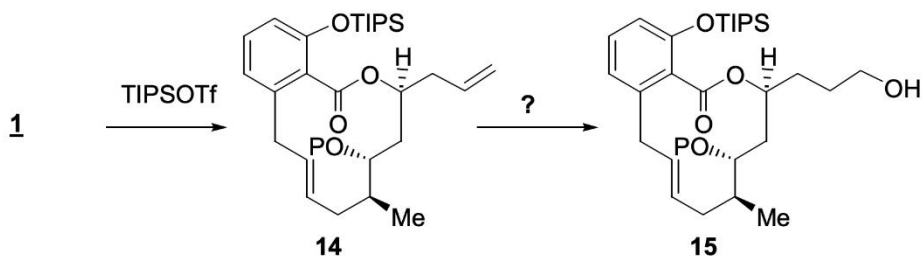


Figure 10 – Formation de l'alcool **15**