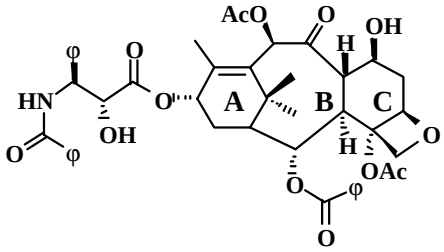
Théorie de Hückel et synthèse du taxol

I- Généralités.

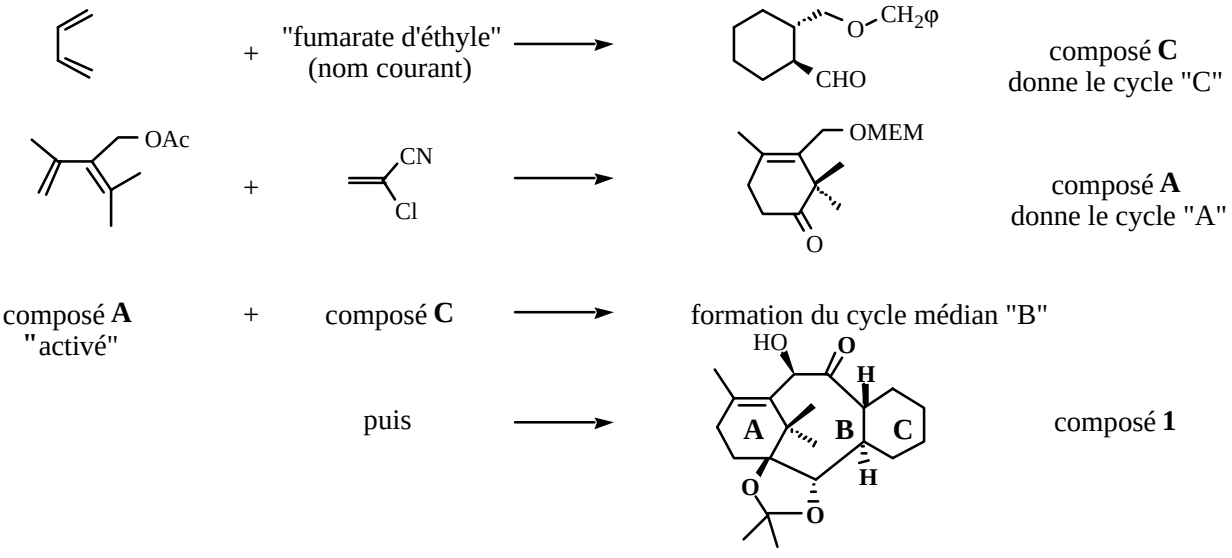
Le taxol est un composé extrait, il y a plus de 20 ans, de l'if du Pacifique (*Taxus brefifolia*) et qui montre une activité anticancéreuse originale en rigidifiant les microtubules et bloquant ainsi la mitose. Les quantités naturellement disponibles sont très faibles, ce qui a suscité 20 ans d'efforts pour le synthétiser. Nous nous intéressons à la synthèse du système tricyclique "ABC" **1** réalisée par K.C. Nicolaou et al. en 1994. Le taxol lui-même est préparé avec des cycles "A" et "C" fonctionnalisés.



Taxol

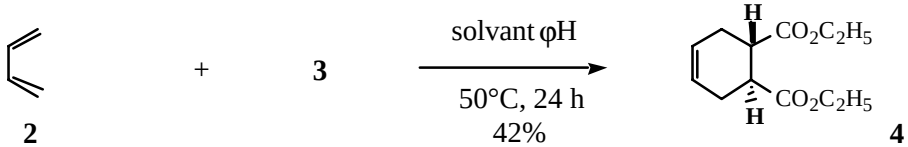
φ = C_6H_5
Ac = $COCH_3$

La synthèse étudiée de **1** se schématise de la façon suivante :



II- Préparation du composé C.

1-



2 **4**

 © 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 19 pages.

a- Donner le nom de cette réaction.

b- Donner la formule semi-développée, en précisant la stéréochimie, du composé **3**.

Donner son nom systématique.

c- Justifier la réactivité des composés **2** et **3** dans les conditions utilisées, par la méthode des orbitales frontières.

Voici les coefficients des combinaisons linéaires d'OA donnant les orbitales frontières du butadiène, de l'éthène et du fumarate d'éthyle (dans ce cas, les carbones C_1 et C_2 sont ceux de la double liaison) ; ainsi que les énergies de ces orbitales :

		Coefficients				Energies
		C_1	C_2	C_3	C_4	
butadiène	HO	0,6015	0,3718	- 0,3718	- 0,6015	$\alpha + 0{,}618\ \beta$
	BV	0,6015	- 0,3718	- 0,3718	0,6015	$\alpha - 0{,}618\ \beta$
éthène	HO	0,7071	0,7071			$\alpha + \beta$
	BV	0,7071	- 0,7071			$\alpha - \beta$
fumarate d'éthyle	HO	0,503	0,503			$\alpha + 1{,}053\ \beta$
	BV	0,410	- 0,410			$\alpha - 0{,}173\ \beta$

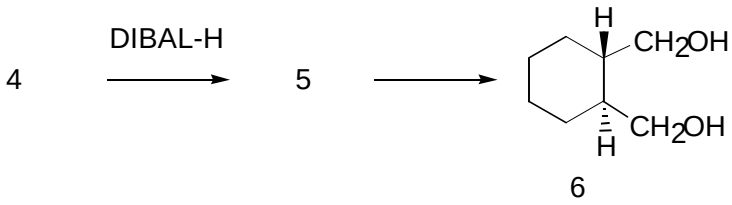
Comparer, en justifiant, la différence de réactivité entre le fumarate d'éthyle et l'éthène.

d- Donner la configuration absolue des carbones asymétriques du composé **4**.

e- Ce composé **4** est obtenu avec un autre stéréoisomère. Donner sa formules semi-developpée et justifier sa formation.

Dans quelle proportion l'obtient-on ? Comment appelle-t-on un tel mélange ?

2-



DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium.

a- Donner la formule semi-développée de **5**.

b- Interpréter précisément le spectre de RMN du composé **5** donné en annexe.

c- Proposer un mécanisme de cette réaction.

 © 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 19 pages.

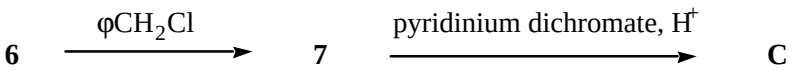
d- Combien d'équivalents de DIBAL-H doit-on utiliser ? Quels type et qualité de solvant doit-on utiliser ?

e- Quelle est l'étape nécessaire à réaliser après l'action du DIBAl-H ? Comment procéder ensuite pour obtenir **5** pur.

f- Quel autre réactif pourrait-on utiliser pour réaliser cette transformation ?

g- Préciser le(s) réactif(s) à utiliser pour transformer **5** en **6**.

3-



a- Les quantités de chlorure de benzyle utilisées ne permettent pas à tous les groupes hydroxyles présents de réagir, mais pourquoi n'obtient-on que très peu de dérivé dibenzylé ?

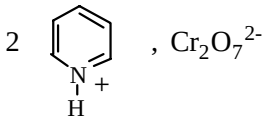
Donner la formule semi-développée du composé **7**.

Quel autre réactif doit également utiliser et en quelle proportion ?

Dans des conditions réactionnelles identiques, le chlorure de benzyle réagit mieux qu'un dérivé aliphatique. Expliquer pourquoi et préciser le mécanisme.

Combien de stéréoisomères de **7** obtient-on ?

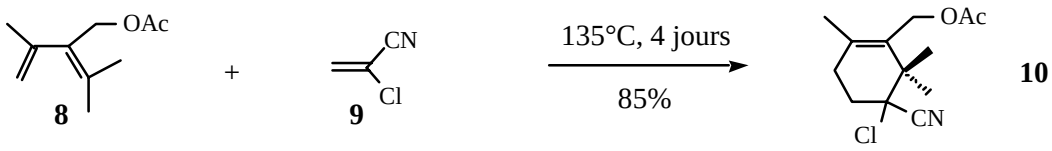
b- Le pyridium dichromate est un oxydant :



Sachant qu'on obtient des ions Cr^{3+}, écrire l'équation bilan de la réaction **7** -> **C** ; **7** sera symbolisé par R-CH_2OH.

III- Préparation du composé A

1-



a- Justifier la régiosélectivité de cette réaction en écrivant et discutant la stabilité des différentes formes mésomères des composés **8** et **9**.

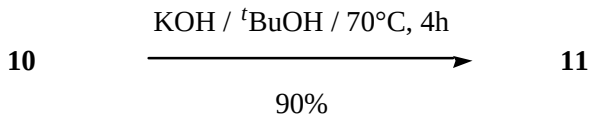
b- Proposer une synthèse du 2-chloroacrylonitrile **9** à partir de l'acide 2-chloropropanoïque en donnant les réactifs utilisés et les conditions opératoires.

© 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 19 pages.

2-



Le composé **11** absorbe de manière intense en I.R. vers 3200 (bande large) et vers 1720 cm^{-1}. Il présente le squelette carboné de **A**.

a- Identifier les principales fonctions présentes dans 11 à partir des données spectroscopiques. Donner la formule semi-développée du composé **11**.

On obtient la fonction carbonyle par une substitution suivie d'une élimination. Proposer un mécanisme cohérent.

On rappelle à ce propos que Cl^- et CN^- sont de bons nucléofuges.

b- Un autre composé devrait être facile à obtenir par une réaction concurrente :

- de quelle réaction s'agit-il ?
- Que doit-on modifier dans les conditions réactionnelles si on veut favoriser cette réaction ?
- Pourquoi doit-il être "facile" à obtenir ?

c- Qu'aurait donné le groupe cyano si on avait utilisé de l'eau comme solvant et non le *tertio*butanol (^{t}BuOH) ?

Donner l'équation-bilan de cette réaction en utilisant la formule simplifiée R-CN.

Donner le mécanisme de cette réaction.

3- La dernière étape aboutissant au composé **A** est la protection du groupe hydroxyle sous forme d'un éther de méthoxyéthylméthyle -O-MEM = $-O-CH(OCH_3)C_2H_5$.

a- Quel réactif utilise-t-on pour cette réaction ? Donner sa formule semi-développée.

b- Quelles sont les conditions opératoires (température, nature du milieu...) ?

c- Comment peut-on préparer ce réactif. Aucun mécanisme n'est demandé.

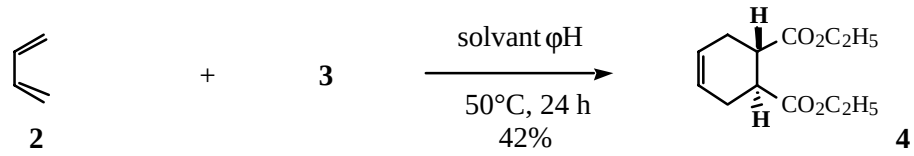
© EduKlub S.A.
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

Correction :

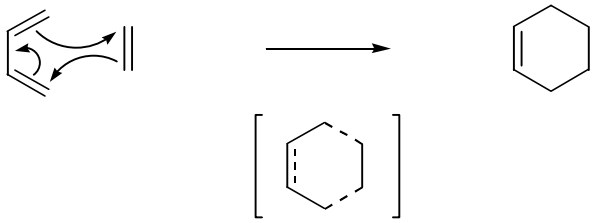
II- Préparation du composé C.

1-



2 **4**

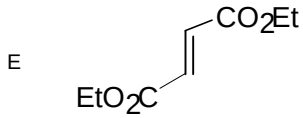
a- Il s'agit d'une réaction de cycloaddition [4+2] de Diels et Alder qui a lieu selon un mécanisme concerté à 6 électrons π (état de transition cyclique et aromatique) :



état de transition

Réaction de Diels et Alder

b- La formule semi-développée du diénophile est :

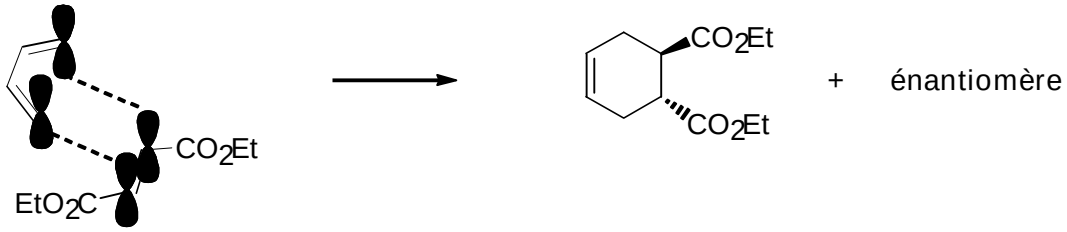


Fumarate de diéthyle

La configuration de la double liaison est *E* car la réaction de Diels et Alder est une cycloaddition suprafaciale-suprafaciale, le diène et le diénophile réagissant selon la même face. La réaction est donc diastéréosélective et diastéréospécifique.

Le nom officiel du diénophile est : ester de (*E)*-butènedioate de diéthyle.

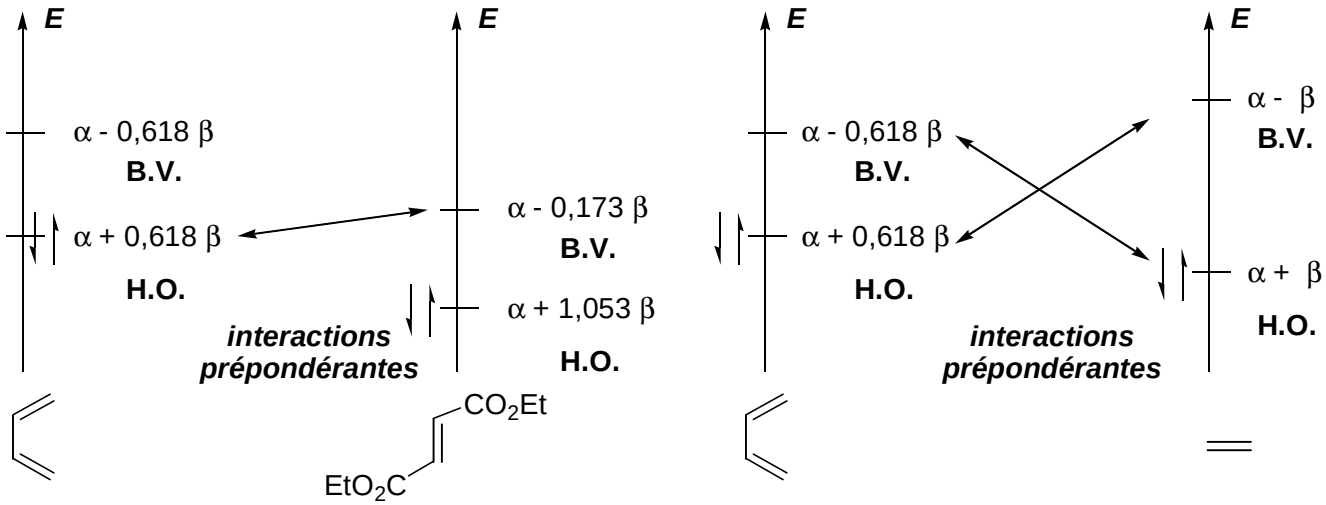
c- Le butadiène réagit par son H.O. (nucléophile) alors que le diénophile réagit par sa B.V. (électrophile). Le recouvrement des O.A. s'effectue par les carbone C1 et C4 du butadiène et C1 et C2 du diénophile :



Interactions entre Orbitales Frontières

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 19 pages.

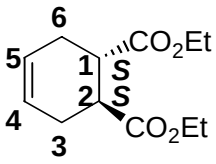


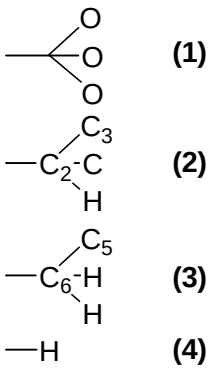
Interactions entre Orbitales Frontières

La réactivité est d'autant plus importante que l'écart énergétique entre les orbitales frontières (H.O . du diène et B.V. du diénophile) est faible. On en déduit donc que le fumarate d'éthyle est plus réactif que l'éthène vis-à-vis du butadiène.

d- La configuration absolue des carbones asymétriques du composé **4** est :

Classement des substituants selon les règles de Cahn Ingold et Prelog :





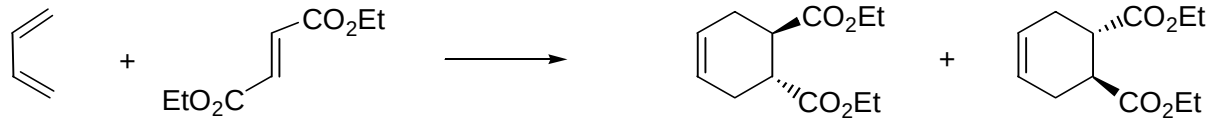
Configurations et classements des substituants portés par les deux centres asymétriques

e- On obtient un mélange racémique (mélange équimolaire de deux énantiomères) des composés (R,R) et (S,S), la réaction n'est pas énantiosélective. Cependant le composé méso (R,S),

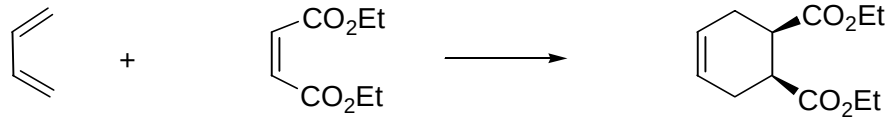
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Extrait gratuit de document, le document original comporte 19 pages.

admettant un plan de symétrie, n'est pas obtenu : la réaction est diastéréosélective. Il s'agit d'une addition supra-supra. Il serait obtenu à partir du fumarate d'éthyle de configuration *Z* :



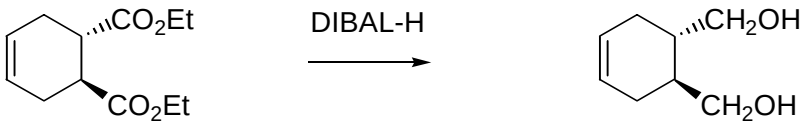
énantiomères



composé méso

Diastéréosélectivité et diastéréospécificité de la réaction de Diels et Alder

2*a*- **5** est un diol, issu de la réduction des deux fonctions esters par le DIBAL-H :

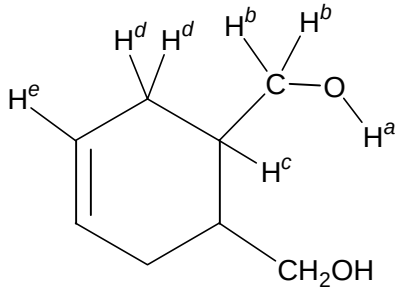


5

Diastéréosélectivité et diastéréospécificité de la réaction de Diels et Alder

2*b*- Le spectre RMN du ^{1}H de **5** permet d'identifier 4 massifs :

- entre 1,8 et 2,2 ppm, massif, 6 H, Hc et Hd ;
- entre3,4 et 3,8 ppm, massif, 4 H, Hb ;
- 4,1 ppm, triplet, 2H, Ha ;
- 5,4 ppm, singulet, He



5

Identification des protons de 5r

 © 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 19 pages.