

# DM n°11 de Chimie : Synthèse de l'acide (-)-acanthoïque

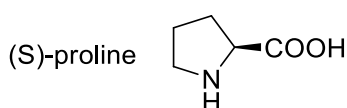
Pour le vendredi 09/03/18

Merci de laisser une page de garde blanche pour la correction.

## Partie A Étude de la réaction de Hajos-Parrish

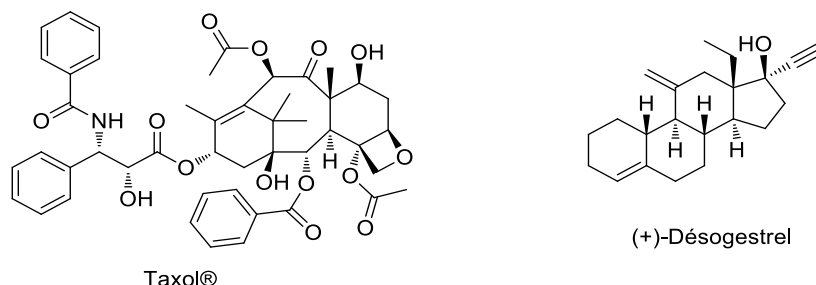
Les acides  $\alpha$ -aminés chiraux peuvent être utilisés comme inducteurs asymétriques pour accélérer des transformations chimiques : ce procédé est qualifié d'« organocatalyse asymétrique ». Les avantages de ce procédé sont nombreux : les conditions réactionnelles ne sont généralement pas sensibles à l'humidité et au dioxygène, les acides aminés sont facilement accessibles, de faible coût et non toxiques. L'ensemble de ces avantages peut conférer à ce type de réaction un bénéfice par rapport à la catalyse avec les complexes de métaux de transition pour la synthèse de composés d'intérêt médical.

Nous allons traiter dans cette partie un exemple de réaction de ce type utilisant la (S)-proline (**figure 1**) comme catalyseur asymétrique : il s'agit de la réaction dite de HAJOS-PARRISH.



**Figure 1**

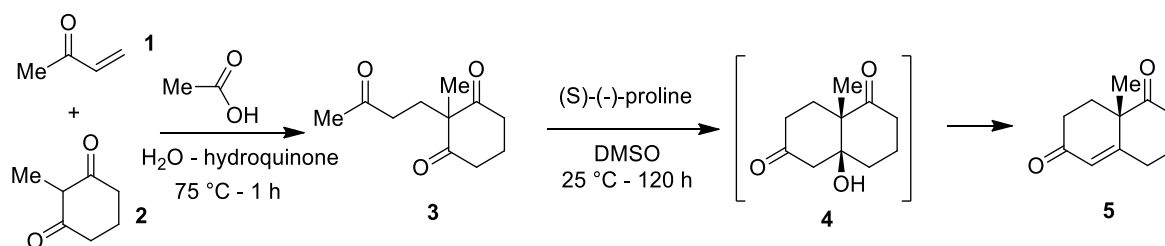
Au début des années 70, les chercheurs Z. G. HAJOS et D. R. PARRISH du groupe industriel Hoffmann-LaRoche ont mis au point une méthode de synthèse asymétrique d'intermédiaires bicycliques qui seront utilisés dans de nombreuses synthèses de composés naturels comme celle de Danishefski du Taxol®, un agent anticancéreux ou celle de Corey du (+)-désogestrel, le contraceptif oral de troisième génération le plus prescrit actuellement (**figure 2**).



**Figure 2**

La réaction de HAJOS-PARRISH, décrite dans la **figure 3**, est une réaction énantiosélective de cyclisation d'une trione telle que **3**, catalysée par la (S)-(-)-proline. Le substrat trione **3** est lui-même obtenu par addition de **1** sur **2**. Dans les conditions réactionnelles utilisées, le composé **4** formé n'est pas stable et donne le composé **5**.

On ne cherche pas à interpréter la stéréochimie de cette réaction.

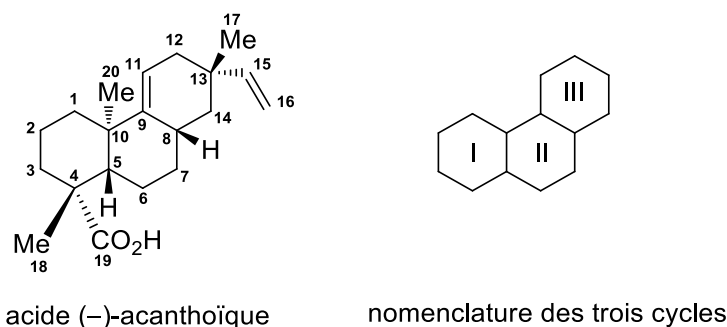


**Figure 3**

1. Dans les conditions de la première réaction, la 1,3-dione **2** est en équilibre avec un autre composé **2'**. En donner la formule topologique, et expliquer que ce composé soit majoritaire par rapport à **2**.
2. Le composé **2'** possède des propriétés nucléophiles sur l'atome de carbone en  $\alpha$ . Par analogie avec la réaction de MICHAEL, proposer un mécanisme pour l'obtention de **3** par réaction avec le composé **1**, en milieu acide acétique.
3. La (S)-(-)-proline est une base faible chirale. Proposer un mécanisme en milieu basique pour la deuxième étape (passage de **3** à **4**, puis de **4** à **5**), sans tenir compte de la stéréochimie des produits. Quel est le rôle de la (S)-(-)-proline ? Comment cette réaction est-elle communément appelée ?
4. Quel autre produit obtiendrait-on à l'issue de la synthèse si au lieu de la (S)-proline, on employait la diéthylamine, une autre base faible ?

## Partie B L'acide (-)-acanthoïque

L'acide (-)-acanthoïque représenté *figure 4* est un diterpène qui a été isolé à partir de l'arbuste *Acanthopanax koreanum*, endémique de l'île coréenne de Jeju. Le vin fabriqué à partir de l'écorce des racines de cet arbuste était utilisé par les populations locales pour ses effets analgésiques et anti-inflammatoires. Des études biologiques *in vitro* puis *in vivo* chez le rat ont permis de confirmer sans ambiguïté le potentiel anti-inflammatoire de l'acide (-)-acanthoïque, associé à une très faible toxicité et une bonne tolérance par administration orale.



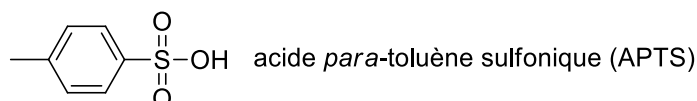
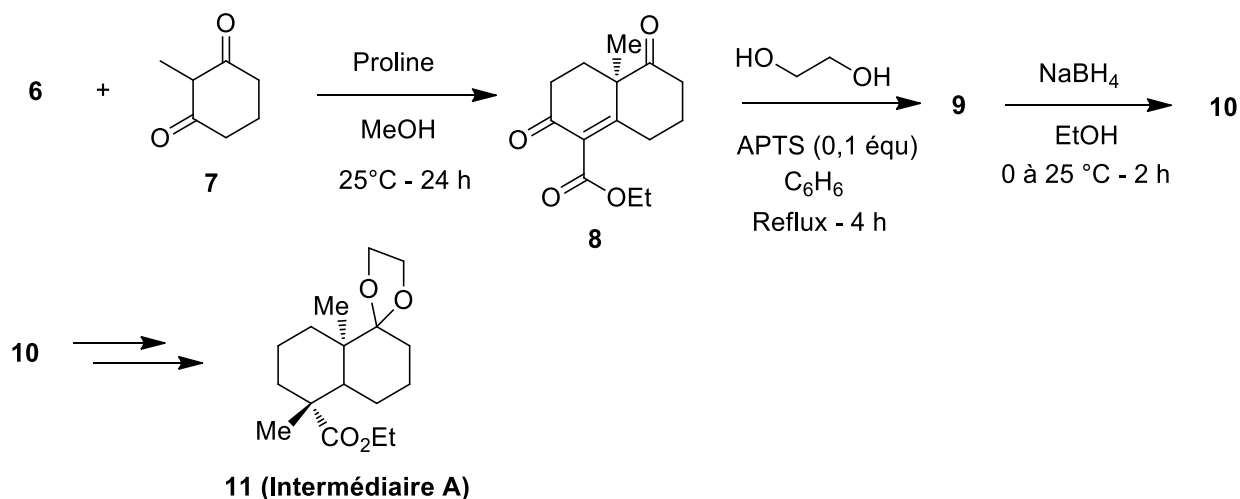
***Figure 4***

Une synthèse énantiosélective de l'acide (-)-acanthoïque a été effectuée par le groupe Californien de E. A. THEODORAKIS en 2001 (*J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8843-8853). L'étape clé de cette synthèse est l'utilisation de la réaction de HAJOS-PARRISH pour former les cycles **I** et **II** (*figure 4*).

5. Que signifie le (-) dans l'écriture acide (-)-acanthoïque ? Préciser la propriété physique associée.
6. Combien de stéréoisomères de configuration existe-t-il de l'acide (-)-acanthoïque ?
7. Déterminer la configuration absolue de l'atome C<sub>4</sub> de l'acide (-)-acanthoïque.

## Partie C Synthèse de l'intermédiaire A

Nous allons étudier une voie de synthèse effectuée par le groupe de E. A. Theodorakis et débutant par l'obtention de l'intermédiaire **A** représenté *figure 5*.



**Figure 5**

L'obtention de l'intermédiaire **A** (**figure 5**) débute par la synthèse du composé **8** à partir d'une  $\alpha$ -énone **6** et de la dicétone **7** par une réaction de HAJOS-PARRISH.

**8.** Donner la structure de l' $\alpha$ -énone **6** qui doit être utilisée pour effectuer cette synthèse.

Dans une deuxième étape, une solution du composé **8**, d'éthane-1,2-diol en excès et de 0,1 équivalent d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) dans le benzène est chauffée au reflux pendant 4 h dans un ballon équipé d'un appareil de DEAN-STARK pour conduire au composé **9** de formule brute  $C_{16}H_{22}O_5$ . Le produit **9** présente les caractéristiques spectroscopiques suivantes :

- Nombres d'onde de deux des bandes d'absorption en spectroscopie infrarouge :  $1728$  et  $1674\text{ cm}^{-1}$
- Caractéristiques des signaux obtenus en RMN du proton :

Signal	Déplacement / ppm	Multiplicité	Couplage	Intégration
$S_a$	4,23	quadruplet	$J = 6,9\text{ Hz}$	2 H
$S_b$	3,98-3,89	multiplet		4 H
$S_c$	2,46-2,41	multiplet		2 H
$S_d$	2,33-1,61	massif		8 H
$S_e$	1,34	singulet		3 H
$S_f$	1,25	triplet	$J = 6,9\text{ Hz}$	3 H

**9.** Représenter le composé **9**. A quelle réaction assiste-t-on ici ?

**10.** Interpréter le fragment de spectre infrarouge du composé **9** décrit ci-dessus, en commentant l'ordre de grandeur des nombre d'onde des deux bandes.

**11.** Attribuer les signaux  $S_a$  à  $S_f$  obtenus pour le composé **9** en RMN du proton, sachant que certains signaux peuvent correspondre à plusieurs groupes de protons possibles.

**12.** Donner le mécanisme du passage de **8** à **9** en utilisant des notations simplifiées. On rappelle que l'APTS est un acide fort.

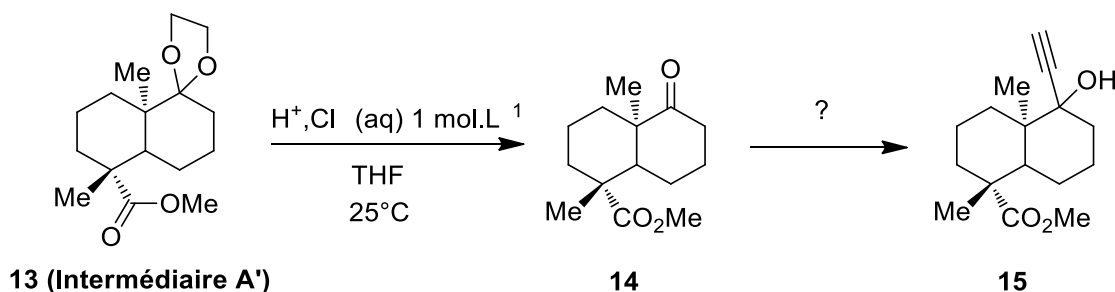
**13.** Comment l'utilisation d'un appareil de Dean-Stark permet-elle d'améliorer le rendement de la réaction ?

Le composé **9** est ensuite traité par le tétrahydroborate (ou borohydrure) de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) dans l'éthanol absolu à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  pendant deux heures ; après retour à température ambiante, le composé **10** de

formule brute  $C_{16}H_{24}O_5$  est obtenu. En spectroscopie IR, la bande à  $1674\text{ cm}^{-1}$  a disparu, alors que celle à  $1728\text{ cm}^{-1}$  est toujours visible à un nombre d'onde quasi-inchangé. Deux autres réactions, non décrites ici, permettent d'obtenir l'intermédiaire **A** à partir du composé **10**.

**14.** Donner la structure du composé **10** sans préciser la stéréochimie. Pourrait-on remplacer  $\text{NaBH}_4$  par  $\text{LiAlH}_4$  pour effectuer cette transformation ?

### Partie D Deuxième partie de la synthèse



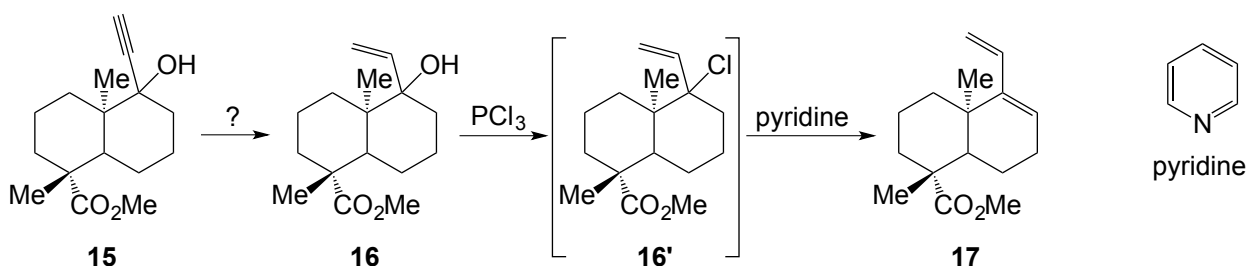
**Figure 6**

À une solution d'intermédiaire **A'** (**13**) dans le tétrahydrofurane (THF), une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à  $1\text{ mol.L}^{-1}$  est ajoutée au goutte-à-goutte à  $25\text{ °C}$  sous agitation. L'évolution de la transformation est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) ce qui permet de l'arrêter dès que le substrat **13** a entièrement disparu. Après traitement, le composé **14** est obtenu. Ce dernier est ensuite transformé en composé **15** (**figure 6**).

**15.** A quelle réaction assiste-t-on ? Il est préférable d'ajouter l'acide au goutte-à-goutte et de stopper la transformation dès que le composé **13** a entièrement disparu. Quelle réaction parasite, plus lente, peut-elle avoir lieu dans les mêmes conditions sur **13** ou **14** ? Quel produit secondaire **14'** obtiendrait-on ?

**16.** Proposer une séquence réactionnelle permettant d'obtenir le composé **15** à partir du composé **14**, et indiquer les précautions expérimentales requises.

Le composé **15** est alors transformé en composé **16**. Une solution du composé **16** est ensuite traitée successivement par le trichlorure de phosphore  $\text{PCl}_3$  (transformation en **16'**) puis par la pyridine pour conduire au diène conjugué **17** (**figure 7**).

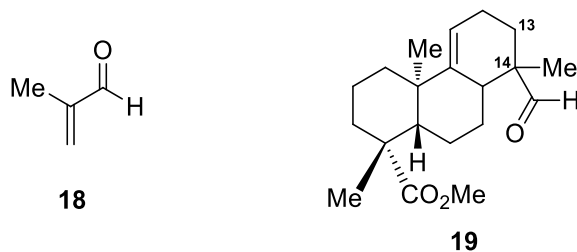


**Figure 7**

**17.** Proposer des conditions réactionnelles pour la transformation chimiosélective du composé **15** en composé **16**.

**18.** Proposer un mécanisme pour l'obtention de **17** à partir de **16'**. Justifier le choix de ce mécanisme. Quel est le rôle de la transformation préalable de **16** en **16'** ? On notera « Py » la pyridine.

L'action de la méthacroléine **18** sur le diène **17** conduit alors quantitativement au composé **19**, représenté sur la **figure 8**, permettant ainsi la formation du cycle **III** de l'acide (-)-acanthoïque.



**Figure 8**

**19.** Quel est le nom de la réaction du passage de **17** à **19** ?

La régiosélectivité de cette réaction n'est pas satisfaisante puisque les substituants du cycle **III** sont positionnés sur l'atome de carbone 14 au lieu du 13 (**figure 8**). On cherche à interpréter cette régiosélectivité : on donne ci-dessous les énergies et les formes des orbitales moléculaires (OM) frontalières du composé **17** modélisé par le (*E*)-3-méthylpenta-1,3-diène et de la méthacroléine (composé **18**).  $\alpha$  et  $\beta$  sont deux paramètres négatifs.

- (*E*)-3-méthylpenta-1,3-diène

	<b>OM</b>	<b>Énergie</b>	<b>C<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>4</sub></b>	<b>C<sub>5</sub></b>	<b>C<sub>6</sub></b>
	<b>HO</b>	$\alpha + 0,45 \beta$	0,55	0,24	-0,44	-0,58	0,26	0,20
	<b>BV</b>	$\alpha - 0,70 \beta$	0,60	-0,42	-0,30	0,58	-0,15	0,08

- Méthacroléine **18**

	<b>OM</b>	<b>Énergie</b>	<b>O<sub>1</sub></b>	<b>C<sub>2</sub></b>	<b>C<sub>3</sub></b>	<b>C<sub>4</sub></b>	<b>C<sub>5</sub></b>
	<b>HO</b>	$\alpha + 0,86 \beta$	0,47	-0,07	-0,53	-0,62	0,33
	<b>BV</b>	$\alpha - 0,36 \beta$	0,44	-0,60	-0,23	0,63	0,07

**20.** Identifier les orbitales moléculaires permettant l'interaction orbitale la plus favorable entre les deux réactifs. Justifier.

**21.** Prévoir le produit majoritaire obtenu par réaction entre le (*E*)-3-méthylpenta-1,3-diène et de la méthacroléine dans l'hypothèse d'un contrôle orbitalaire (contrôle frontalier). Justifier la démarche adoptée. On ne prendra pas en compte la stéréochimie.

**22.** En déduire si cette modélisation permet de rendre compte de la régiosélectivité observée lors de la réaction de passage de **17** à **19**.

### Données spectroscopiques

**RMN <sup>1</sup>H** : déplacements chimiques  $\delta$  (en ppm) de quelques protons

<b>Type de proton</b>	CH <sub>3</sub> -C-	-CH <sub>2</sub> -C-	-CH <sub>2</sub> -CO-	-CH <sub>2</sub> -O-
<b><math>\delta</math> / ppm</b>	0,6-1,4	1,2-2,4	2,0-3,0	3,5-4,5

**Infrarouge** : nombres d'onde  $\bar{\nu}$  (en cm<sup>-1</sup>) de vibration d'élongation de liaisons dans des groupes caractéristiques

<b>Groupe caractéristique</b>	C = O cétone non conjuguée	C = O cétone conjuguée	C = O ester non conjugué	C = O ester conjugué	O - H alcool
<b><math>\bar{\nu}</math>/cm<sup>-1</sup></b>	1705-1725	1665-1685	1735-1750	1700-1730	3200-3600