

**MASTER PREMIERE ANNEE PARCOURS CHIMIE ORGANIQUE**  
**ANNEE 2018-2019**  
**EXAMEN D4CI430**  
**25 Mars 2019**

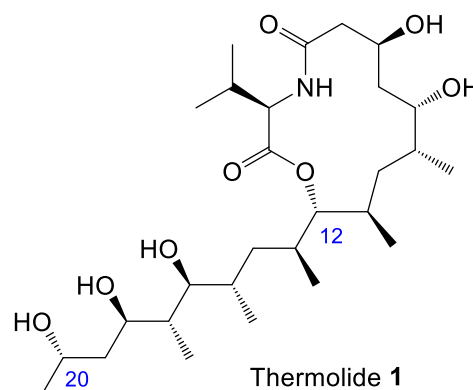
**Durée: 1h30; aucun document autorisé**

**CET EXAMEN COMPORTE 3 PROBLEMES INDEPENDANTS**  
**A REDIGER SUR 3 COPIES SEPARÉES**

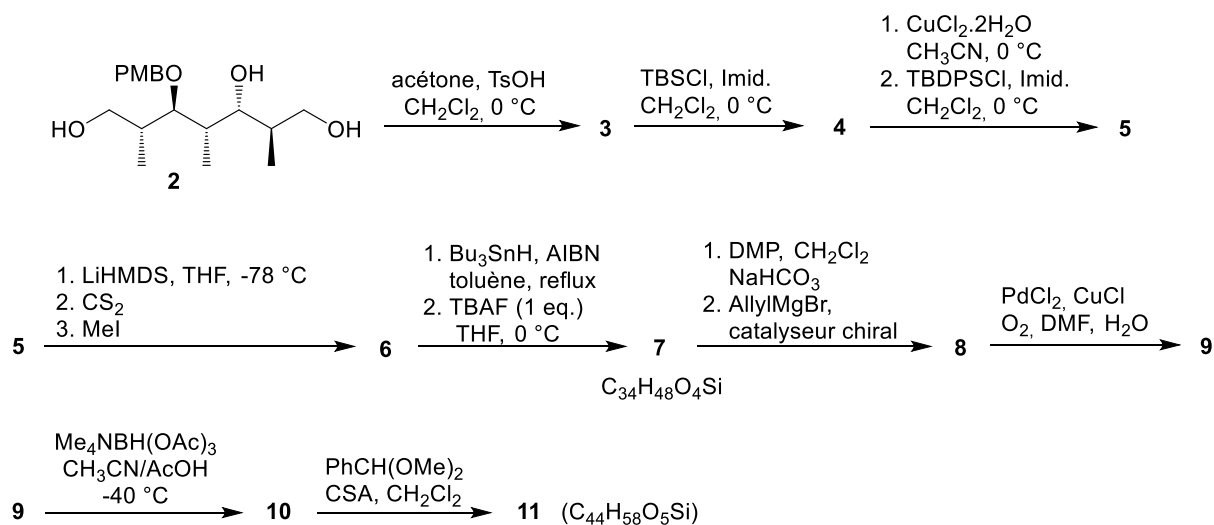
**Toutes les réactions sont suivies d'un traitement approprié**  
**(lavage, extraction, purification...)**

**Problème n°1 (5 points)**

Le thermolide **1**, isolé en 2012, fait partie d'une famille de composés décrit comme étant des métabolites hybrides de PKS-NRPS. On se propose ici de faire la synthèse de la chaîne C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> du thermolide **1** d'après Yadav et collaborateurs (*Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2828-2830).



Synthèse du composé **11** (chaîne C<sub>12</sub>-C<sub>21</sub> du thermolide) :



**Notes à lire avec attention:**

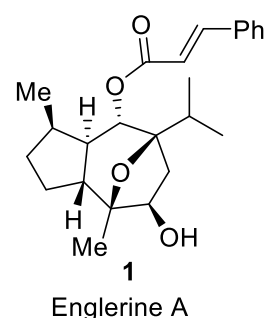
- Les composés **8** et **10** sont obtenus sous forme d'un seul stéréoisomère dont vous déduirez la configuration à partir de la structure du composé **1**.

**Questions:**

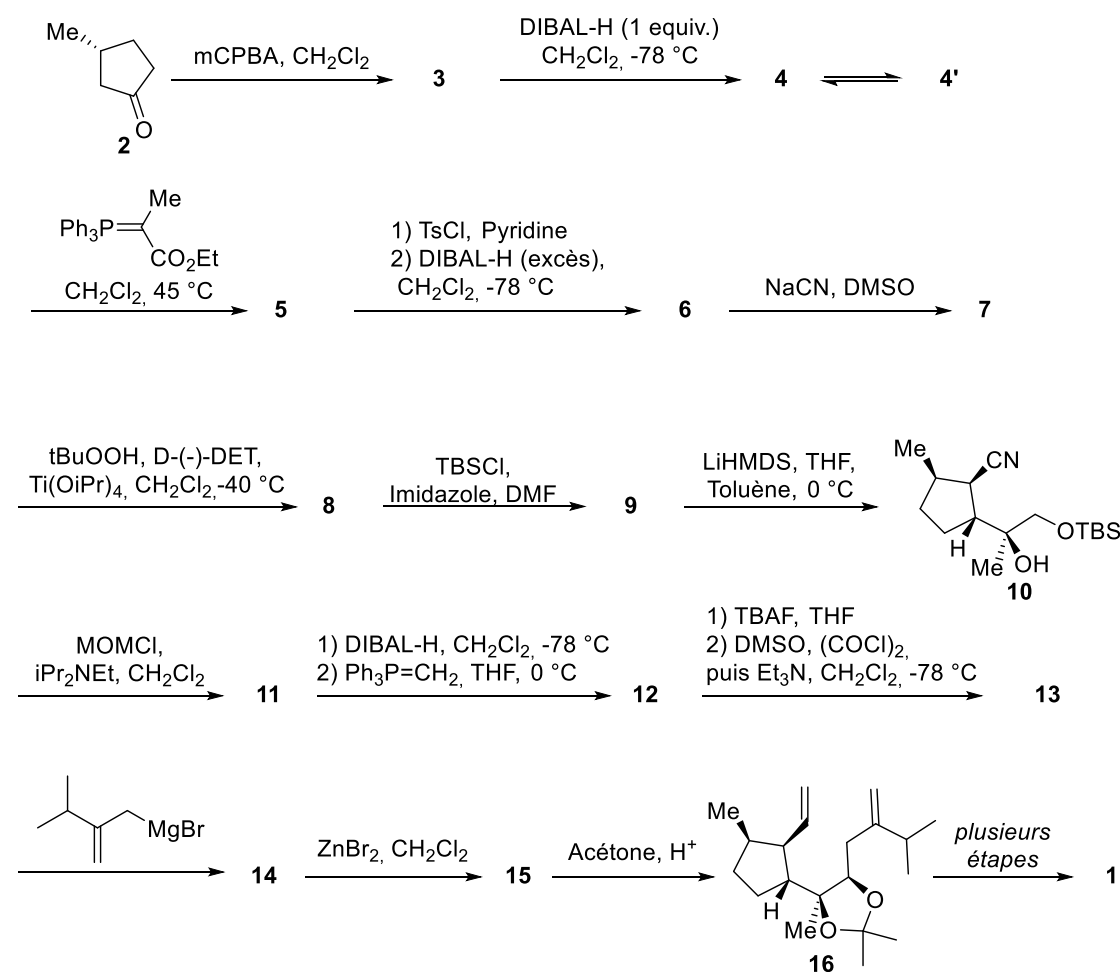
- Donner, en précisant la stéréochimie, la structure des composés **3** à **11**.
- Combien de stéréoisomères sont obtenus lors de la formation du composé **11** ?
- Pour le composé **11**, proposer les conditions opératoires pour la déprotection de l'alcool présent sous la forme d'un éther *para*-méthoxybenzyle.

**Problème n°2 (6,5 points)**

L'englerine **1** est une substance naturelle aux propriétés anticancéreuses très prometteuses. Une synthèse totale de l'englerine **1** est décrite ci-dessous (on ne détaillera pas les dernières étapes) à partir du composé **2** (*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7364-7370).



**Synthèse de **1** :**



**Notes à lire avec attention:**

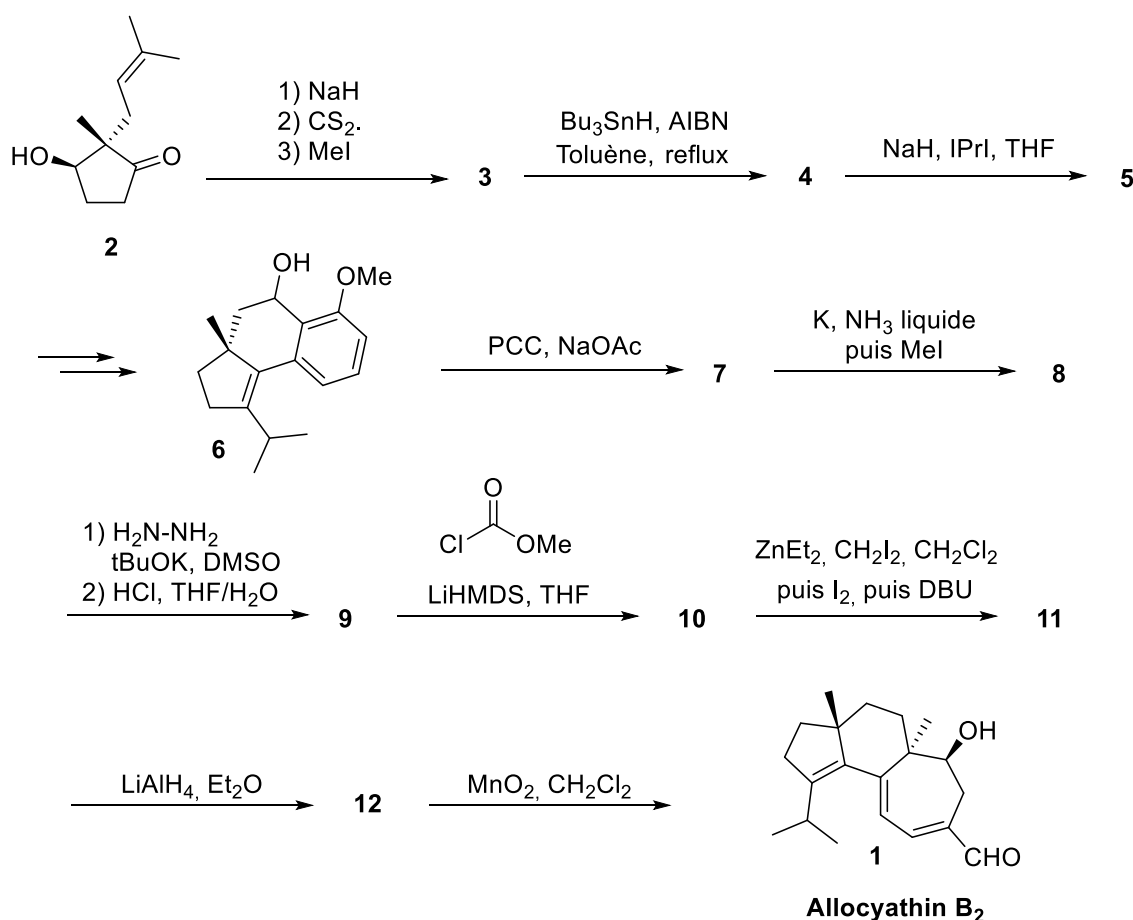
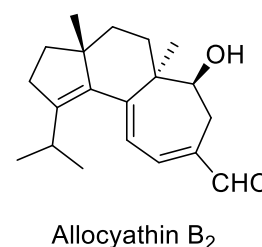
- L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du composé **3** montre un doublet à 4.0 ppm, intégrant pour 2 protons.
- Les composés **4** et **4'** sont en équilibre.
- Le DIBAL-H ne réagit pas sur les tosylates (OTs).
- Le composé **14** existe sous forme d'un stéréoisomère majoritaire dont vous pourrez déduire la configuration à partir de la structure de **16**.

**Question:**

- Donner la structure des composés **3** à **9** et **11** à **15** en précisant les stéréochimies.

**Problème n°3 (4.5 pts)**

La (+)-allocyathine B<sub>2</sub> **1** est un diterpène naturel appartenant à la famille des cyathanes. Deux synthèses totales ont déjà été publiées en 2004 et 2005, mais ses propriétés biologiques intéressantes ont motivé d'autres chimistes à mettre au point une synthèse plus courte et plus efficace de ce produit naturel (Han, F.-S. *et al. J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3223-3238). La synthèse part d'un intermédiaire **2** énantiopur, préparé en deux étapes à partir de produits commerciaux.



**Notes à lire avec attention:**

- Les composés **5** et **10** sont obtenus sous forme d'un mélange de 2 diastéréoisomères.
- Ne pas chercher les étapes conduisant à **6** à partir de **5**.
- Dédurre la stéréochimie du nouveau centre asymétrique créé lors de la formation du produit **8** à partir de la structure du produit final **1**.
- Il est peut-être plus facile de trouver la structure du produit **11** grâce aux produits **12** et **1**.
- Aucune justification n'est demandée pour expliquer la stéréochimie de l'alcool sur le composé **1**.

**Question:**

- Donner la structure des composés **3** à **12** en précisant la stéréochimie.

Abréviations utilisées :

AIBN : 2,2'-azobisisobutyronitrile  
CSA: acide camphosulfonique  
DBU: 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undécène  
DET : diéthyltartrate  
DIBAL-H: diisobutylaluminium hydrure  
DMAP : 4-diméthylaminopyridine  
DMF : diméthylformamide  
DMSO :diméthylsulfoxyde  
DMP : periodinane de Dess-Martin  
éq : équivalent

iPr: isopropyle  
LiHMDS : bis(triméthylsilyle)amidure de lithium  
MCPBA: acide *metachloroperoxybenzoïque*  
MOM: méthoxyméthyle  
PMB : *para*-méthoxybenzyle  
TBAF : fluorure de *tétrabutylammonium*  
TBS: *tert*-butyldiméthylsilyle  
TBDPS: *tert*butyldiphénylsilyle  
THF : *tétrahydrofurane*  
Ts: *paratoluène sulfonyle*