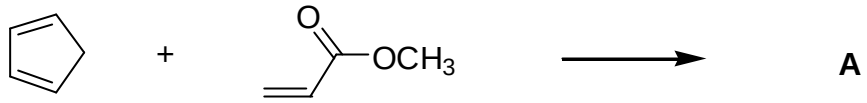
Problème XIII

Synthèse d'un antibiotique (CCP 2003)

La sarcomycine est un antibiotique dont la synthèse est proposée ci-dessous.

1- Dans une première étape, le cyclopenta-1,3-diène réagit avec le prop-2-ènoate de méthyle selon une réaction de Diels-Alder pour donner le produit **A** :



1.1 Ecrire la structure plane du composé **A** sans s'intéresser ici à sa stéréochimie.

1.2 Sous combien de stéréoisomères de configuration peut exister ce composé **A**, indépendamment de la façon dont il est obtenu dans cette synthèse ?

1.3 Préciser, sur cet exemple, la notion de réaction stéréosélective.

1.4 Le cyclopent-1,3-diène est modélisé par le buta-1,3-diène dont les orbitales moléculaires calculées par la méthode de Hückel, sont indiquées ci-après :

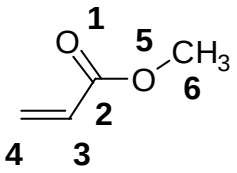
$$E_1 = \alpha + 1{,}68\,\beta \quad \Psi_1 = 0{,}37\,\varphi_1 + 0{,}60\,\varphi_2 + 0{,}60\,\varphi_3 + 0{,}37\,\varphi_4$$

$$E_2 = \alpha + 0{,}68\,\beta \quad \Psi_2 = 0{,}60\,\varphi_1 + 0{,}37\,\varphi_2 - 0{,}37\,\varphi_3 - 0{,}60\,\varphi_4$$

$$E_3 = \alpha - 0{,}68\,\beta \quad \Psi_3 = 0{,}60\,\varphi_1 - 0{,}37\,\varphi_2 - 0{,}37\,\varphi_3 + 0{,}60\,\varphi_4$$

$$E_4 = \alpha - 1{,}68\,\beta \quad \Psi_3 = 0{,}37\,\varphi_1 - 0{,}60\,\varphi_2 + 0{,}60\,\varphi_3 - 0{,}370\,\varphi_4$$

Pour le prop-2-énoate de méthyle, dont la numérotation est indiquée ci-dessous et pour lequel le méthyle est considéré comme un hétéroatome à 2 électrons, les orbitales moléculaires selon Hückel sont les suivantes :



$$E_1 = \alpha + 2{,}77\,\beta \quad \Psi_1 = 0{,}19\,\varphi_1 + 0{,}33\,\varphi_2 + 0{,}14\,\varphi_3 + 0{,}05\,\varphi_4 + 0{,}74\,\varphi_5 + 0{,}54\,\varphi_6$$

$$E_2 = \alpha + 1{,}93\,\beta \quad \Psi_2 = 0{,}48\,\varphi_1 + 0{,}45\,\varphi_2 + 0{,}32\,\varphi_3 + 0{,}17\,\varphi_4 + 0{,}08\,\varphi_5 - 0{,}65\,\varphi_6$$

$$E_3 = \alpha + 1{,}34\,\beta \quad \Psi_3 = 0{,}45\,\varphi_1 + 0{,}15\,\varphi_2 + 0{,}26\,\varphi_3 + 0{,}19\,\varphi_4 - 0{,}63\,\varphi_5 + 0{,}53\,\varphi_6$$

$$E_4 = \alpha + 1{,}00\,\beta \quad \Psi_4 = 0{,}58\,\varphi_1 + 0{,}003\,\varphi_2 - 0{,}58\,\varphi_3 - 0{,}58\,\varphi_4 + 0{,}00\,\varphi_5 + 0{,}00\,\varphi_6$$

$$E_5 = \alpha - 0{,}44\,\beta \quad \Psi_5 = 0{,}38\,\varphi_1 - 0{,}54\,\varphi_2 - 0{,}29\,\varphi_3 + 0{,}67\,\varphi_4 + 0{,}19\,\varphi_5 - 0{,}04\,\varphi_6$$

$$E_6 = \alpha - 1{,}60\,\beta \quad \Psi_6 = 0{,}24\,\varphi_1 - 0{,}61\,\varphi_2 + 0{,}63\,\varphi_3 - 0{,}39\,\varphi_4 + 0{,}14\,\varphi_5 - 0{,}02\,\varphi_6$$

1.4.1 Pour chaque molécule mise en jeu, indiquer quelles sont les orbitales moléculaires la plus haute occupée HO et la plus basse vacante BV.

1.4.2 Quelle interaction HO-BV la plus importante ? Cette interaction sera la seule prise en compte dans la suite.

© EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 13 pages.

1.4.3 En admettant que le diène et le diènophile se rapprochent dans des plans parallèles, il y a deux modes d'approche possibles selon que le groupe $-CO_2CH_3$ du diènophile se place en vis-à-vis du cycle du diène ou à l'extérieur de celui-ci.

Représenter les interactions orbitalaires principales dans les deux cas et montrer que l'une des approches est plus favorable que l'autre.

En déduire le couple d'énantiomères majoritairement obtenu et le dessiner en s'inspirant de la représentation donnée au paragraphe **4.3** de cette partie.

2- Le composé **A** ainsi obtenu, est mis en réaction avec le chloracétate d'éthyle $ClCH_2CO_2Et$ (chloréthanoate d'éthyle). En présence d'une base forte comme le LDA (diisopropylamidure de lithium) une réaction d'alkylation est observée.

2.1. Montrer que la molécule **A** possède un hydrogène mobile.

2.2. Donner la structure du produit **B** obtenu par cette alkylation ainsi que le mécanisme mis en jeu (la stéréochimie ne sera pas envisagée).

3- Obtention du composé **C**

Le composé **B** est mis en réaction, en milieu basique, avec le prop-2-ènoate de méthyle.

3.1 Mettre en évidence les sites électrophiles d'une α-énone (molécule possédant une double liaison carbone-carbone conjuguée avec un groupe carbonyle (C=O)).

Donner un exemple de réaction d'un organocuprate lithié sur une α-énone. Indiquer le produit obtenu et le mécanisme de sa formation.

3.2 La molécule **B** possède un hydrogène mobile. En utilisant l'analogie de la réaction des organocuprates lithiés sur les α-énones, proposer un mécanisme pour la réaction de l'anion résultant de la déprotonation du composé **B** sur le prop-2-ènoate de méthyle.

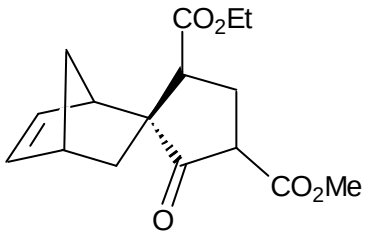
Donner la structure du produit **C** ainsi obtenu.

4- Obtention du composé **D**

4.1 Donner un exemple de réaction d'un organomagnésien sur un ester : préciser la nature du produit obtenu après hydrolyse ainsi que le mécanisme de sa formation.

4.2 Montrer que la molécule **C** possède plusieurs atomes d'hydrogène mobiles.

4.3 Le composé **C** subit une cyclisation en milieu basique pour conduire au composé **D** dont la structure est indiquée ci-dessous :



Cette cyclisation conduit préférentiellement à un cycle à cinq atomes. Donner la structure du carbanion qui par cyclisation sur l'un des groupes ester va conduire au composé **D**.

4.4 Par analogie avec la réactivité des esters vis-à-vis des nucléophiles, proposer un mécanisme pour la réaction de cyclisation.

5- L'ester méthylique est sélectivement saponifié ; après passage en milieu acide, le produit subit, par chauffage, une décarboxylation. Indiquer la structure du composé **E** obtenu.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 13 pages.

6- La réaction de Diels-Alder est une réaction inversable.

6.1 Indiquer le signe de l'entropie standard de réaction $\Delta_r S°$ pour une réaction de Diels-Alder.

6.2 Cette réaction est généralement exothermique ; montrer qu'il existe une température au-delà de laquelle la variation d'enthalpie libre standard est positive.

6.3 La rétro-Diels-Alder, effectuée sur le composé **E**, donne deux produits : le composé **F** et du cyclopenta-1,3-diène. Donner la structure du composé **F**.

7- Le produit **F** subit une saponification, puis après passage en milieu acide, la sarcomycine est obtenue. Donner la structure de la sarcomycine. Combien de carbones asymétriques la molécule possède-t-elle ? Par cette synthèse, cet antibiotique est-il obtenu sous forme d'un énantiomère pur ou sous forme d'un mélange racémique ?

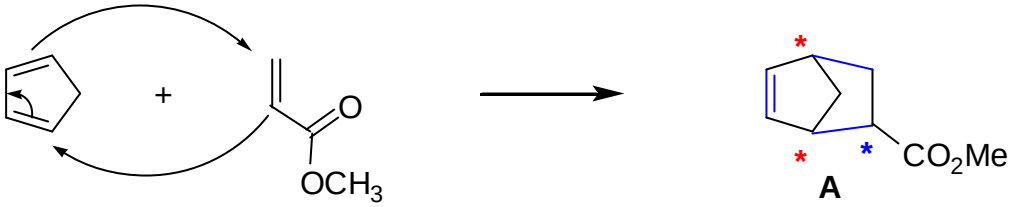
© EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

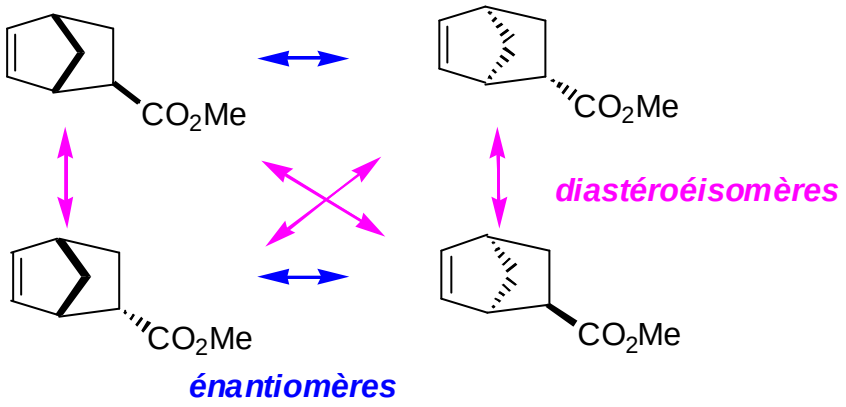
Extrait gratuit de document, le document original comporte 13 pages.

Correction :

1.2 Le cyclopenta-1,3-diène réagit avec le prop-2-ènoate de méthyle selon une réaction de Diels-Alder soit une cycloaddition [4+2] passant par un état de transition aromatique (cyclique) 6 électrons π) pour donner le produit **A** :



1.2 **A** présente 3 centres asymétriques et pas de plan de symétrie. Indépendamment de la façon dont il est obtenu dans cette synthèse, il est donc possible d'avoir 2^3= 8 stéréoisomères de configuration. Cependant en raison du pont, deux des centres asymétriques sont liés, on n'a donc que 4 stéréoisomères de configuration.



1.3 Une réaction stéréosélective est une réaction qui peut conduire à 2 ou plusieurs stéréoisomères de configuration (énantiomère ou diastéréoisomères) et qui ne conduit qu'à l'un d'entre eux préférentiellement.

On distingue alors les réactions énantiosélective qui conduisent préférentiellement à un énantiomère et les réactions diastéréosélectives qui conduisent préférentiellement à un diastéréoisomères.

Par exemple la SN2 est énantiosélective (elle ne conduit qu'à un seul énantiomère à 100%), la réaction d'élimination E1 est diastéréosélective (elle conduit généralement à l'alcène de configuration *E* plus stable que le *Z*. La réaction d'élimination E2 est diastéréosélective à 100%.

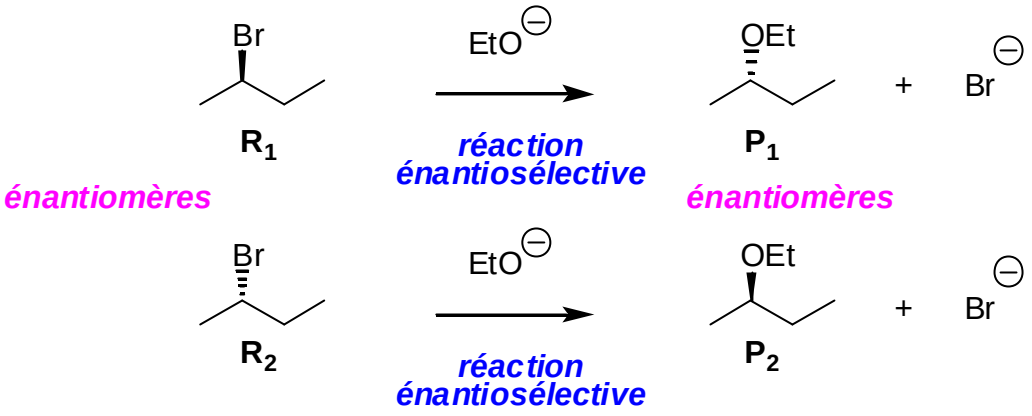
A noter qu'une réaction stéréosélective peut être stéréospécifique (énantiospécifique ou diastéréospécifique).

Une réaction énantiospécifique est nécessairement énantiosélective. En prenant l'énantiomère S_1 du réactif R_1 de départ, on obtient l'énantiomère P_2 des produits P_1 préférentiellement obtenu à partir de R_1. La réaction de substitution nucléophile SN2 est énantiosélective et énantiospécifique à 100% :

 © EduKlub S.A.

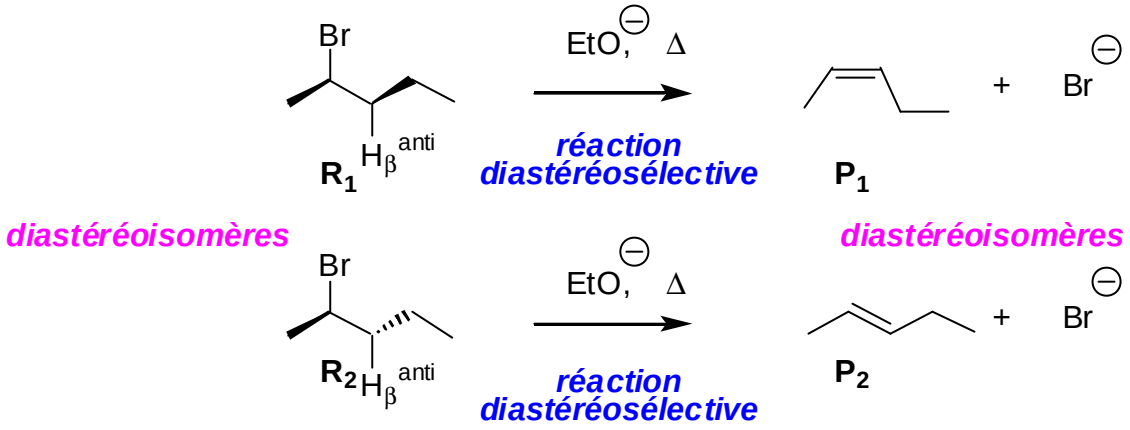
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 13 pages.



Exemple de réaction énantiosélective et énantiospécifique :SN2

Une réaction diastéréospécifique est nécessairement diastéréosélective. En prenant le diastéréoiomère S_1 du réactif R_1 de départ, on obtient le diastéréoisomère P_2 des produits P_1 préférentiellement obtenu à partir de R_1. La réaction d'élimination E2 est diastéréospécifique et diastéréosélective à 100% :



Exemple de réaction diastéréosélective et diastéréospécifique :E2

1.4.1 Le cyclopenta-1,3-diène modélisé par le buta-1,3-diène est un système à 4 électrons π, chacun des atomes de carbone apportant 1 électron π. L'intégrale coulombienne α, ainsi que l'intégrale de résonance β, étant toutes deux de signes négatif (terme énergétique), on en déduit donc que la HO du buta-1,3-diène est d'énergie E_2, la BV d'énergie E3.

Le prop-2-ènoate de méthyle est un système à 8 électrons π, chacun des atomes de carbone C2, C3 et C4 ainsi que l'oxygène O1 apportant 1 électron π, alors que l'oxygène O5 et le méthyle C6 sont chacun des hétéroatomes à 2 électrons π. On en déduit donc que la HO du prop-2-ènoate de méthyle est énergie E4, la BV d'énergie E5 :

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 13 pages.