

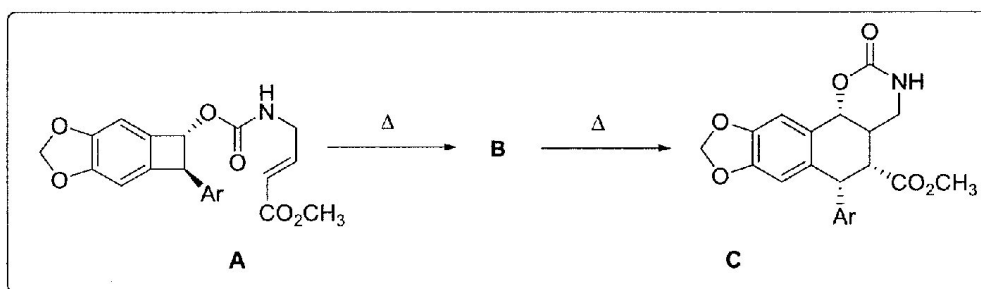
Université Louis Pasteur - Faculté de Chimie

Master "Chimie-Biologie"

Chimie Organique: stratégie et synthèse

Toutes les questions sont indépendantes. Pensez à justifier toutes vos réponses.

Question 1 (5 points) La synthèse de la podophyllotoxine (JOC **1986**, *51*, 4740-4750) décrite par T. Durst et D.I. Macdonald fait intervenir la séquence réactionnelle suivante :

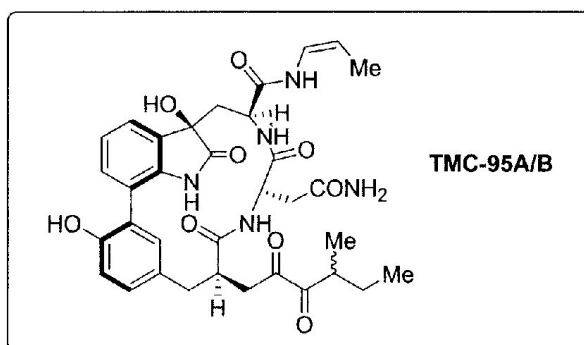


Le chauffage du composé **A** conduit à la formation de l'intermédiaire **B** qui lui même se transforme dans le composé **C**.

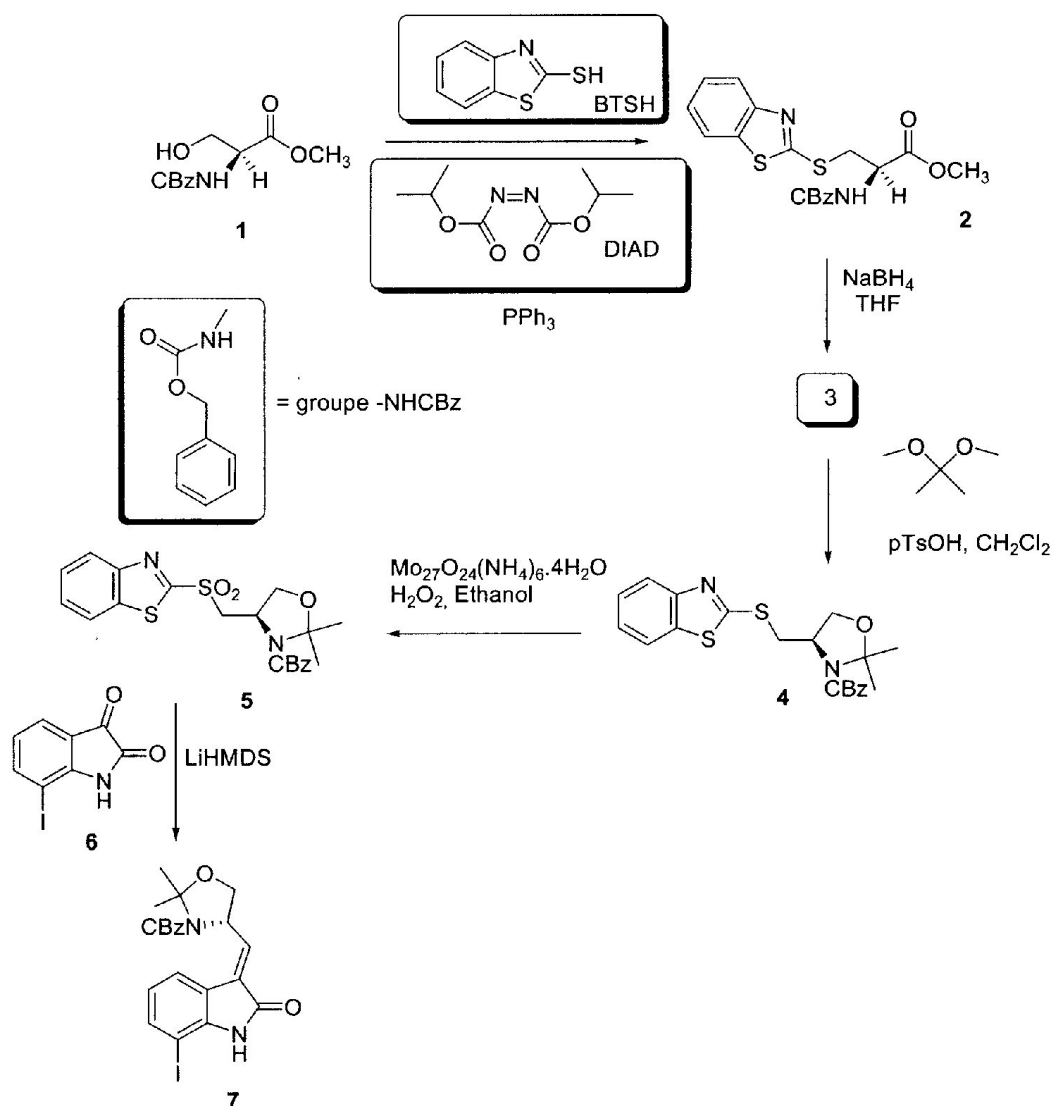
Qu.1.1: Donner la structure de l'intermédiaire **B**.

Qu.1.2: Détailler les mécanismes des réactions qui ont permis d'obtenir **B** et **C** en tenant compte de la stéréochimie des centres stéréogéniques obtenus.

Question 2 (5 points) : B.K. Albrecht et R.M. Williams ont décrit la synthèse totale d'un inhibiteur de protéasome, le TMC-95A/B (OL **2003**, *5*, 197-200).



Cette synthèse fait intervenir un oxindolène **7** comme intermédiaire. Sa préparation est décrite ci-dessous.



La synthèse débute à partir de l'ester méthylique de la *N*-Cbz-sérine (1) qui est mise à réagir avec du 2-mercaptobenzathiazole (BTSH), DIAD, et PPh₃ pour donner le dérivé de la cystéine *S* hétéroaromatique 2.

Qu.2.1: Quel est le mécanisme de la première étape ?

Le traitement de 2 par NaBH₄ conduit au produit 3.

Qu.2.2: Donner la structure de 3.

Le composé 3 est traité avec du 2,2-diméthoxy-propane en présence d'acide *p*-toluène sulfonique pour donner 4.

Qu.2.3: Proposer un mécanisme pour cette étape de cyclisation.

L'oxydation du sulfure 4 permet d'obtenir la sulfone correspondante 5 qui est traitée avec LiHMDS et mise à réagir avec le composé 6.

Qu.2.4: Donner le mécanisme de cette dernière étape.

Question 3 (10 points) Les étapes clés de la synthèse du (\pm)-norartéméséol **10** effectuée par Schaumann *et al.* (*Justus Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 933) sont des réactions d'ouverture d'époxydes.

La synthèse démarre par la réaction du thioéther allylique **1** avec du *n*-butyllithium. L'intermédiaire ainsi obtenu est mis à réagir avec de l'oxyde d'éthylène pour conduire au composé **2**.

Qu.3.1: Donner la structure du composé **2**.

Ce composé **2** conduit en milieu acide à la formation du tétrahydrofurane **3**.

Qu.3.2: Donner le mécanisme de formation de **3**.

Le sulfure **3** est transformé en sulfone **4** grâce à NaIO_2 . Ce composé **4** est tout d'abord traité par une base pour donner **5** qui est lui-même traité par du mCPBA pour conduire à l'oxirane **6**.

Qu.3.3: Donner la structure **5**.

Qu.3.4: Donner le mécanisme de formation de **5** et **6**.

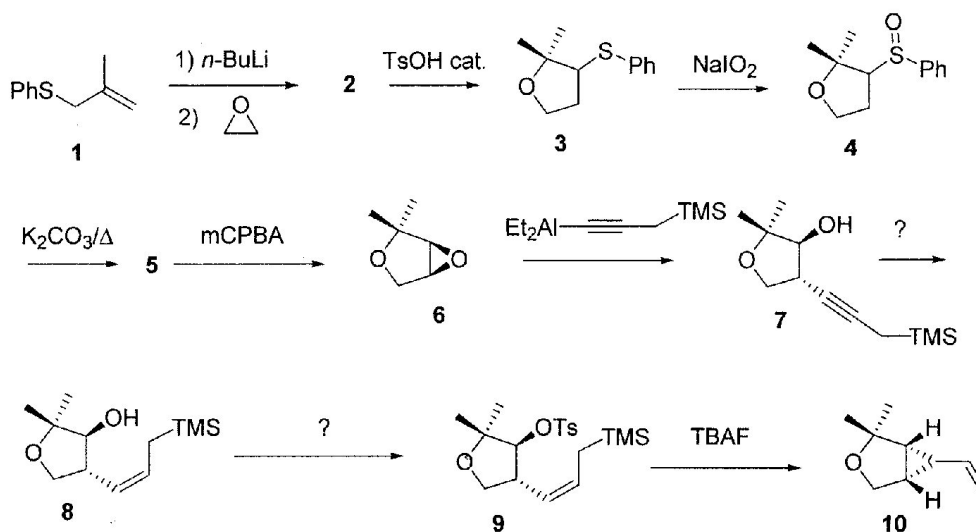
Le traitement de **6** par un sel de diéthylaluminium conduit au produit d'ouverture **7**. Le composé **7** est tout d'abord réduit puis sa fonction hydroxyle est tosylée.

Qu.3.5: Proposer des réactifs pour la transformation de **7** à **8** et de **8** à **9**.

Qu.3.6: Donner le mécanisme de formation de **9**.

Finalement une cyclisation induite par l'action de TBAF conduit au (\pm)-norartéméséol (**10**).

Qu.3.7: Donner le mécanisme de formation de **10**.



Abréviations: BTSH: 2-mercaptopbenzothiazole
 DIAD: DiIsopropylAzoCarboxylate
 LiHMDS: LithiumHexaMethylDiSilazide ($[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NLi}$)
 mCPBA: méta-ChloroPerBenzoic Acid
 TBAF: TertioButylAmmonium Fluoride
 THF: TétraHydroFurane
 TMS-R: $\text{Me}_3\text{Si-R}$