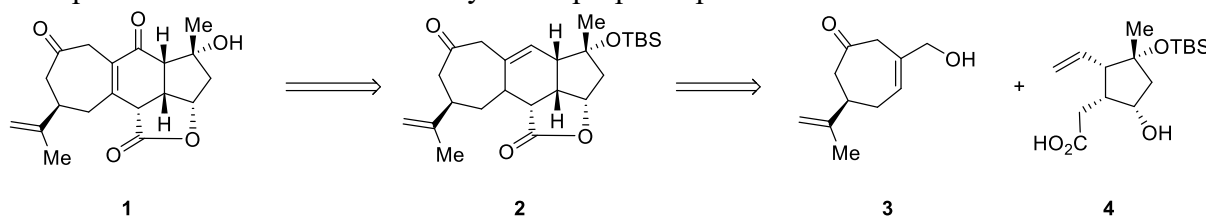


MASTER 2 RECHERCHE CHIMIE ORGANIQUE
ANNEE 2022-2023
EXAMEN D5CI532 STRATEGIE EN SYNTHÈSE SESSION 1
JEUDI 19 JANVIER 2023
Durée : 1h30 ; documents écrits autorisés

Le scabrolide A **1** est un membre d'une famille de terpènes polycycliques extraits d'un corail du Pacifique ; le composé **1** possède une faible activité cytotoxique. Deux synthèses des scabrolides ont été publiées. L'une d'elle implique l'obtention de **1** à partir d'un précurseur avancé **2**. La rétrosynthèse proposée permet d'identifier deux substrats **3** et **4**.

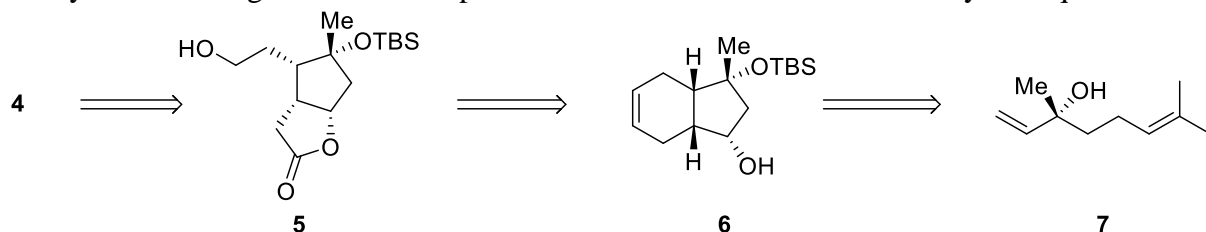


-La rétrosynthèse de **2** pour conduire à **3** et **4** implique (entre autres) les réactions suivantes :

- Une métathèse cyclisante
- Une lactonisation
- Une transposition de Claisen-Ireland

Reconstituer la synthèse de **2** à partir de **3** et **4** en utilisant les trois réactions citées ci-dessus et toute autre réaction que vous estimerez nécessaire.

-La synthèse du fragment **4** se fait à partir du linalol **7** selon le schéma rétrosynthétique suivant :

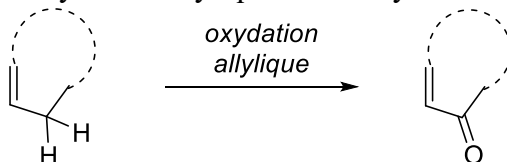


Quelles sont les réactions impliquées pour former **4** à partir de **5** (ne pas proposer de réactif, juste indiquer les réactions) ?

Comment passer de **6** à **5** ? Proposer des réactifs et expliquer la régiosélectivité observée.

Proposer une synthèse de **6** à partir de **7** en sachant que :

- On commencera par la protection de l'alcool
- Il y a une réaction d'oxydation allylique dans la synthèse selon le schéma suivant :



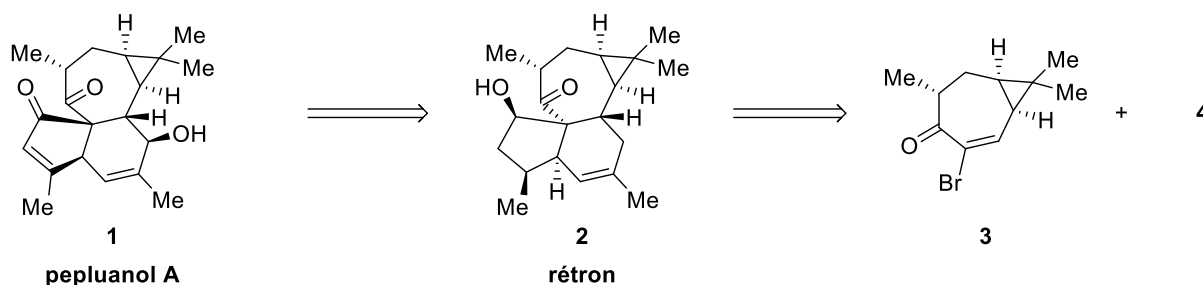
réponse : *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1528-1533

TBS: *tert*-Butyldiméthylsilyle

MASTER 2 RECHERCHE CHIMIE ORGANIQUE
ANNEE 2021-2022
EXAMEN D5CI532 STRATEGIE EN SYNTHESE SESSION 1
MERCREDI 19 JANVIER 2022
Durée : 1h30 ; documents écrits autorisés

Première partie

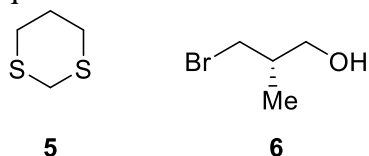
Le pepluanol A **1** est un terpène tétracyclique de structure complexe. Une synthèse récente de **1** implique le rétron **2**, lui-même obtenu à partir du composé **3** et d'un composé **4** dont vous aurez à déterminer la structure.



-Quelles sont les réactions impliquées pour la synthèse de **2** ?

-Quelle est la structure de **4** ?

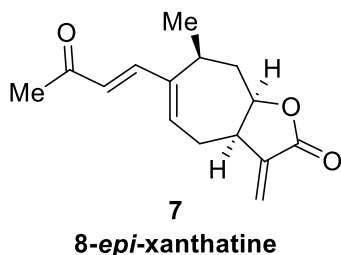
-Proposer une synthèse de **4** à partir du dithiane **5**, du bromure chiral **6** et de tout autre réactif que vous estimerez nécessaire (il y a un couplage pallado-catalysé dans cette synthèse).



Réponse: *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11934

Deuxième partie

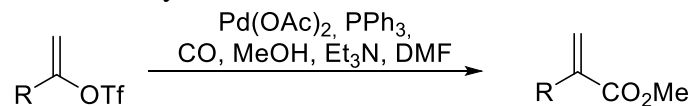
La 8-*epi*-xanthatine **7** est un sesquiterpène lactonique qui a suscité un fort intérêt en raison de son activité contre différentes lignées de cellules du cancer de la prostate.



-Proposer une analyse rétrosynthétique complète de **7** incluant les réactions suivantes :

* Une réaction de domino métathèse impliquant une métathèse ene-yne et une métathèse croisée.

* Une réaction de carbonylation selon le schéma suivant :

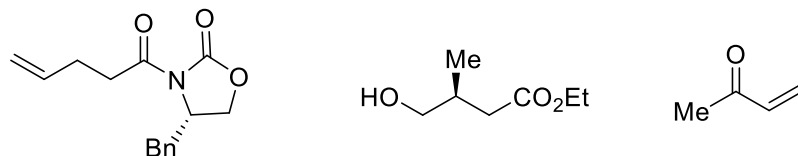


* Une aldolisation de Evans.

* Un passage par un amide de Weinreb.

* Toute autre réaction que vous estimerez nécessaire.

La rétrosynthèse doit conduire aux trois substrats suivants :



Si nécessaire, on protégera les alcools sous forme d'éthers de silyle ROTBS

Réponse : *Org. Lett.* **2005**, 7, 4621.

ABREVIATIONS :

DMF : diméthylformamide

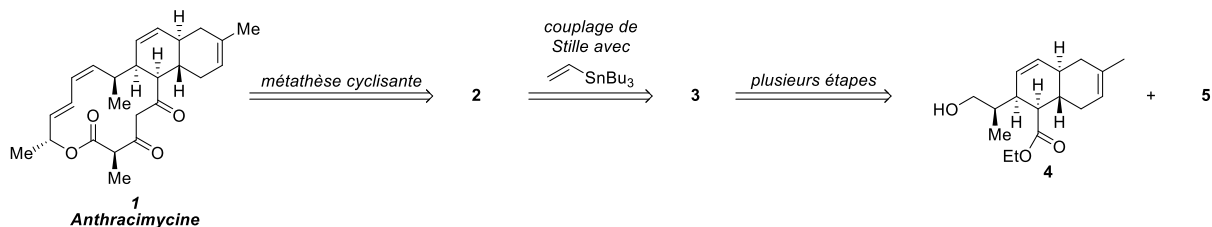
TBS : *tert*-Butyldiméthylsilyle

Tf : triflate (trifluorométhanesulfonate)

Examen D5CI532-Stratégies en Synthèse Totale et Asymétrie
Année 2020-2021 ; 22 Janvier 2020
Durée : 1h30. Documents écrits autorisés

Première partie

Une analyse rétrosynthétique de l'antibiotique macrolide anthracimycine **1** est présentée selon le schéma suivant:



Sachant que :

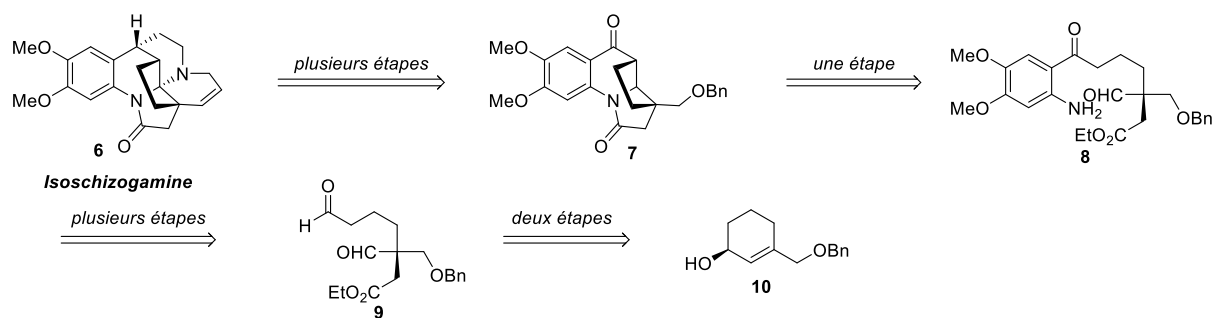
- La métathèse cyclisante pour obtenir **1** à partir de **2** permet de former une double liaison de configuration *E*.
- Le composé **3** possède dans sa structure un atome d'iode.

- *Indiquer les structures des composés **2** et **3** (1 point)
- *Donner la structure du composé **5** sans chercher à proposer une synthèse de ce composé (1 point).
- *Proposer une synthèse de **3** à partir de **4** et **5** en commençant par faire réagir l'alcool (2 points).
- *Quelle est l'étape-clé pour la synthèse de **4** (1 point) ?
- *Proposer un précurseur chiral qui permet de commencer la synthèse de **4** (1 point).

Réponse : *Org. Lett.* **2020**, 22, 5550-5554

Deuxième Partie

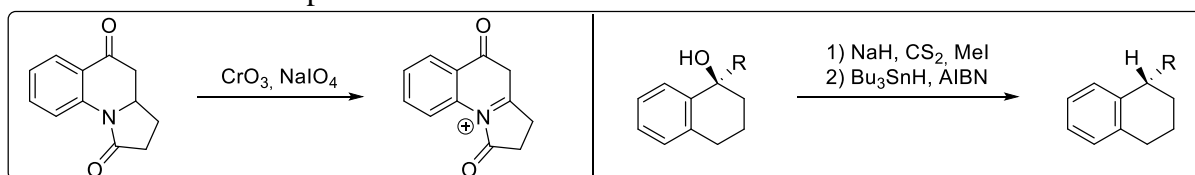
L'isochizogamine **6** est un alcaloïde extrait d'un arbre poussant en Afrique orientale et possédant des propriétés antimicrobiennes. Une synthèse de **6** se fait selon le schéma rétrosynthétique suivant :



*Proposer une synth\u00e8se en deux \u00e9tapes de **9** \u00e0 partir de **10** (2 points)

*D\u00e9crire la transformation en une \u00e9tape de **8** pour donner **7**, sachant qu'elle se fait dans des conditions acides. S'agit-il d'une r\u00e9action domino (2 points) ?

Les derni\u00e8res \u00e9tapes de la synth\u00e8se (\u00e0 partir de **7**) incorporent les r\u00e9actions suivantes, pr\u00e9sent\u00e9es ici sur des substrats simplifi\u00e9s :



*En tenant compte de ces r\u00e9actions, reconstituer la synth\u00e8se de l'isoschizogamine **6** \u00e0 partir de **7**, sachant qu'il y a \u00e9galement une m\u00e9tath\u00e8se cyclisante dans la synth\u00e8se (4 points).

R\u00e9ponse : *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16400-16403

Abr\u00e9viations :

Bn : benzyle AIBN : azo-*bis*-isobutyronitrile

Examen Stratégie de Synthèse D5CI532

« Synthèse pour la Diversité Moléculaire »

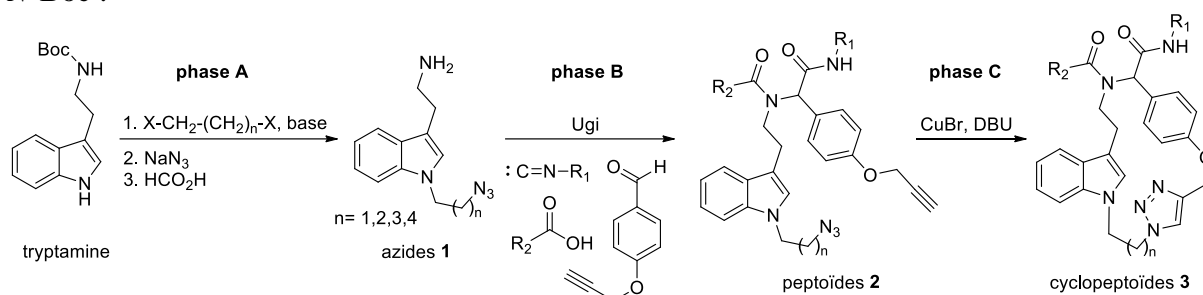
Cours O. David

Exercice 1 : Synthesis of novel tryptamine-based macrocycles using an Ugi 4-CR/microwave assisted

click-cycloaddition reaction protocol

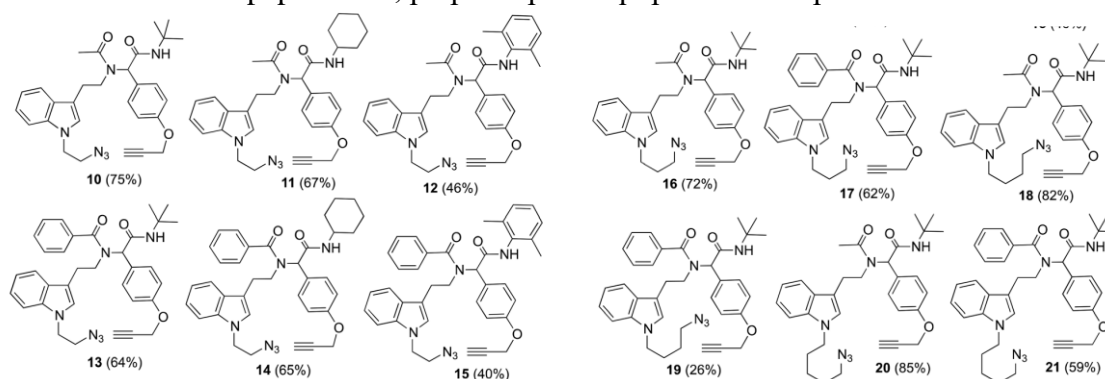
Lizbeth Chavez-Acevedo and Luis D. Miranda *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 4408

L'équipe de Luis Miranda a synthétisé une librairie de composés cyclopeptoides en trois étapes. Voici le schéma global de synthèse de la librairie, préparée en partant de la tryptamine *N*-Boc :



1. À quelle **phase** de construction de la diversité l'étape **A** correspond-elle ?
2. À quelle **phase** de construction de la diversité l'étape **B** correspond-elle ?
3. À quelle **phase** de construction de la diversité l'étape **C** correspond-elle ?

Voici la librairie de peptoides **2**, préparée par l'équipe dans l'étape **B** avec la réaction de Ugi :

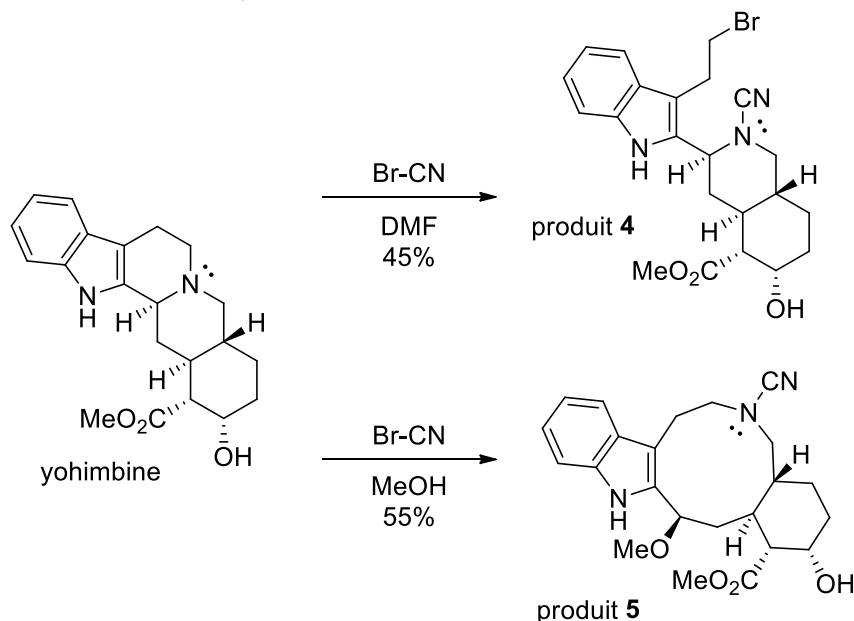


4. Répertoire et dessiner les différents isonitriles (R_1) et les différents acides carboxyliques (R_2) qui ont été employé pour faire cette librairie.
5. Combien de peptoides **2** sont théoriquement possibles si on effectue toutes les combinaisons entre les azides **1**, l'aldéhyde-alcyne, et les isonitriles et acides carboxyliques ci-dessus ?
6. Quel **moyen** de diversification est employé lors de l'étape **B** ?
7. Quel **type** de diversité est présent entre les différents composés **3** ?

Exercice 2 : A Tryptoline Ring-Distortion Strategy Leads to Complex and Diverse Biologically Active Molecules from the Indole Alkaloid Yohimbine

Nicholas G. Paciaroni, Ranjala Ratnayake, James H. Matthews, Verrill M. Norwood IV, Austin C. Arnold, Long H. Dang, Hendrik Luesch, Robert W. Huigens, III *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4463-4463

L'équipe du Pr. Huisgen III a choisi une voie originale de construction de diversité moléculaire en opérant des modifications synthétiques sur un produit naturel abondant, la yohimbine. L'alcaloïde est ainsi soumis à l'action du bromure de cyanogène dans deux solvants différents, conduisant à deux molécules de structures très différentes :



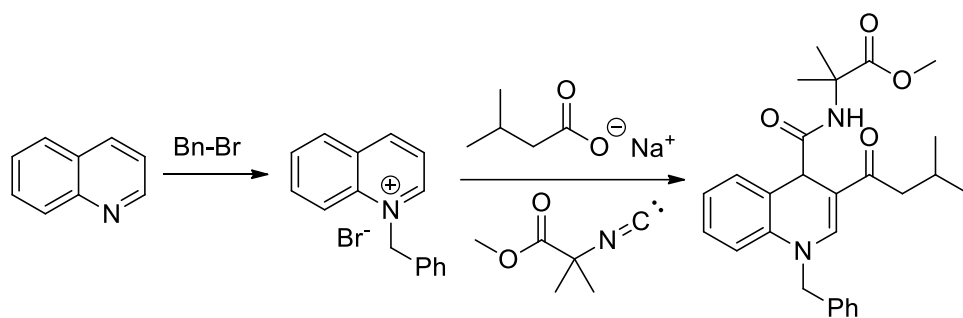
1. Proposer un mécanisme pour la formation du produit **4**.
2. Proposer un mécanisme pour la formation du produit **5**, justifier la stéréochimie obtenue.
3. Quel type de diversité est observé entre les composés **4** et **5** ?
4. Par quel **moyen** cette diversité est-elle obtenue ?

Exercice 3 : La molécule d'ARN_m du vaccin Pfizer-BioNTech contre la covid-19 s'appelle le Tozinameran et est constituée de 4284 nucléotides. La séquence ARN qui code pour la protéine des « spike » du virus est entourée de deux séquences qui servent uniquement à la bonne répliation. Ainsi les nucléotides 1 à 102 servent de signal à la répliation, et les nucléotides 3880 à 4284 assurent un taux élevé de répliation. Cet ARN_m synthétique est uniquement constitué des nucléotides : A, C, G et pseudo-U

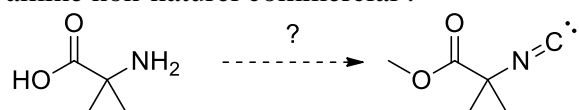
Pour concevoir un vaccin actif contre les variants du virus, il suffit de modifier la séquence ARN centrale pour correspondre à la protéine spike mutée, sans changer les deux séquences de répliation.

1. Quel est le nombre maximal théorique de séquences de variants du covid qui peuvent être incorporées dans ce type de vaccin ?

Exercice 4 : En 1963, Ugi publie une variante de sa réaction avec des ions quinoliniums, des isonitriles et des carboxylates, en voici un exemple :



1. Proposer des mécanismes plausibles pour cette séquence de réactions.
2. Proposer une séquence de réactions pour obtenir l'isonitrile nécessaire à partir de l'acide aminé non-naturel commercial :

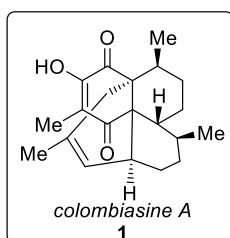


3. Combien de points de diversités sont théoriquement possibles dans cette méthode développée par Ugi ?

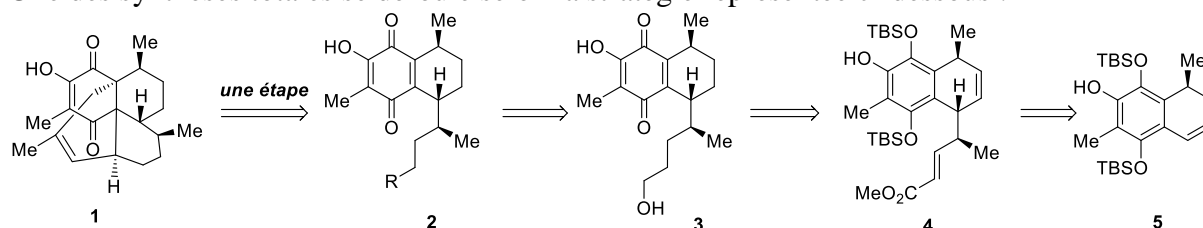
Examen D5CI532-Stratégies en Synthèse Totale et Asymétrie
Année 2019-2020 ; 22 Janvier 2020
Durée : 1h30. Documents écrits autorisés

Première partie

La colombiasine A **1** est un terpène polycyclique de structure complexe. Plusieurs synthèses de **1** ont été publiées :



Une des synthèses totales se déroule selon la stratégie représentée ci-dessous :

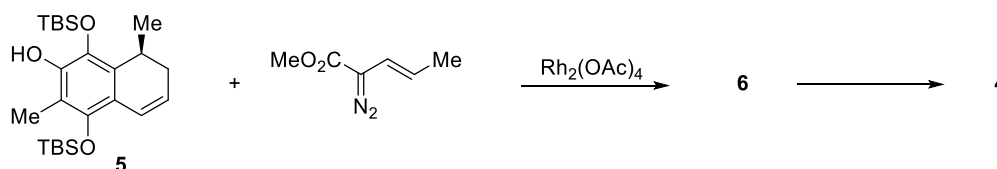


- Quelle est la nature de R dans le composé **2** (1 point) ?
- Quelle est la réaction qui permet directement de passer de **2** à **1** (1 point) ?
- Proposer une synthèse de **2** à partir de **3** (2 points).

La synthèse commence par une activation C-H sur le composé **5** via l'insertion d'un carbène.

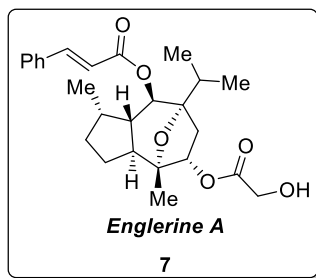
- Quelle est la position la plus réactive pour l'insertion C-H sur le composé **5** (1 point)?
- Expliquer la séquence réactionnelle suivante, conduisant au composé **4** à partir de **5**.

Quelle est la structure de **6** (non isolé) (2 points) ?

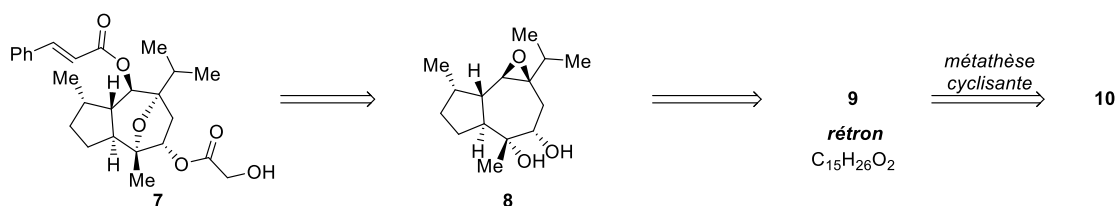


Deuxième Partie

L'englerine A **7** est un dérivé terpénique qui a suscité un grand intérêt en raison de son activité très forte contre diverses formes de cancers rénaux.



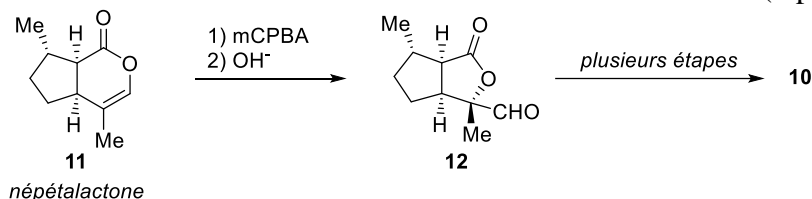
Une synthèse de **7** utilise le schéma rétrosynthétique suivant, impliquant une stratégie par métathèse cyclisante :



- Quelle est la structure du rétron **9** permettant la stratégie par métathèse (2 points) ?
- Quelle est la structure du précurseur **10** (1 point) ?

Cette synthèse utilise comme substrat de départ la népétalactone **11**, terpène très abondant car extrait de la cataire (herbe à chats).

- Expliquer la transformation de **11** en **12** en donnant le mécanisme (2 points) :

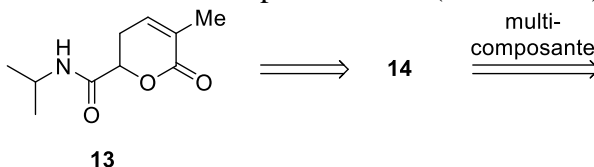


- Reconstituer la synthèse de **9** à partir de **12** en utilisant tout réactif nécessaire. On utilisera une protection sous forme d'acétone (3 points).

- Cette synthèse nécessite l'épimérisation d'un carbone asymétrique. A quel moment de la synthèse cette épimérisation aura lieu (1 point) ?

Troisième Partie

L'analyse rétrosynthétique du composé racémique **13** implique le précurseur acyclique **14** lequel est obtenu par une réaction multicomposante avec (entre autres) un isonitrile.



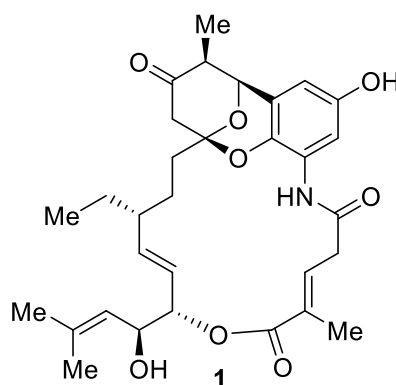
- Quels sont les réactifs pour la réaction multicomposante (2 points) ?
- Quel le nom de la réaction (1 point) ?
- Quelle est la structure de **14** (1 point) ?

TBS : *tert*-Butyldimethylsilyle ; mCPBA : acide *meta*-chloroperoxybenzoïque

Examen D5CI532-Stratégies en Synthèse Totale et Asymétrique
Année 2018-2019 ; 23 Janvier 2019
Durée : 1h30. Documents écrits autorisés
Les deux parties sont indépendantes

Première partie

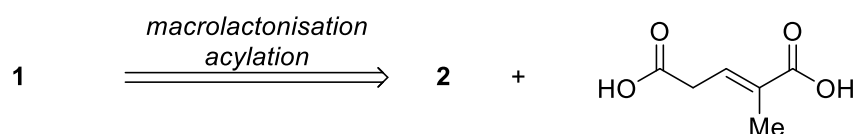
Le divergolide E **1** est membre d'une famille de macrolides extrait d'une souche *Streptomyces* collectée en Chine. Ces composés présentent des activités antibiotiques, mais leur disponibilité limitée empêche une évaluation approfondie de leur activité biologique.



Divergolide E

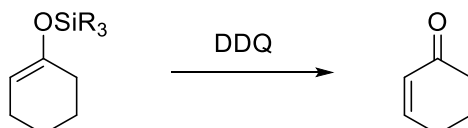
Plusieurs approches synthétiques des divergolides ont été publiées, dont une synthèse totale de **1**.

La rétrosynthèse de **1** implique une macrolactonisation avec rétention de configuration, ainsi qu'une acylation de l'azote. Ceci conduit au précurseur **2**.



-Donner la structure de **2** (représenter sans groupement protecteur) (2 pts).

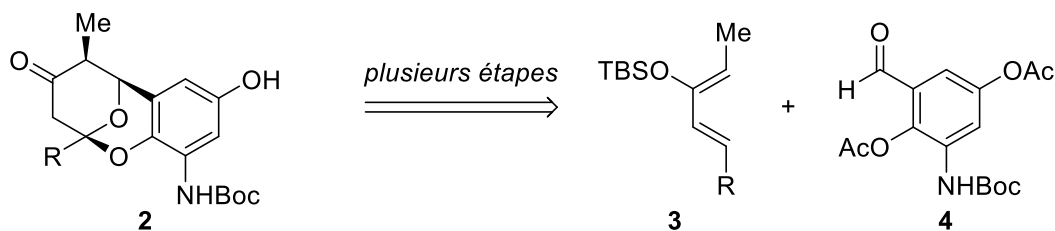
Soit la réaction suivante :



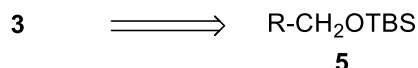
En tenant compte de cette réaction, démontrer que le composé **2** peut être synthétisé à partir des précurseurs **3** et **4**.

-Détailler toutes les étapes conduisant à **2** en nommant les réactions (4 pts).

-Indiquer la nature de R dans le composé **3** (2 pts)

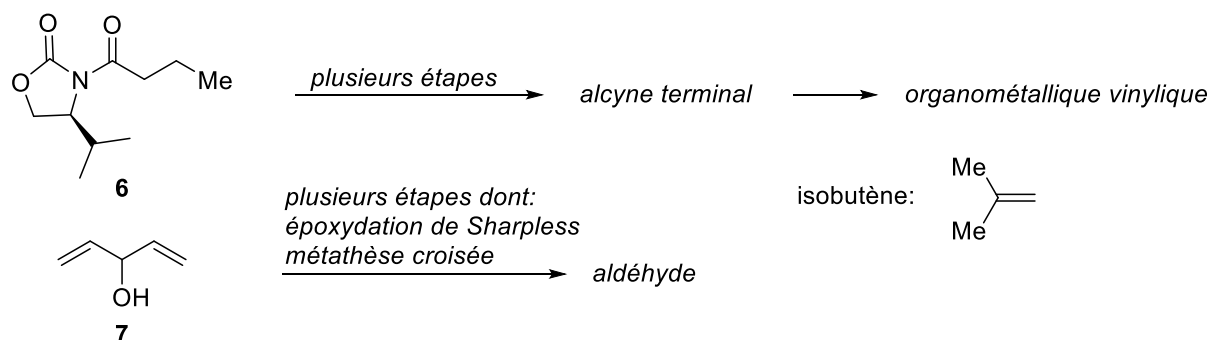


Le compos\u00e9 **3** est synth\u00e9tis\u00e9 \u00e0 partir d'un alcool primaire **5** prot\u00e9g\u00e9 (le groupement R est le m\u00eame que sur le sch\u00e9ma ci-dessus).



La synth\u00e8se de **5** implique l'addition d'un organom\u00e9tallique **vinyle** sur un ald\u00e9hyde. L'organom\u00e9tallique est pr\u00e9par\u00e9 directement \u00e0 partir d'un alcyne terminal tandis que la synth\u00e8se de l'ald\u00e9hyde implique une \u00e9poxydation de Sharpless ainsi qu'une r\u00e9action de m\u00e9tath\u00e8se **crois\u00e9e** avec l'isobut\u00e8ne.

-Reconstituer la synth\u00e8se de **5** \u00e0 partir des pr\u00e9curseurs **6** et **7** en utilisant les r\u00e9actions indiqu\u00e9es ainsi que toutes les r\u00e9actions que vous estimerez n\u00e9cessaires (7 pts).



-La synth\u00e8se de l'ald\u00e9hyde n\u00e9cessite une protection d'un alcool secondaire ; on propose trois groupements protecteurs : TBS, Bn ou PMB. Lequel des trois est adapt\u00e9 \u00e0 la synth\u00e8se ? (1 pt)

Deuxi\u00e8me Partie

La thaxtomine A **8** est un herbicide tr\u00e8s puissant utilis\u00e9 pour la protection des pommes de terre. On peut consid\u00e9rer **8** comme en \u00e9quilibre avec une forme ouverte **8a** (m\u00eame formule brute). La synth\u00e8se rac\u00e9mique de **8** a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e en une \u00e9tape et sans aucun groupement protecteur par une r\u00e9action de Ugi 4 composantes.



Quelles sont les structures des compos\u00e9s **9**, **10**, **11** et **12** (4 pts) ?

Bn : Benzyle ; PMB : *para*-M\u00e9thoxybenzyle ; TBS : *tert*-Butyldim\u00e9thylsilyl ; DDQ : Dichlorodicyanoquinone

Examen D5CI532-Stratégies en Synthèse Totale et Asymétrique

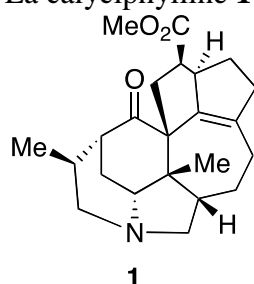
Année 2017-2018; 24 Janvier 2018

Durée: 1h30; documents écrits autorisés

Les deux parties sont indépendantes et à remplir sur des copies séparées

Première partie

Les calyciphyllines constituent une famille d'alcaloïdes de structure particulièrement complexe. La calyciphylline **1** est un exemple représentatif de ce type de structure polycyclique.

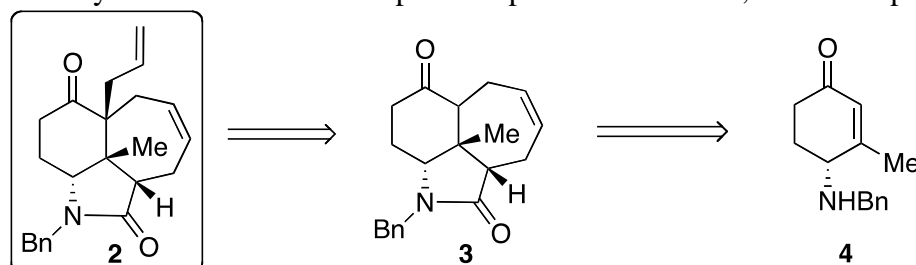


Calyciphylline A

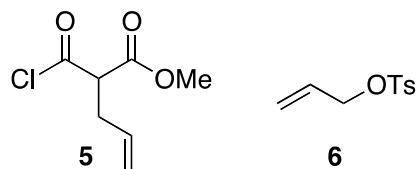
Deux synthèses de composés modèles du cœur tricyclique des calyciphyllines ont été publiées.

Synthèse n°1 (6 points)

Cette synthèse conduit au composé **2** à partir de l'amine **4**, via le composé **3**.



Elle utilise en outre le chlorure d'acide **5** et DEUX FOIS le composé **6**.



-Quelles sont les conditions pour obtenir **2** à partir de **3** par une transposition sigmatropique type Claisen, en utilisant le composé **6**.

-Reconstituer la synthèse de **3** à partir de **4** en utilisant les réactions suivantes (ATTENTION: pas forcément citées dans l'ordre):

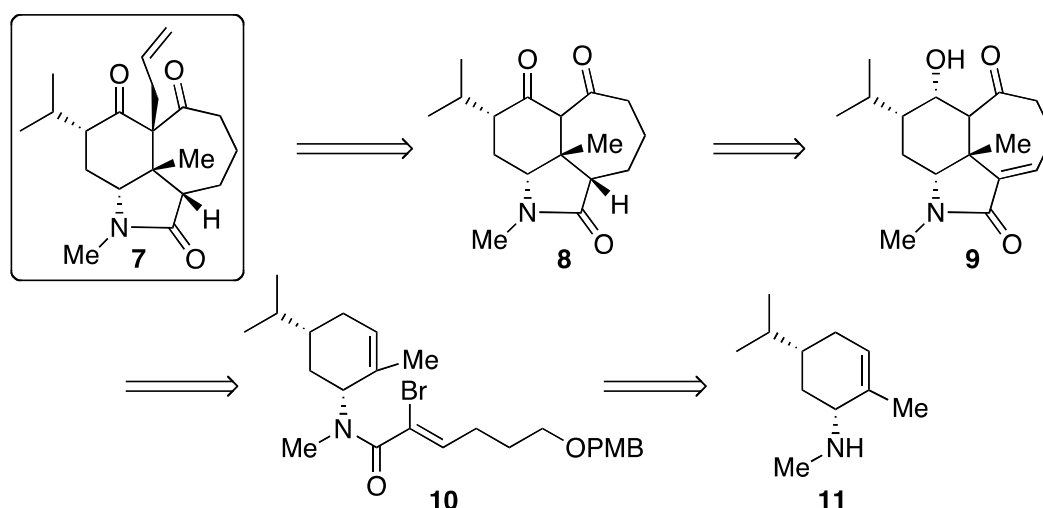
- Une métathèse cyclisante
- Une addition conjuguée
- Une décarboxylation

- Une transposition sigmatropique type Claisen
- Toute autre réaction que vous estimerez nécessaire

Réponse: *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5132-5135

Synthèse n°2 (8 points)

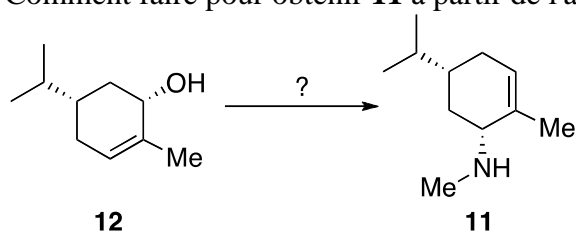
Une autre synthèse d'un intermédiaire très similaire, le composé **7**, a été également publiée:



Les conditions pour obtenir **7** à partir de **8** sont les mêmes que pour obtenir **2** à partir de **3**. Reconstituer la synthèse de **2** à partir de **10** en utilisant les réactions suivantes (ATTENTION: pas forcément citées dans l'ordre):

- Une cycloaddition [2+3] dipolaire d'un oxyde de nitrile
- Une réaction de Heck
- Tout autre réaction que vous estimerez nécessaire.

Comment faire pour obtenir **11** à partir de l'alcool **12**, lui-même obtenu à partir de la carvone?



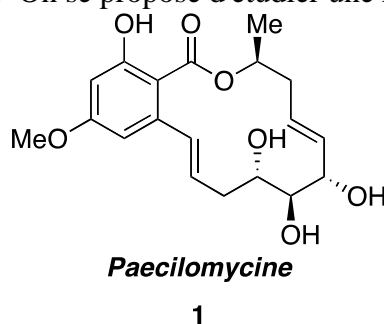
Réponse: *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1076-1079

Examen D5CI532-Stratégies en Synthèse Totale et Asymétrique
Année 2016-2017; 25 Janvier 2017
Durée: 1h30; documents écrits autorisés
Les deux parties sont indépendantes et à remplir sur des copies séparées

Première partie

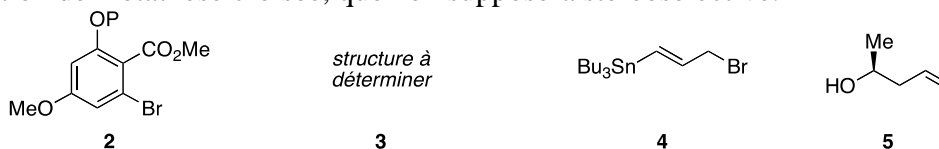
Problème n°1 (9 points)

La paecilomycine **1** est un macrolide résorcylique faisant partie d'une large famille d'inhibiteurs de protéine kinase. On se propose d'étudier une rétrosynthèse complète de **1**.



La paecilomycine **1** est synthétisée à partir de quatre fragments **2**, **3**, **4** et **5** au moyen des réactions suivantes:

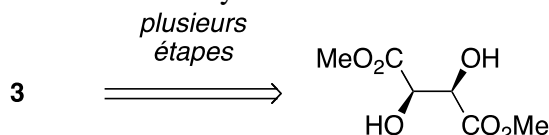
- Une addition d'un organométallique allylique sur un aldéhyde (réaction de type Nozaki-Hiyama-Kishi). Cette réaction est *intramoléculaire*.
- Un couplage de Stille.
- Une estérification avec rétention de configuration.
- Une réaction de métathèse croisée, que l'on supposera stéréosélective.



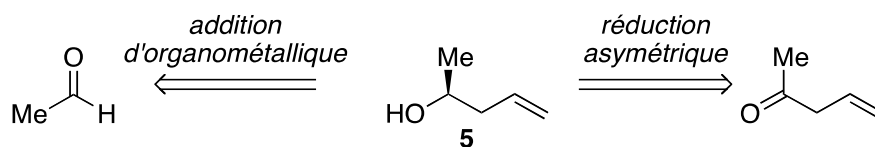
La structure de **3** est à déterminer; P est un groupement protecteur quelconque.

-Indiquer sur la structure de **1** les déconnexions correspondant à la rétrosynthèse envisagée.

Le fragment **3** est obtenu à partir du tartrate de diméthyle après plusieurs transformations chimiques comprenant parmi elles une désymétrisation.



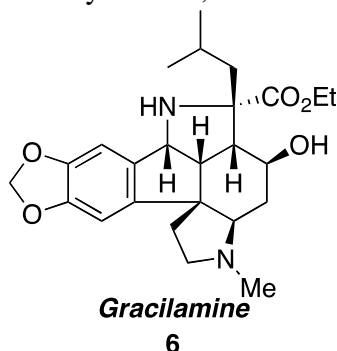
- Compte tenu de la rétrosynthèse générale, donner la structure du composé **3**.
- Détailler la synthèse de **3** à partir du tartrate de diméthyle.
- Reconstituer la synthèse totale de **1** à partir des trois fragments. On utilisera des conditions acides pour retirer le groupement protecteur P.
- L'alcool chiral **5** peut être obtenu selon deux voies de synthèse indiquées sur le schéma ci-dessous. Laquelle conduira aux meilleurs excès énantiomériques?



Réponse: *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4226-4229

Problème n°2 (5 points)

La gracilamine **6** est un alcaloïde d'amaryllidacée, dont la structure figure ci-dessous:

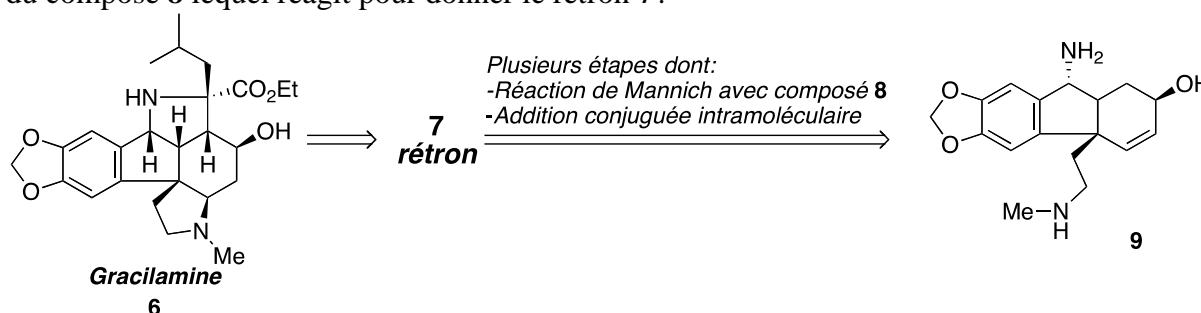


Une synthèse totale de la gracilamine **6** comprend comme dernières étapes (ATTENTION: il y a d'autres étapes):

- Une réaction de Mannich dans laquelle on fait réagir un composé **8**.
- Une addition conjuguée intramoléculaire.

Cette synthèse nécessite un rétron **7** pour pouvoir appliquer la stratégie décrite.

- Quelle est la structure du rétron **7**?
- Indiquer les déconnexions correspondant à la stratégie sur le rétron **7**.
- Reconstituer la synthèse de la gracilamine à partir du composé **9**. Quelle est la structure du composé **8** lequel réagit pour donner le rétron **7**?



Réponse: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9539-9543.

université PARIS-SACLAY	SCHOOL	MASTER
	SCIENTES FONDAMENTALES	Chimie

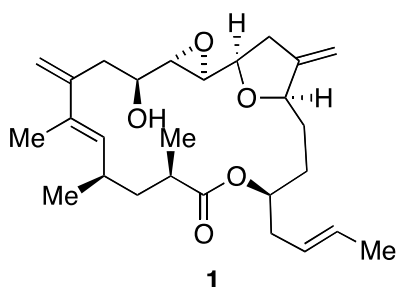
Examen D5CI532-Stratégies en Synthèse Totale et Asymétrique
3 Février 2016

Durée: 1h30; documents écrits autorisés

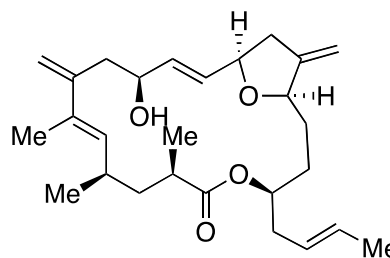
Les deux parties sont indépendantes et à remplir sur des copies séparées

Première partie

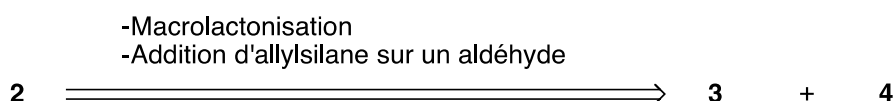
L'amphidinolide **1** est un macrolide d'origine marine possédant des propriétés cytotoxiques intéressantes. Une synthèse totale de **1** utilise le précurseur direct **2**.



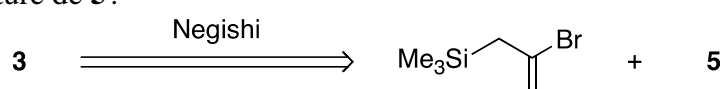
Amphidinolide K



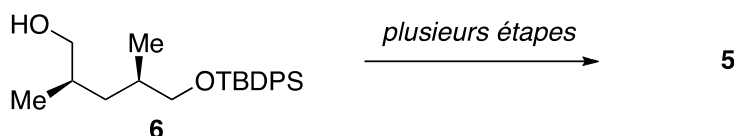
La rétrosynthèse de **2** implique l'addition d'un allylsilane sur un aldéhyde, suivie d'une macrolactonisation avec rétention de configuration. Ceci divise la molécule en deux fragments **3** et **4** (l'allylsilane se trouve sur le fragment **3**).



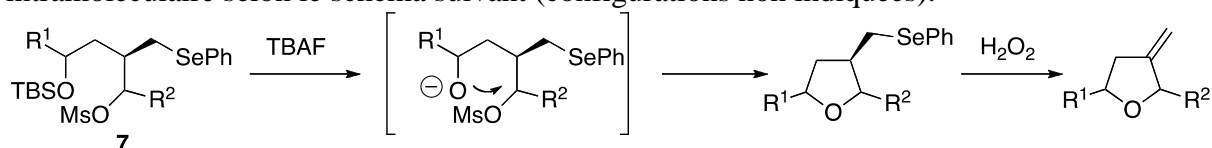
- Représenter les deux fragments **3** et **4**, sachant que dans le fragment **3**, l'acide carboxylique est sous forme d'alcool primaire protégé par un groupement TBDPS.
- Le fragment **3** est préparé par un couplage de Negishi à partir d'un composé **5**. Quelle est la structure de **5**?



- Proposer une synthèse de **5** à partir du composé **6**.

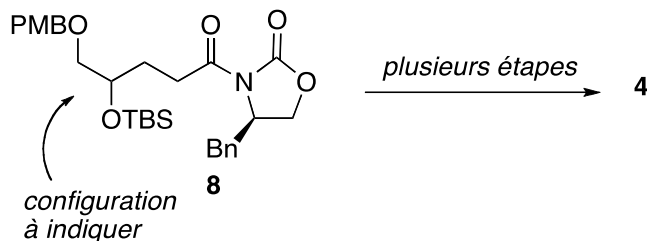


La synthèse du fragment **4** implique la formation d'un tétrahydrofurane par $\text{S}_{\text{N}}2$ intramoléculaire selon le schéma suivant (configurations non indiquées).



- Quelles devront être les configurations des carbones asymétriques dans la composé **7**?

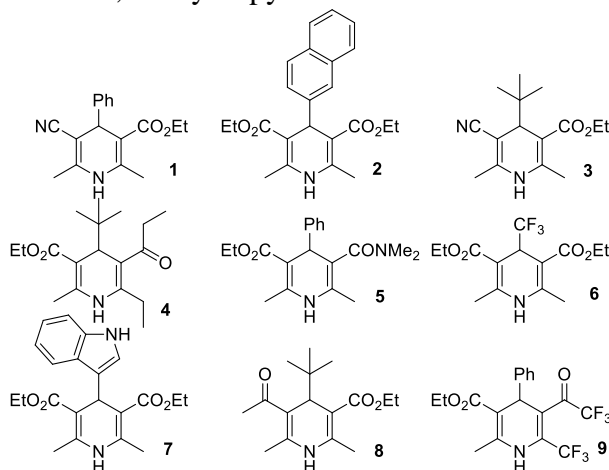
- Reconstituer la synthèse du fragment **4** à partir du composé **8** et tout autre réactif nécessaire. Indiquer la configuration absolue non représentée dans **8**.
 - Cette synthèse utilise un aldéhyde dont on ne décrira pas la préparation.
 - On utilisera des groupements TBDPS pour protéger les alcools.
 - On rappelle que l'on peut transformer un composé RCH_2OH en RCH_2SePh .



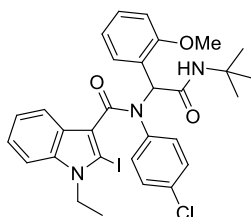
Réponse: *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8511-8519

Deuxième partie

Exercice 1 : Donner le schéma des réactions qui permettent de préparer le plus efficacement possible cette librairie de neuf 1,4-dihydropyridines.

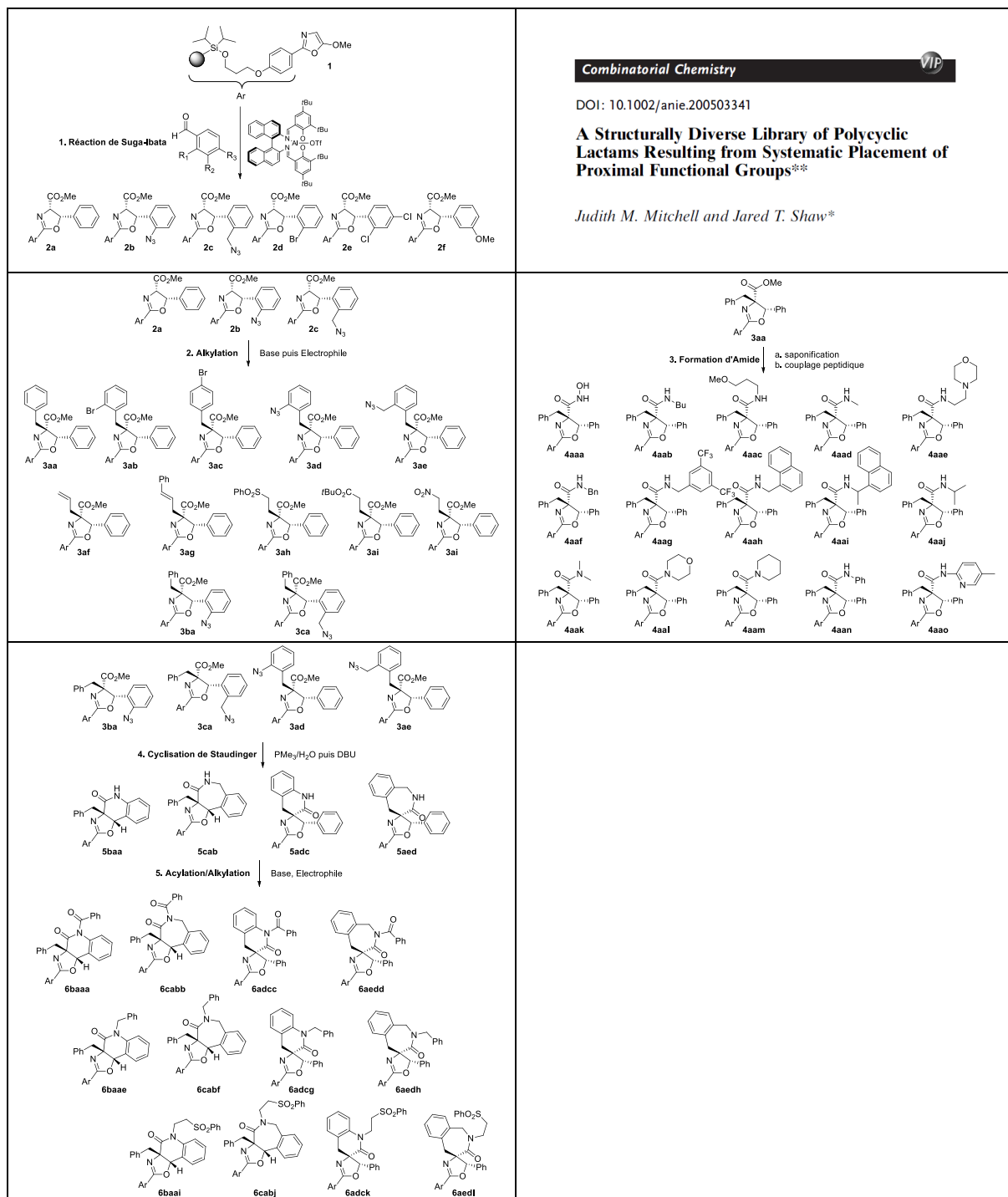


Exercice 2 : Donner les réactifs nécessaires pour obtenir le composé suivant par réaction d'Ugi :



Quel produit est obtenu si on réalise la réaction sans le substrat amine primaire ? Quel est alors le nom de cette réaction ?

Exercice 3 : Voici le schéma de synthèse d'une librairie de lactames par l'équipe du Prof. Shaw

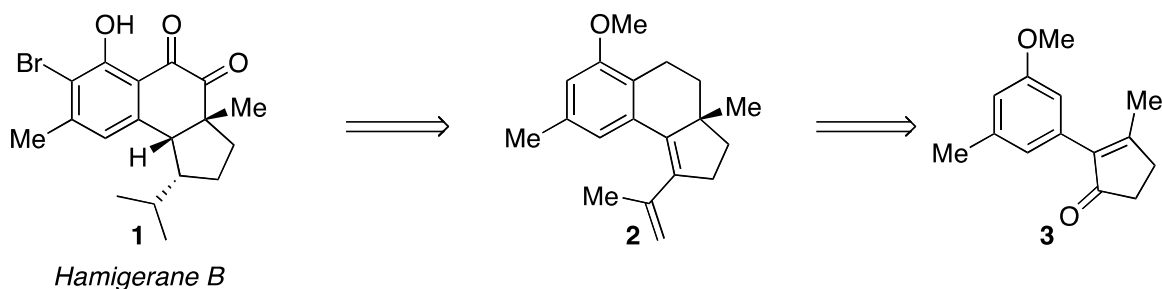


Cette synthèse est réalisée sur support solide et met en jeu cinq réactions.

1. Pour ces cinq transformations, préciser à quel type d'étape dans la construction de la diversité elles appartient ?
2. Pour les cinq réactions, donner le type de diversité qui est mis en jeu.
3. Pour l'étape 4 de cyclisation, la diversification a lieu par quel moyen ?
4. Proposer un mécanisme pour la première étape, la réaction de Suga-Ibata.

Première Partie

L'hamigerane B **1** est un membre de la famille des hamigeranes extraits d'une éponge marine, et possédant une très forte activité antivirale *in vitro* (herpès et polio). Plusieurs synthèses de l'hamigerane **1** ont été proposées. Une synthèse récente utilise l'intermédiaire **2**, préparé à partir de **3**.



* Démontrer que le composé **2** peut être synthétisé à partir de **3** au moyen des réactions suivantes (ATTENTION: Pas forcément citées dans l'ordre):

- Une réaction de Heck.
- Une réaction de Friedel-Crafts d'un dérivé d'acide, suivie de réduction.
- Une transposition sigmatropique.
- Toutes les réactions de manipulations fonctionnelles que vous estimerez nécessaires.

* Représenter tous les intermédiaires; proposer une méthode pour introduire la chiralité à partir de **3**.

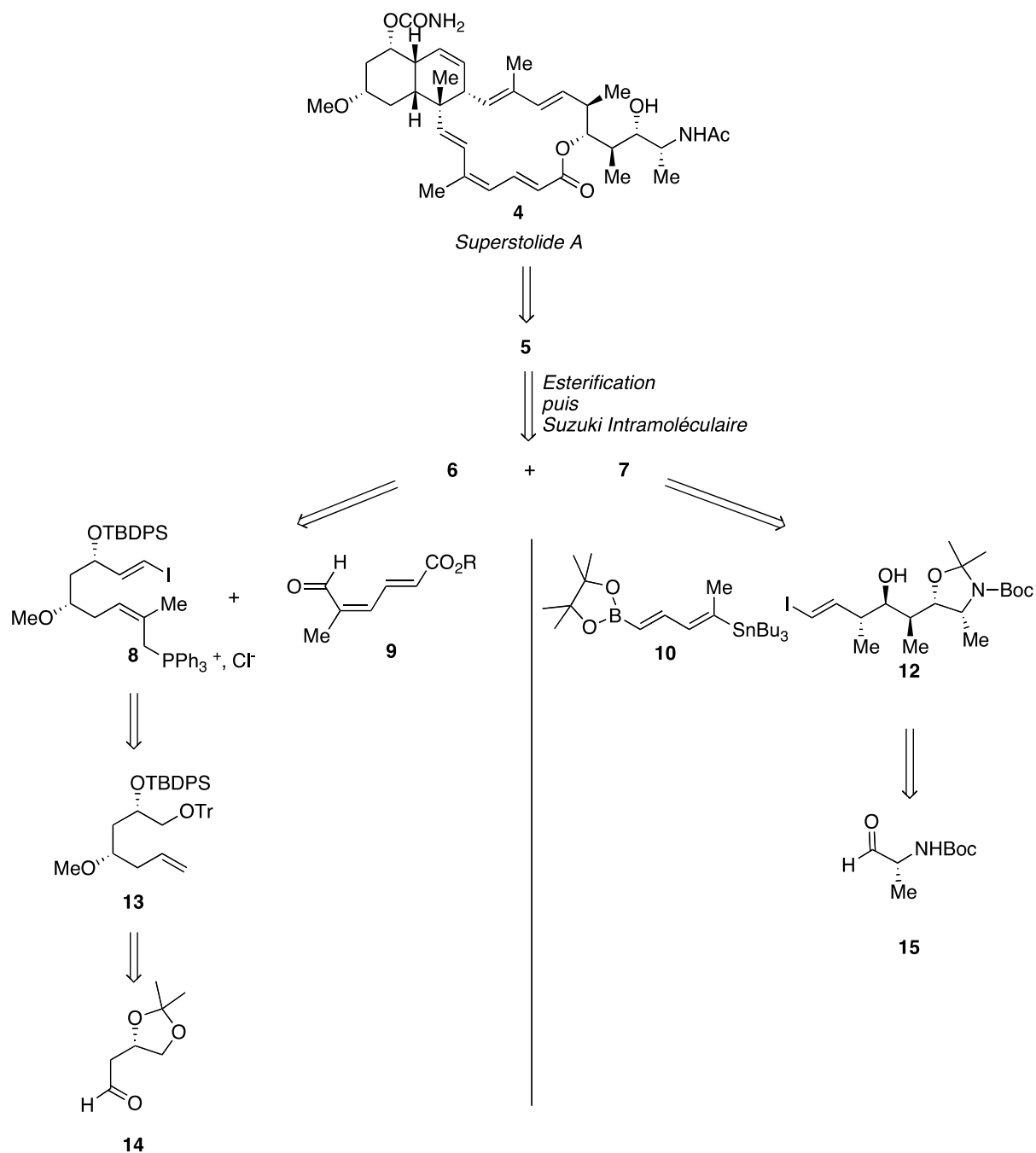
Réponse: *Org. Lett.* **2013**, *15*, 871-873

Deuxième Partie

Le superstolide **4** est un macrolide possédant une importante activité antitumorale *in vitro*. Une synthèse totale de **4** est réalisée selon le schéma rétrosynthétique général figurant page suivante (R est un groupe quelconque dans le fragment **9**).

- Proposer une synthèse asymétrique de **13** à partir de **14**. Indiquer les réactifs employés.
- Proposer une synthèse de **8** à partir de **13**. Indiquer les réactifs employés
- Proposer une synthèse de **12** à partir de **15**. Indiquer les réactifs employés
- Reconstituer la synthèse de **4** selon le schéma général. Représenter les intermédiaires **6** et **7**.
- Quelle est la structure de **5** et quelle est la réaction permettant d'accéder au squelette tricyclique de **4**?
- Les dernières étapes de la synthèse de **4** sont les étapes d'aménagement fonctionnel. Donner la liste DANS L'ORDRE des étapes nécessaires pour terminer la synthèse (inutile de dessiner des formules; indiquer juste la liste des opérations à effectuer).

Note: Privilégier la réaction de Takai pour obtenir des iodures vinyliques.



ABBREVIATIONS:

Boc: *tert*-Butyloxycarbonyle (CO₂tBu)

TBDPS: *tert*-Butyldiphénylsilyle

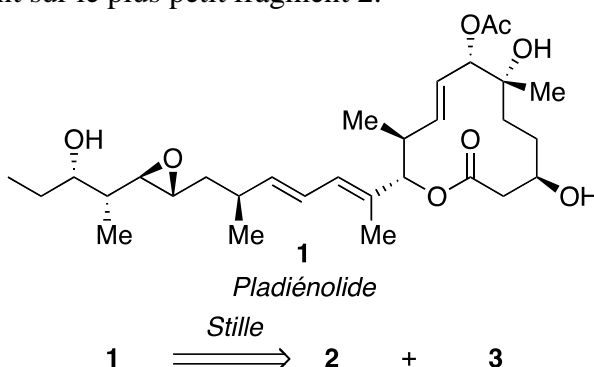
Tr: Trityle (triphénylméthyle)

MASTER 2^{ÈME} ANNÉE CHIMIE ORGANIQUE
ANNÉE 2013-2014
EXAMEN CHIM 521n STRATÉGIE DE SYNTHÈSE
Durée: 1h30
Les documents sont autorisés

Première partie

Le pladiénolide **1** est une macrolactone biologiquement active extraite des souches de *Streptomyces Platensis*. Une synthèse totale de **1** a été récemment décrite.

La rétrosynthèse commence par une réaction de couplage de Stille intermoléculaire entre un vinyl stannane et un iodure vinylique. Ceci sépare la molécule en deux fragments **2** et **3**, l'étain (sous forme SnBu₃) étant sur le plus petit fragment **2**.



-Représenter les fragments **2** et **3** sous formes déprotégées (1 point).

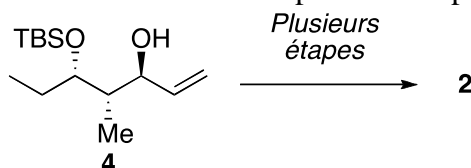
-Proposer une synthèse du fragment **2** à partir du composé **4** énantiomériquement pur en tenant compte des indications suivantes (4 points) :

-La dernière étape est une réaction d'époxydation d'un alcène que l'on supposera stéréosélective.

-Le dérivé stannylé est obtenu à partir d'un alcyne.

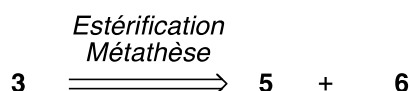
-Il y a une transposition de Claisen-Ireland dans la synthèse.

-Justifier les stéréosélectivités obtenues. Représenter le précurseur de la transposition.



-Proposer une synthèse énantiosélective du composé **4** (2 points).

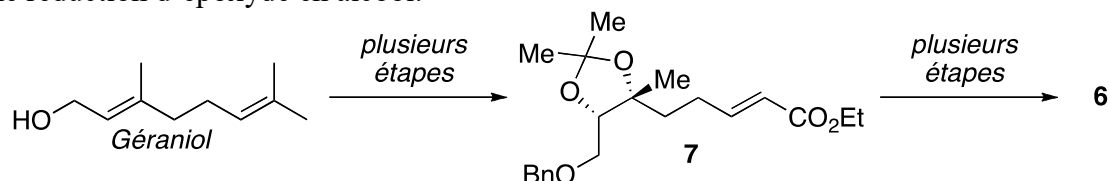
Le fragment **3** est assemblé au moyen d'une réaction d'estérification avec rétention de configuration suivie d'une réaction de métathèse cyclisante. Ceci conduit à deux fragments **5** et **6**. Le fragment **5** contient un atome d'iode.



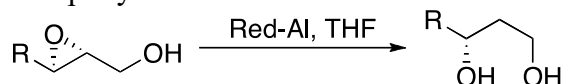
-Représenter les deux fragments, avec les hydroxyles libres (non protégés et non acétylés) (1 point) .

-Proposer une synthèse du fragment **6** à partir du géraniol (7 points). Cette synthèse implique le formation de l'intermédiaire **7** et comporte entre autres les étapes suivantes :

- DEUX époxydations de Sharpless.
- Une hydrolyse d'époxyde en diol
- Une réduction d'époxyde en alcool.



Rappel sur la réduction d'un époxy-alcool :



Réponse : *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3610-3613.

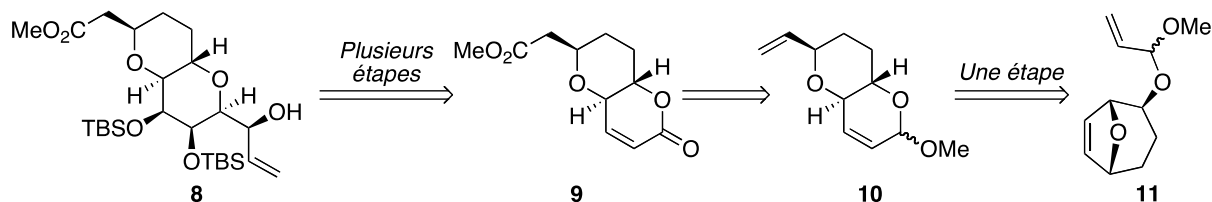
Deuxième partie

La norhalichondrine fait partie d'une famille de molécules marines aux activités anticancéreuses très puissantes (un analogue a récemment été approuvé pour le traitement du cancer du sein).

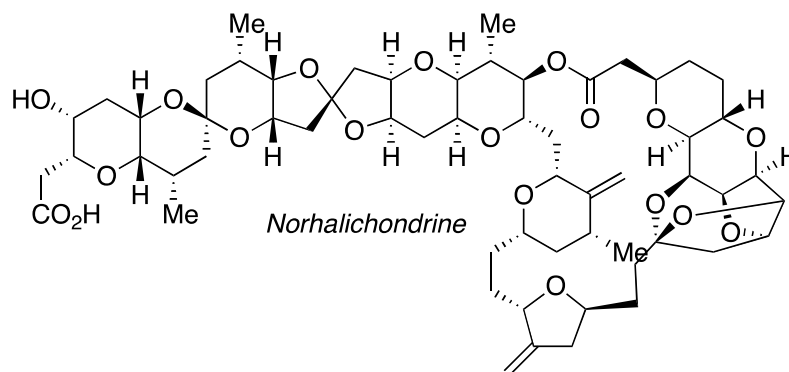
Le composé **8** est un fragment utilisé dans la synthèse de la norhalichondrine.

-Quelles sont les étapes permettant d'obtenir **8** à partir de **9** (il y a parmi ces étapes une réaction avec le réactif de Petasis) ? (3 points)

-Le composé **9** est obtenu à partir de **10**. Comment obtenir **10** en une étape à partir de **11**. Décrire la réaction et proposer un réactif (2 points).



Pour information : structure de la norhalichondrine :



Réponse : *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2346-2350.

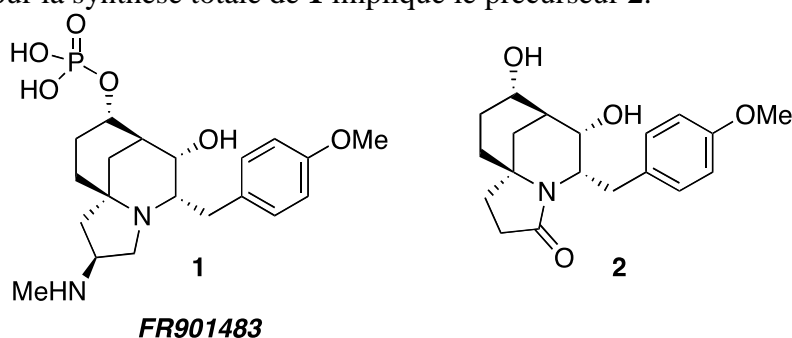
TBS : *tert*-Butyldimethylsilyl.

MASTER 2^{ÈME} ANNÉE CHIMIE ORGANIQUE
ANNÉE 2012-2013
EXAMEN CHIM 521n STRATÉGIE DE SYNTHÈSE
Durée: 1h30

Les documents sont autorisés
Les trois parties sont indépendantes

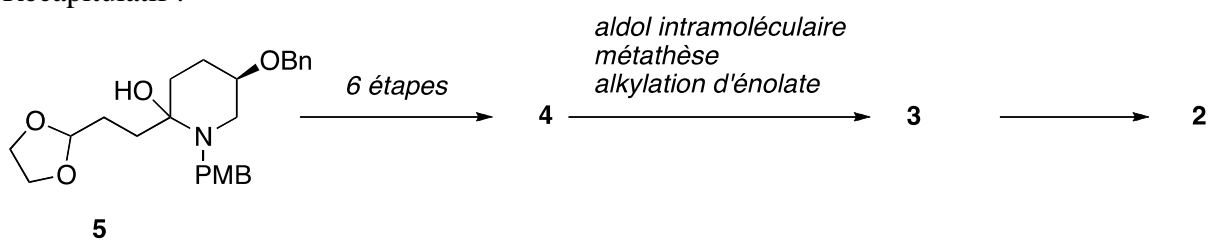
Première partie (6 points)

Le FR901483 **1** est un composé immunosupresseur extrait d'une culture de micro-organisme. Une stratégie pour la synthèse totale de **1** implique le précurseur **2**.



- 1) Le composé **2** est préparé par une succession de réactions comprenant : une aldolisation intramoléculaire, une fermeture de cycle par métathèse et l'alkylation d'un énolate avec PMB-Br. Représenter le rétron **3** permettant d'appliquer cette stratégie.
- 2) Représenter le composé de départ **4** qui conduit à **3** après les trois réactions indiquées.
- 3) Comment faire le composé **4** à partir de **5** en six étapes ? indiquer les réactifs à employer.

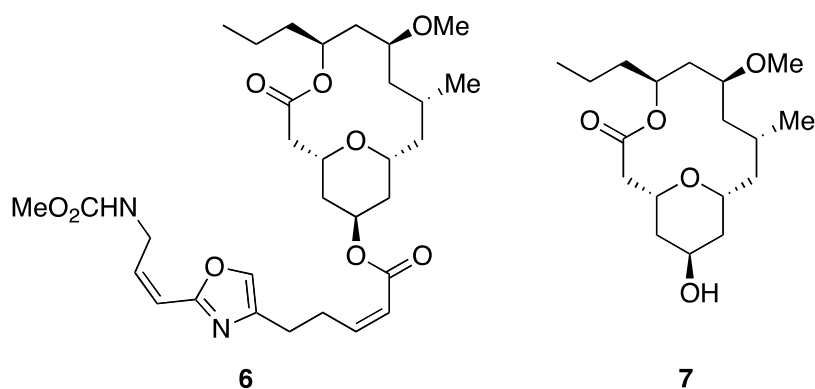
Récapitulatif :



Réponse : *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4834-4837.

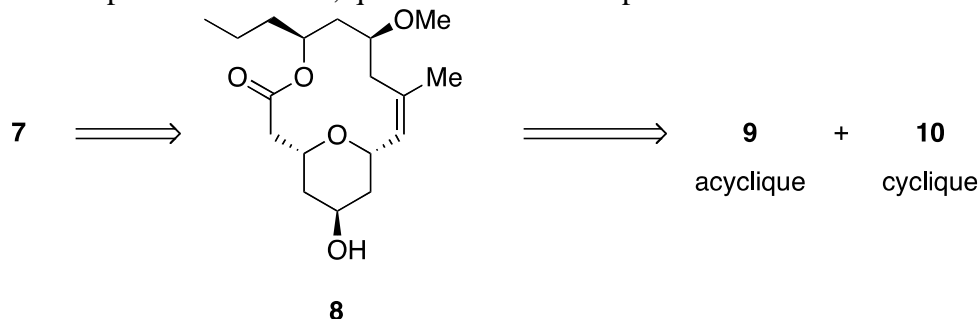
Deuxième partie (8 points)

Le néopeltolide **6** est un macrolide d'origine marine possédant une activité très puissante contre la prolifération de nombreuses lignées tumorales. On s'intéressera dans un premier temps à la préparation de la partie macrolactonique **7** :



Néopeltolide

Une première stratégie pour la synthèse de **7** implique une estérification avec rétention de configuration entre deux composés **9** et **10**, suivie d'une fermeture de cycle par métathèse intramoléculaire pour conduire à **8**, qui est ensuite réduit pour donner **7**.

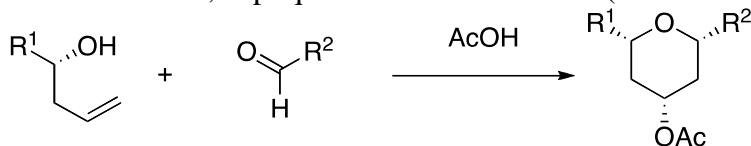


- 4) Quelles sont les structures des fragments **9** et **10** (les représenter non protégés) ?
- 5) Le fragment **10** est obtenu par saponification d'un ester. Cet ester est assemblé par une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire et d'une métathèse croisée (on considèrera que la métathèse est régiosélective). Quelle est la structure du produit de départ **11** ? Quel est le partenaire de métathèse croisée ? On choisira un groupement protecteur benzyle.
- 6) Proposer une synthèse énantiosélective du composé **9** à partir du *n*-butanal C₃H₇-CHO. On choisira des groupements protecteurs silylés si nécessaire.

Une autre stratégie implique comme étape principale la réaction de Prins *intramoléculaire*. La réaction de Prins *intermoléculaire* est la suivante :



- 7) Sur la base de ce mécanisme, expliquer la réaction suivante (donner le mécanisme) :



- 8) On applique cette réaction à la synthèse de **7**. Représenter le précurseur **12**. Ce précurseur peut être obtenu par estérification d'un alcool **13** avec un acide **14**. Donner les structures de **12**, **13** et **14** (sous formes non protégées).
- 9) Comment obtenir **13** en UNE ETAPE à partir de **9** ?

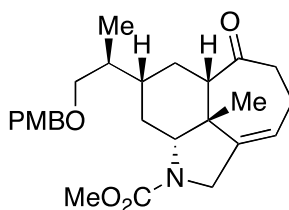
Récapitulatif :



Réponse : *Angew. Chem. Int Ed.* **2008**, 47, 3242-3244 ; **2010**, 49, 3041-3044.

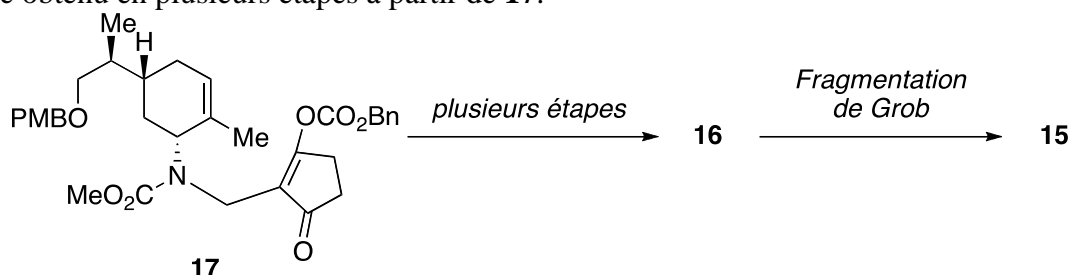
Troisième Partie (6 points)

Le composé **15** est un précurseur du squelette commun des alcaloïdes de type calyciphylline.



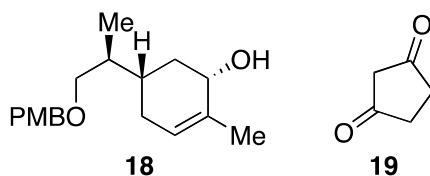
15

Ce composé **15** peut être obtenu par fragmentation de Grob à partir d'un précurseur **16**, lui-même obtenu en plusieurs étapes à partir de **17**.



17

- 10) Donner la structure du composé **16**.
- 11) Quelles sont les étapes nécessaires pour obtenir **16** à partir de **17** ?
- 12) Le composé **17** est obtenu à partir des composés **18** et **19**. Proposer une synthèse de **17** en sachant que les deux fragments sont reliés par une réaction de Mannich intermoléculaire (ATTENTION : il y a une réaction de transposition sigmatropique dans la synthèse).



18

19

Réponse : *J. Org. Chem.* **2012**, 77,.

ABREVIATIONS :

Bn : benzyle

PMB : *para*-méthoxybenzyle