DNS5 – Nucléophilie des carbonylés (à chercher pour le 17 novembre)

Synthèse totale de la cyrnéine A (sujet Mines-Ponts 2026 remanié)

Les données utiles sont rassemblées à la fin de l'énoncé. Pour l'écriture des mécanismes, on pourra utiliser des notations simplifiées (R, R'…) permettant de se concentrer sur les groupes caractéristiques qui interagissent.

Ces dernières années, l'identification d'activateurs cognitifs permettant l'amélioration de la mémoire ou des capacités neuronales est devenue un champ d'études majeur. Malgré la controverse inhérente à leur utilisation, ces molécules ouvrent des perspectives thérapeutiques prometteuses pour le traitement de maladies neurodégénératives, telles que l'atrophie neuritique. Dans ce domaine, il a été montré que la cyrnéine A (**1**), produit naturel initialement extrait du champignon *Sarcodon cyrneus*, favorise la croissance des neurites dans les cellules du phéochromocytome, cellules dont l'origine est commune à celle des neurones. L'équipe de Gademann a décrit la synthèse totale de la cyrnéine A (**1**) à partir de la (–)-(*R*)-carvone (**2**), molécule appartenant au « réservoir de chiralité », via la formation de l'intermédiaire **3** (Schéma 1). L'étude de cette synthèse fait l'objet de ce devoir construit à partir des articles : C. M. Marcotullio, R. Pagiotti, F. Maltese, Y. Obara, T. Hoshino, N. Nakahata, M. Curini, *Planta Med.* **2006**, *72*, 819–823 et E. Elamparuthi, C. Fellay, M. Neuburger, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4071–4073.

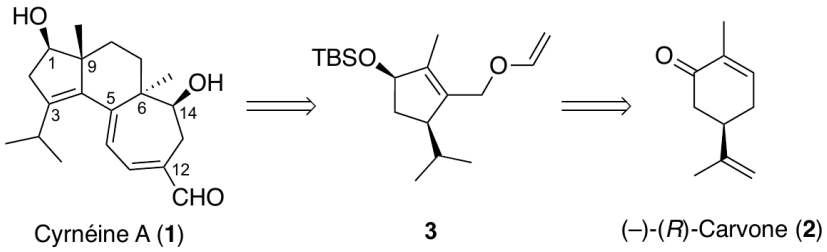


Schéma 1. Synthèse de la cyrnéine A à partir de la (–)-(R)-carvone.

1. Études préliminaires

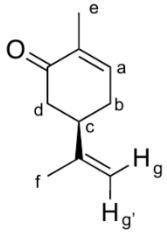
Q1. Préciser la signification du signe (–) utilisé pour caractériser la (*R*)-carvone. Décrire l'expérience permettant de mettre en évidence cette propriété.

Q2. Identifier la position des centres stéréogènes de la cyrnéine A (**1**). Indiquer leur nombre.

Q3. Déterminer les stéréodescripteurs des centres stéréogènes 6 et 9 de cette molécule (Schéma 1).

Le spectre de RMN du proton de la (–)-(*R*)-carvone (**2**) (300 MHz, $CDCl_3$) présente les signaux suivants (δ en ppm) ((s = singulet ; s l = singulet large ; t = triplet ; m = multiplet) :
6,74 (1H, *t*, *J* = 6,1 Hz) ; 4,79 (1H, *s l*) ; 4,74 (1H, *s l*) ; 2,81–2,98 (2H, *m*) ; 2,32–2,43 (1H, *m*) ; 1,79–2,01 (2H, *m*) ; 1,77 (3H, *s*) ; 1,73 (3H, *s*).

Q4. À l'aide des tables des Annexes 4 et 5, attribuer le plus précisément possible l'ensemble des signaux du spectre de RMN ^{1}H de la (–)-(*R*)-carvone (**2**) en utilisant la numérotation proposée ci-contre. Justifier les attributions.



 Creative Commons BY-NC-ND

2. Synthèse de l'espèce 3 à partir de la (–)-(*R*)-carvone

Une séquence réactionnelle en sept étapes, à partir de la (–)-(*R*)-carvone, a été décrite par l'équipe de Gademann afin d'obtenir l'intermédiaire **3** (Schéma 2). L'étape **6** → **7** permet le clivage de la double liaison C=C intracyclique pour former une entité à chaîne ouverte présentant deux groupes carbonyles. L'étape **7** → **8** est réalisée par chauffage de l'espèce **7** dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

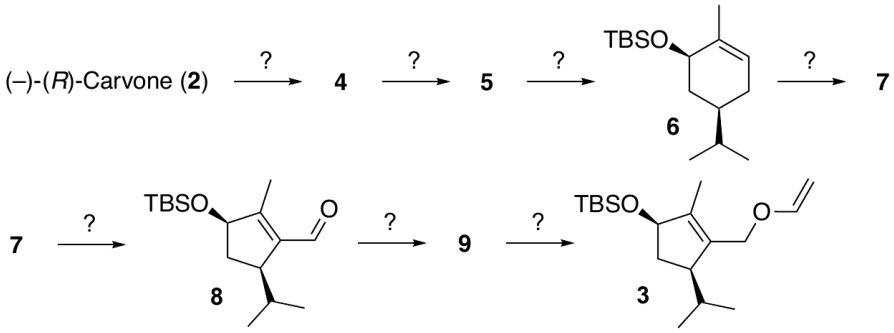
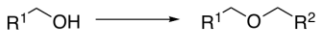
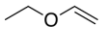
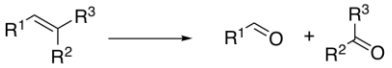
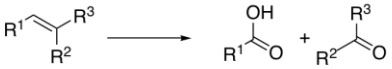
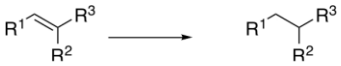


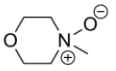
Schéma 2. Préparation de l'intermédiaire 3 à partir de la (–)-(R)-carvone.

Q5. En vous appuyant sur vos connaissances et sur la banque de transformations du Document 1, représenter les intermédiaires **4**, **5**, **7** et **9** et proposer des conditions opératoires pour leur formation. (on ne tiendra pas compte de la stéréochimie et aucun mécanisme n'est attendu).

Document 1. *Réactions utiles.*

Transformation	*Réactifs*
	NaH, 
	$Hg(OAc)_2$, 
	nPr_4NRuO_4 (cat), NMO (1 éq)
	$KMnO_4$
	O_3, Me_2S
	O_3, H_2O_2
	H_2, Pd/C (cat)
	TBSCl, Im

Les étapes d'hydrolyse éventuelles ne sont pas indiquées.

TBS =  NMO =  Im = 

***Remarque** : sous contrôle stérique, l'hydrogénation d'une double liaison C=C s'effectue d'autant plus facilement que celle-ci est peu encombrée.*

Q6. La transformation de **7** en **8** est une aldolisation suivie d'une crotonisation Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de **8** à partir de **7**.

Q7. Représenter les autres espèces qui pourraient être formées par condensation aldolique. Les étapes d'aldolisation étant renversables, expliquer pourquoi l'espèce **8** est obtenue sélectivement.

Creative Commons BY-NC-ND

3. Synthèse d'un intermédiaire avancé 18

La suite de la synthèse consiste en l'introduction et la fonctionnalisation d'un cycle à six chaînons qui, par expansion, sera le précurseur du cycle à sept chaînons de la cyrnéine A (Schéma 3). La première étape de cette séquence met en œuvre un réarrangement sigmatropique concerté, appelé réarrangement de Claisen, qui permet d'obtenir l'aldéhyde **10**. L'aldéhyde **10** est ensuite transformé en ène-dione **11** par réaction avec la cyclohexane-1,3-dione.

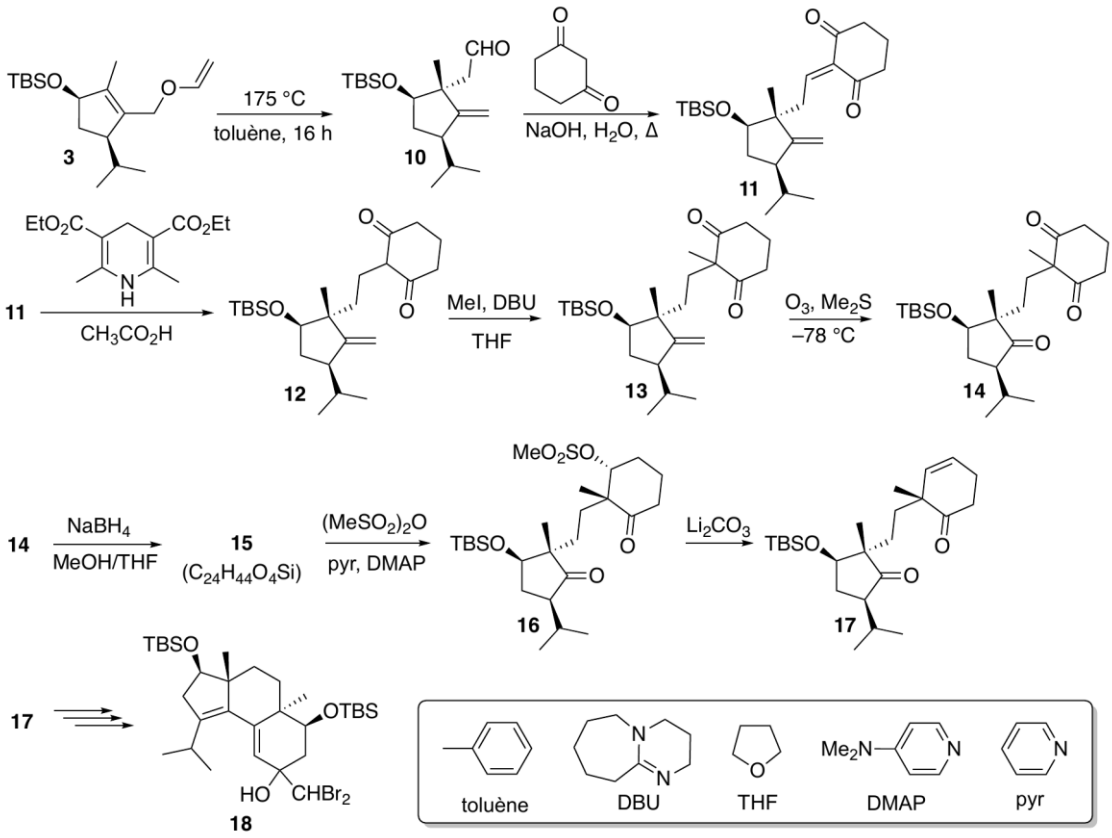
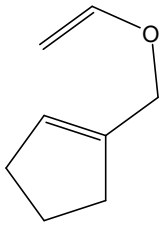


Schéma 3. Obtention de l'espèce 18.

Q8. Définir le terme « concerté » et illustrer ce terme à l'aide d'une transformation étudiée en première année.

Q9. **(5/2)** Par analogie avec le mouvement des flèches courbes utilisées pour décrire le mécanisme réactionnel de la réaction Diels-Alder, montrer, sur la structure simplifiée ci-dessous, que l'espèce **3** évolue vers l'espèce **10** par un mécanisme concerté à 6 centres.



Q10. À partir des données de l'Annexe 3, prédire le caractère exothermique ou endothermique de la réaction de formation de l'aldéhyde **10** à partir de l'intermédiaire **3**.

Q11. Proposer un mécanisme pour la formation de l'ène-dione **11** à partir de l'aldéhyde **10** et de la cyclohexane-1,3-dione, en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium au reflux.

Q12. L'aldéhyde **10** est lui-même énolisable. Justifier, à l'aide des données de l'Annexe 1, qu'il ne subisse pas d'autocondensation dans ces conditions.

Creative Commons BY-NC-ND

L'espèce **12** est obtenue par réduction de la double liaison C=C conjuguée de l'ène-dione **11** par l'ester de Hantzsch (Schéma 3), en milieu acide acétique. Ce réactif est capable de transférer un ion hydrure à une double liaison C=C activée par un groupe électroattracteur ; il se transforme alors en un dérivé aromatique de la pyridine (pyr dans le Schéma 3). L'espèce **12** est ensuite mise à réagir avec l'iodométhane en présence de DBU pour former l'espèce **13**.

Q13. Discuter la possibilité de réaliser la réduction de la double liaison C=C conjuguée de l'ène-dione **11** par le dihydrogène en présence de palladium sur charbon (Document 1) plutôt qu'avec l'ester de Hantzsch.

Q14. (5/2) Écrire l'équation de la réaction de réduction de **11** en **12** par l'ester de Hantzsch. Proposer un mécanisme pour cette réduction (afin de simplifier l'écriture, l'ène-dione **11** sera notée $RCH{=}CR^1COR^2$).

Q15. Par analogie avec la réaction de Michael, identifier l'atome de carbone de l'ène-dione sur lequel s'additionne l'ion hydrure. La justification s'appuiera sur l'écriture de formules mésomères, l.

Q16. Proposer deux avantages à l'utilisation du DBU comme base lors du passage de **12** à **13** et préciser, en le justifiant, son site basique.

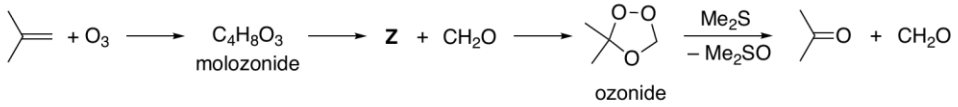
Q17. Proposer un mécanisme pour la formation de l'espèce **13** à partir de la dione **12** (on admettra que l'alkylation a lieu sur l'atome de carbone).

Q18. Justifier, à l'aide des données de l'Annexe 1, que la méthylation se produise sélectivement sur l'atome de carbone situé entre les deux groupes carbonyle. Justifier l'absence de seconde méthylation.

L'espèce **13** subit ensuite une réaction d'ozonolyse réductrice (Document 2) pour conduire à la tricétone **14** (Schéma 3).

Document 2. *Ozonolyse réductrice d'un alcène.*

L'ozonolyse d'un alcène consiste en une coupure oxydante de la double liaison C=C. Dans un premier temps, l'alcène réagit à froid avec l'ozone pour former un intermédiaire cyclique appelé molozonide (réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire).



Le molozonide se décompose en un intermédiaire **Z** (zwitterion non cyclique) et en méthanal (CH_2O) qui réagissent ensemble pour former un nouveau composé cyclique appelé ozonide. Ce dernier évolue ensuite en milieu réducteur en présence de diméthylsulfure (Me_2S) pour conduire aux produits de réaction.

Q19. Écrire un schéma de Lewis et des formules mésomères pour l'ozone O_3 (molécule non-cyclique).

Q20. En s'aidant d'un mécanisme réactionnel dans lequel un atome terminal de l'ozone joue le rôle de nucléophile et l'autre atome celui d'électrophile, représenter la structure du molozonide de formule brute $C_4H_8O_3$ formé à partir du 2-méthylpropène (Document 2).

L'espèce **15** est obtenue par action du tétrahydruroborate de sodium $NaBH_4$ dans un mélange MeOH/THF (Schéma 3). Les étapes qui conduisent de l'ène-dione **17** au dérivé *gem*-dibromé **18** ne sont pas étudiées ici.

Q21. Proposer une structure pour l'espèce **15** (aucune justification de la sélectivité n'est attendue).

Q22. Nommer la famille de fonction nouvellement créée lors du passage de **15** à **16** et préciser l'intérêt de cette étape.

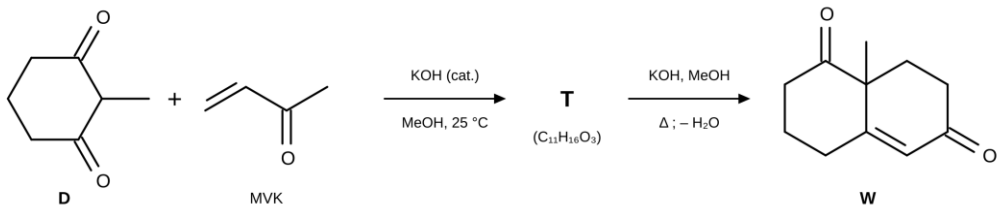
Q23. Après avoir rappelé la réactivité de l'ion carbonate, proposer un mécanisme pour la formation de l'espèce **17**.

La formation de l'espèce 18 met en jeu une méthode de cyclisation très classique (annélation de Robinson) dont le principe est rappelé dans le Document 3 à partir de l'exemple de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione **D** et de la but-3-én-2-one (méthylvinylcétone, MVK), en présence d'une quantité catalytique d'hydroxyde de potassium. La tricétone **T**, de formule brute $C_{11}H_{16}O_3$ est transformée, par chauffage en milieu basique, en la cétone bicyclique **W**, dite cétone de Wieland–Miescher, avec perte d'une molécule d'eau.

 Creative Commons BY-NC-ND

L'enchaînement d'une addition de Michael et d'une aldolisation-crotonisation intramoléculaire, qui construit un nouveau cycle à six chaînons, est appelé.

Document 3. *Synthèse de la cétone de Wieland–Miescher par annélation de Robinson.*



Q24. Donner la structure de la tricétone **T** et proposer un mécanisme pour sa formation. Justifier qu'une quantité catalytique de base suffise.

Q25. Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation de **T** en **W**.

4. Suite et fin de la synthèse de la cyrnéine A

Le dérivé *gem*-dibromé **18** réagit avec le *n*-butyllithium (*n*BuLi) à basse température pour conduire à l'intermédiaire **19**, via une réaction acido-basique avec la fonction alcool et un échange brome-lithium. Cet intermédiaire se réarrange pour donner l'espèce **20** après hydrolyse (Schéma 4).

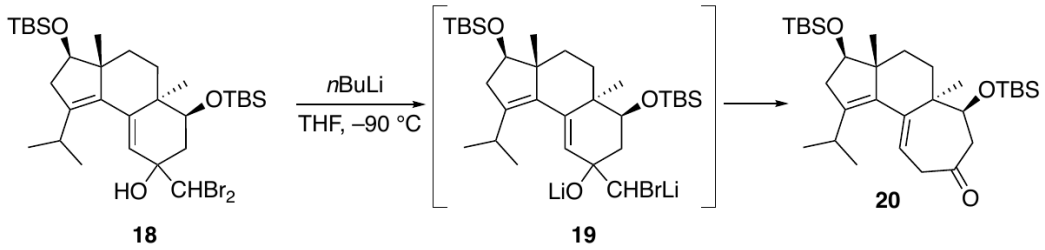


Schéma 4. Formation du cycle à sept chaînons de la cyrnéine A par expansion de cycle.

La cétone **20** est transformée en triflate d'énol **21** par action du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) à –78 °C, puis du réactif $PhNTf_2$, qui transfère le groupe triflyle (Tf = $–SO_2CF_3$) sur l'atome d'oxygène de l'énolate. La synthèse se poursuit par l'introduction de la fonction aldéhyde grâce à une réaction de formylation catalysée par un complexe du palladium, dont le mécanisme n'est pas étudié ici. La cyrnéine A (**1**) est enfin obtenue par déprotection des groupes TBS par une solution de fluorure de tétrabutylammonium (Bu_4NF) dans le THF (Schéma 5).

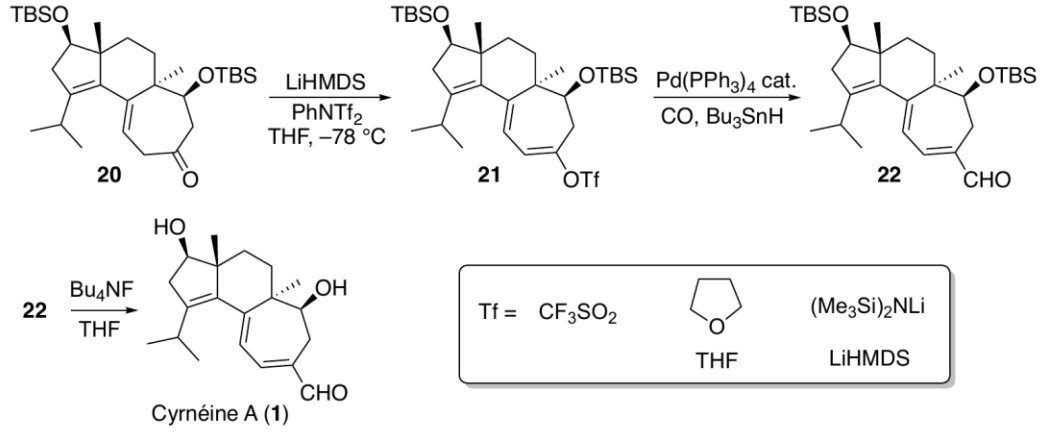


Schéma 5. Introduction de la fonction aldéhyde et fin de la synthèse.

 Creative Commons BY-NC-ND

Q26. La cétone **20** possède deux atomes de carbone énolisables. Représenter les deux énolates susceptibles de se former par action de LiHMDS. En analysant les conditions opératoires utilisées, justifier la régiosélectivité observée lors de la formation de **21**.

Q27. Écrire l'équation de la réaction de formation de l'aldéhyde **22** à partir du triflate **21**, sachant qu'il se forme également du triflate de tributylétain Bu_3SnOTf (on utilisera les notations R–OTf et R–CHO pour les espèces **21** et **22**).

Q28. Proposer un mécanisme pour la coupure d'une liaison O–Si d'un groupe TBS par l'ion fluorure, suivie d'une hydrolyse.

Creative Commons BY-NC-ND

Annexes

Annexe 1. Constantes d'acidité à 25 °C (R : chaîne alkyle) (sous forme de pK_a)

Couple acide / base	pK_a
H_2O / HO^-	14
$DBUH^+$ / DBU	≈ 14
β-dicétone $(MeCO)_2CH_2$ / $(MeCO)_2CH^-$	≈ 9
aldéhyde énolisable RCH_2CHO / RCH^-CHO	≈ 17
cétone $RCOCH_3$ / $RCOCH_2^-$	≈ 20
$HN(SiMe_3)_2$ / $LiN(SiMe_3)_2$ (LiHMDS)	≈ 26
$MeSO_3H$ / $MeSO_3^-$	≈ –2

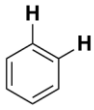
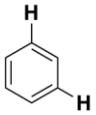
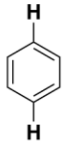
Annexe 2. Numéros atomiques

Z(H) = 1 Z(C) = 6 Z(N) = 7 Z(O) = 8 Z(F) = 9 Z(Si) = 14

Annexe 3. Enthalpies de dissociation de liaisons ($kJ \cdot mol^{-1}$)

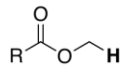
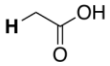
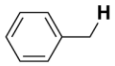
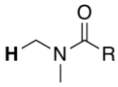
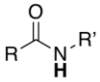
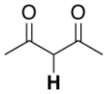
Liaison	C–C	C=C	C–O	C=O	C–H	O–H	Si–O	Si–F
D	350	610	350	740	410	370	450	580

Annexe 4. Constantes de couplage usuelles en RMN ^1H

Protons							
J (Hz)	6–8	8–12	13–18	0–3	6–10	1–4	0–1

Creative Commons BY-NC-ND

Annexe 5. Gammes de déplacements chimiques usuels en spectroscopie de RMN ^1H

Proton	δ (ppm)	Proton	δ (ppm)
	0,8–1,3		3,4–4,2
	1,5–2,4		3,9–5,2
	1,9–3,1		4,5–7,2
	1,9–2,8		6,5–9,0
	2,3–2,9		9,0–10,5
	2,3–3,7		6–10
	3,3–4,2		10–12

 Creative Commons BY-NC-ND