



DNS7 – Chimie organique

Synthèse de l'ingénol (extrait remanié ENS Ulm 2023)

Données

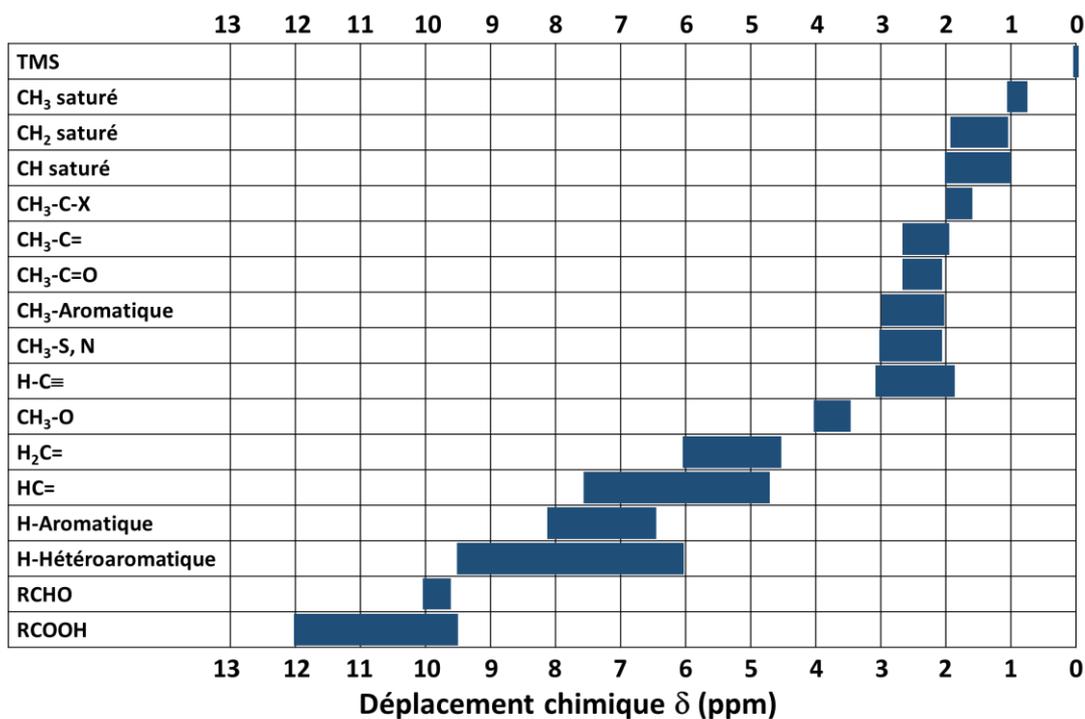
Bandes caractéristiques en spectroscopie infrarouge.

Les données indiquées correspondent aux nombres d'onde des extrema des bandes observées.

| Nature de la liaison | σ (cm ⁻¹) |
|--------------------------|------------------------------|
| O–H alcool | 3200 – 3700 |
| O–H acide carboxylique | 2500 – 3200 |
| C–H (H aromatique) | 3000 – 3100 |
| C–H (H alcène) | 3030 – 3080 |
| C–H (H alkyle) | 2800 – 3000 |
| C–H (H aldéhyde) | 2750 – 2900 |
| C=O (ester) | 1700 – 1750 |
| C=O (aldéhyde et cétone) | 1650 – 1730 |
| C=O (acide carboxylique) | 1680 – 1710 |

| Nature de la liaison | σ (cm ⁻¹) |
|---|------------------------------|
| C=C (alcène) | 1625 – 1685 |
| C=C (aromatique) | 1450 – 1600 |
| C–H dans CH ₂ et CH ₃ | 1350 – 1470 |
| C–O (alcool tertiaire) | 1110 – 1220 |
| C–O (alcool secondaire) | 1050 – 1160 |
| C–O (alcool primaire) | 1000 – 1080 |
| C–O (éther) | 1050 – 1170 |
| C–Br | 600 – 750 |

Déplacements chimiques typiques en spectroscopie de RMN du proton.



L'ingénol **33** (représenté sur la figure 1), un diterpène, a été isolé pour la première fois de la plante *Euphorbia ingens* par Hecker et ses collaborateurs en 1968. L'architecture complexe de la molécule d'ingénol a été révélée par analyse d'un de ses cristaux à l'aide de rayons X. Celle-ci présente un certain nombre de caractéristiques notables, notamment quatre cycles (dont un cyclopropane), huit stéréocentres (cinq contigus, un quaternaire) dont un groupement hydroxyle quaternaire particulièrement encombré. Cependant, on peut dire que la caractéristique la plus unique de l'ingénol est son noyau trans-bicyclo[4.4.1]undécane : ce système cyclique ponté « in/out » crée une contrainte angulaire importante dans la molécule.

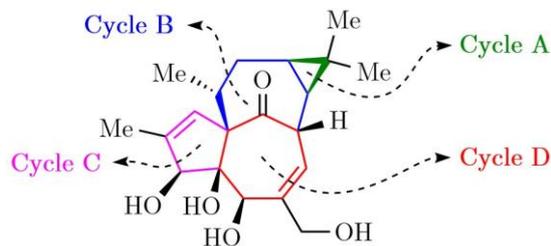


Figure 1 – Structure de l'ingénol 33

A. Construction du cycle B

L'installation du cycle A étant réalisée, la synthèse se poursuit selon le schéma réactionnel présenté sur la figure 5 afin de construire le cycle B en 5 étapes à partir de l'espèce chimique **4**.

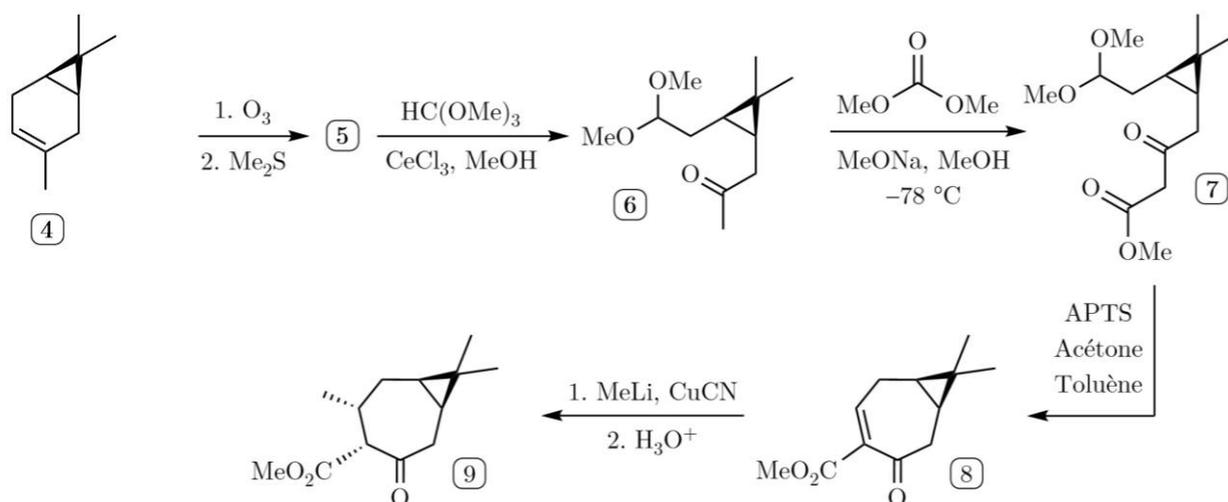


Figure 2 – Schéma réactionnel de construction du cycle B

1. Le spectre infrarouge de l'espèce **5** présente une large bande de vibration autour de 1730 cm^{-1} , une bande autour de 2740 cm^{-1} et aucune bande remarquable autour de 1650 cm^{-1} . En vous aidant de l'information figure 3, proposer une structure pour l'espèce **5**. Qualifier la transformation **4** → **5**. Nommer les familles fonctionnelles auxquelles appartient l'espèce **5**.

La transformation **5** → **6** s'apparente à une transacétalisation, c'est-à-dire la transformation d'un acétal en un autre acétal. Elle est catalysée par le chlorure de cérium(III) CeCl_3 dont le rôle est celui d'acide de Lewis.

2. Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation **5** → **6** en modélisant le catalyseur acide par un ion H^+ .
3. Proposer une explication à l'utilisation de cette méthode par rapport à l'acétalisation classique mettant en jeu l'éthane-1,2-diol.
4. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de l'espèce **7**. Justifier que le choix de la base MeONa et la température du milieu réactionnel.

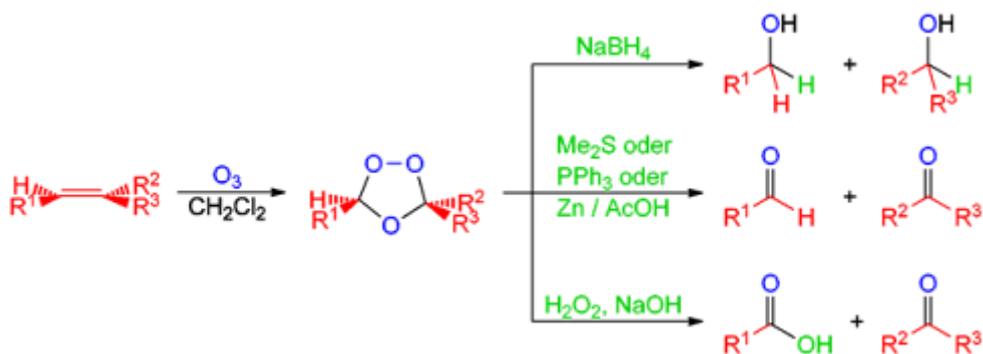


Figure 3 – Schéma de principe d'une ozonolyse (« oder » signifie « ou »)

- Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de l'espèce **8**. Proposer un rôle joué par l'acétone dans cette transformation.
- Justifier la nécessité de la protection de fonction réalisée lors de la transformation **5** → **6**.
- Montrer que l'espèce chimique **8** possède trois sites électrophiles. En déduire alors le mécanisme réactionnel de la formation de l'espèce chimique **9** sans faire intervenir le l'espèce chimique CuCN.

B. Construction du cycle C

Le cycle C est ensuite installé sur la molécule **9** par la séquence réactionnelle donnée sur la figure 4.

- Proposer une séquence mettant en jeu plusieurs transformations pour l'obtention de l'espèce chimique **10** à partir de l'espèce chimique **9**. Vous préciserez pour chaque étape les conditions réactionnelles envisagées.
- Donner la structure de l'espèce chimique **11**. Proposer une espèce pour remplacer la pyridine. Donner le mécanisme réactionnel de la formation de l'espèce **11**.
- Le 1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undéc-7-ène (DBU) est une base appartenant à un couple de pKa égal à 11,5. Identifier l'atome d'azote responsable de sa basicité. Donner alors la structure de l'espèce chimique **12** ainsi que le mécanisme réactionnel conduisant à son obtention.

La description du spectre de RMN ^1H de l'espèce **12** est la suivante : 6,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 13, 7,0 Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,04 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,66 (td, J = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 0,57 (td, J = 9,0, 7,0 Hz, 1H).

- Attribuer chacun des signaux du spectre RMN au(x) proton(s) correspondant(s) de l'espèce **12**. Préciser la multiplicité théoriquement attendue pour le signal à 2,33 ppm.
- (5/2) Nommer la transformation **12** → **13**. Identifier le rôle de BF_3 après avoir écrit son schéma de Lewis.
- Donner la structure de tous les stéréoisomères de **13** qui auraient pu se former au cours de cette réaction. Justifier avec précision l'obtention majoritaire de **13** par rapport à ses stéréoisomères.

Les étapes suivantes permettant la transformation de l'espèce **13** en espèce **16** ne sont pas étudiées.

- Sachant que l'espèce **16** est transformée en espèce **18** par une acétalisation et une C-alkylation, déterminer la structure de l'espèce **16**. Proposer un mécanisme pour l'étape **17** → **18**.

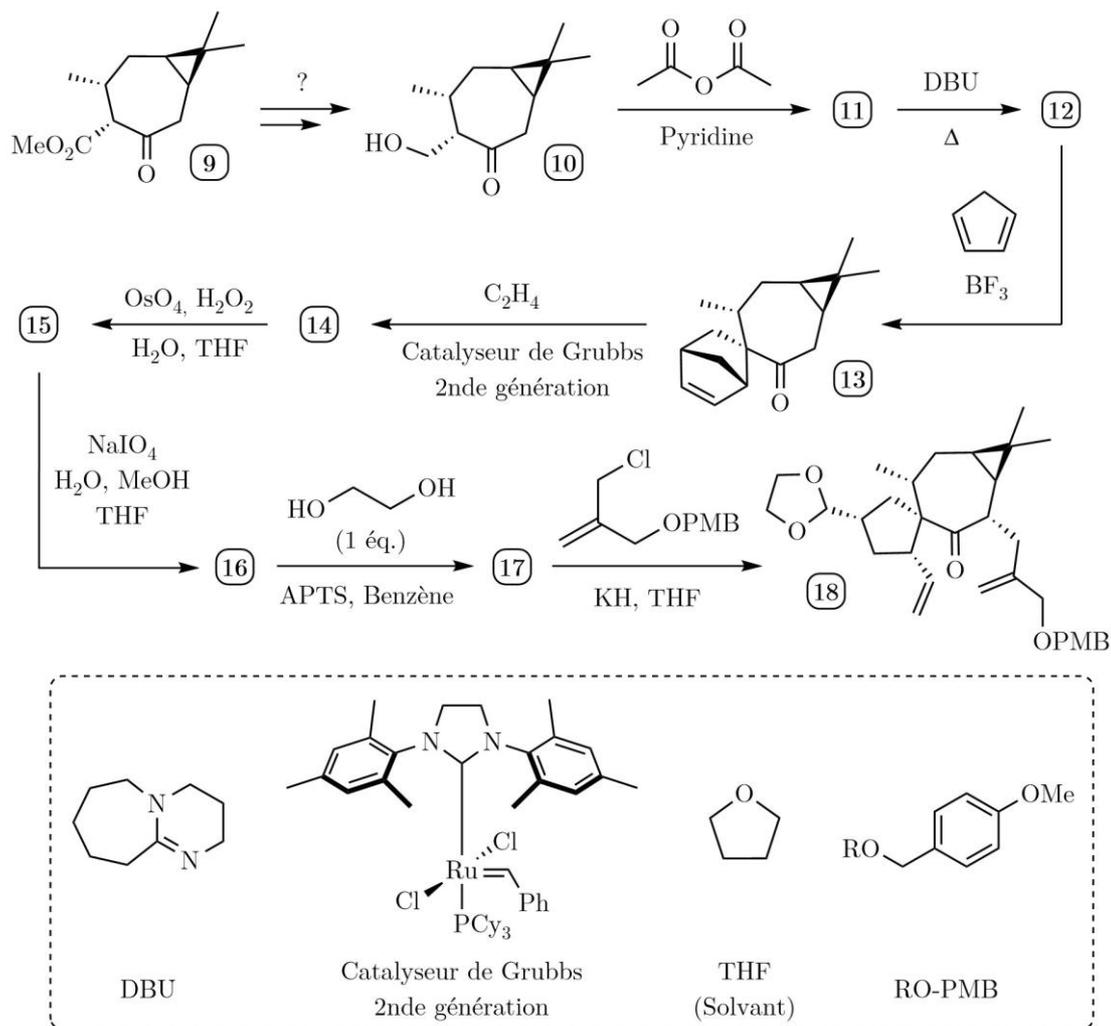


Figure 4 – Construction du cycle C et aménagement fonctionnel pour la formation du cycle D