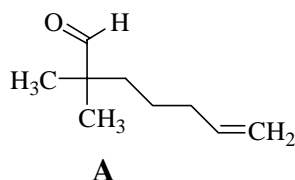


Problème :
Synthèse stéréosélective du moénocinol

Le moénocinol de formule brute $C_{25}H_{42}O$ est un alcool lipidique obtenu lors de l'hydrolyse de deux antibiotiques : la moénomycine et la prasinomycine.

A- Préparation d'un intermédiaire de synthèse : l'aldéhyde $C_{18}H_{30}O$ noté **A**

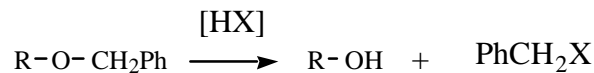
- 1- Le 2-méthylpropanal traité en milieu anhydre par la base conjuguée notée LDA de la diisopropylamine, donne naissance à un anion. L'addition dans le milieu réactionnel du 5-bromopent-1-ène fournit un aldéhyde non énolisable **A**.



- a-* Donner la formule de Lewis et la géométrie autour de l'azote du LDA. Préciser son mode d'action sur le 2-méthylpropanal.
- b-* Expliquer la stabilité particulière de l'anion obtenu lors de la première réaction.
- c-* Proposer un mécanisme pour la formation de **A**.
- 2- Le traitement de **A** par $LiAlH_4$ dans l'éthoxyéthane conduit, après hydrolyse, à la formation de **B**. Celui-ci mis en présence d'hydruure de sodium NaH donne un dégagement de dihydrogène ; puis l'addition de bromure de benzyle ($PhCH_2Br$) fournit **C** de formule brute $C_{16}H_{24}O$.
- a-* Quel est le mode d'action de $LiAlH_4$ sur **A** ? Quelle est la stoechiométrie de la réaction ?
- b-* Donner la formule semi-développée de **B**.
- c-* Quelle est la nature de la réaction entre **B** et NaH ?
- d-* Quel(s) mécanisme(s) réactionnel(s) peut-on envisager pour l'obtention de **C** ? Justifier votre réponse.
- Donner la formule semi-développée de **C**.
- 3- L'ozonisation de **C** suivie par une hydrolyse en milieu réducteur conduit à un aldéhyde **D** noté R_1-CH_2-CHO et au méthanal. Expliquer la formation du produit **D** et donner la formule semi-développée du substituant R_1 .

Problème

- 4- **I** traité par le LDA en milieu anhydre puis opposé au bromure de géranyle (2E)-1-bromo-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène noté **R₂Br** conduit à **E** de formule brute $C_{25}H_{38}O_2$ et divers sous-produits. **E** présente-t-il des stéréoisomères optiques ? Si oui, les représenter en précisant la configuration absolue du ou des atomes de carbone asymétriques. La réaction est-elle stéréospécifique ?
- 5- Le traitement de **E** par $LiAlH_4$ dans l'éthoxyéthane suivi d'hydrolyse donne naissance à **F** dont la déshydratation acido-catalysée fournit **G**. Donner les formules semi-développées de **F** et **G** et expliciter les réactions de formation à partir de **E**.
- 6- Le traitement de **G** par un réactif approprié, noté [HX] permet de scinder la fonction éther-oxyde avec obtention de **H** et d'un dérivé benzylique suivant la réaction :



L'oxydation douce de **H** permet d'obtenir **I**.

- a-* Proposer un réactif pour cette oxydation.
- b-* Quelle est la formule semi-développée de **I** ?
- 7- Quel intérêt présente l'utilisation de bromure de benzyle au cours de la synthèse de **I** ?
On donne l'ordre de grandeur des pK_a des fonctions suivantes :
 pK_a (amine secondaire) = 35 ; pK_a (alcool primaire) = 16 ; pK_a (aldéhyde énolesable) = 20.

B- Obtention du moénocinol

- 1- Le nérol (2Z)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-1-ol noté **R₃OH** mis en présence d'hydrure de sodium puis de bromure de benzyle conduit à la formation de **J**. L'ozonolyse partielle de **J** puis la réduction par $NaBH_4$ dans l'éthanol fournit du propan-2-ol et un autre alcool **K** noté R_4CH_2OH .
- a* Donner la formule semi-développée de **K** et expliciter la suite de réactions permettant de passer du nérol à **K**.
- b-* Aurait-on pu utiliser $LiAlH_4$ à la place de $NaBH_4$ dans les mêmes conditions expérimentales que ci-dessus ?
- 2- Le traitement de **K** par le chlorure de paratoluène sulfonyle noté **TsCl** le transforme en tosylate R_4CH_2OTs dont le chauffage dans la propanone à reflux en présence de bromure de lithium permet d'obtenir le dérivé halogéné **L** R_4CH_2Br et la base conjuguée de l'acide paratoluène sulfonique **TsOH**.



Problème

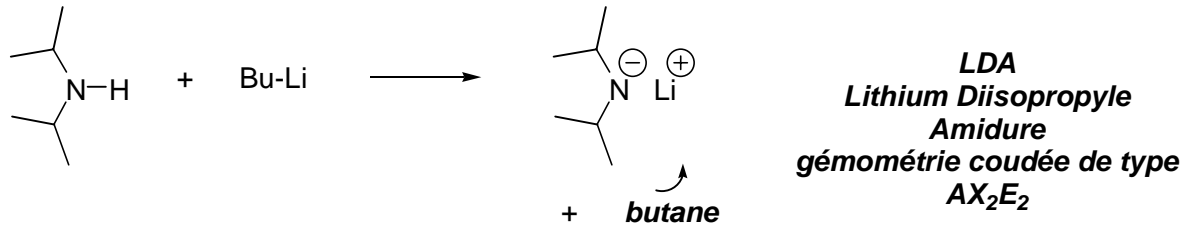
- a-* Justifier le passage par l'intermédiaire du tosylate.
Pourquoi ne pouvait-on pas simplement traiter **K** par HBr aqueux pour obtenir **L** ?
- b-* Par quel type de réaction passe-t-on du tosylate à **L** ?
- 3- Le magnésien préparé à partir de **L** est opposé mole à mole à l'aldéhyde **I**. On obtient, après hydrolyse acide, un produit **M** dont la déshydratation en milieu acide fournit majoritairement **N**.
- a-* Le composé **M** est-il optiquement actif ? Justifier votre réponse.
- b-* Expliquer l'obtention majoritaire de **N** en précisant sa stéréochimie.
- 4- Le traitement de **N** par le réactif [HX] fournit le moénocinol. Donner la formule développée et la stéréochimie du moénocinol.

D'après concours Polytechnique 1995

Correction :

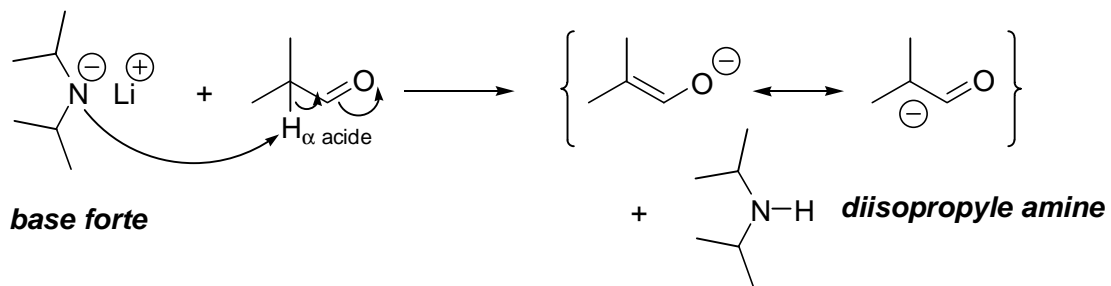
A- Préparation d'un intermédiaire de synthèse : l'aldéhyde $C_{18}H_{30}O$ noté I

1a- La formule de Lewis et la géométrie autour de l'azote du LDA (formé à partir de la diisopropyle amine et de butyllithium) est :



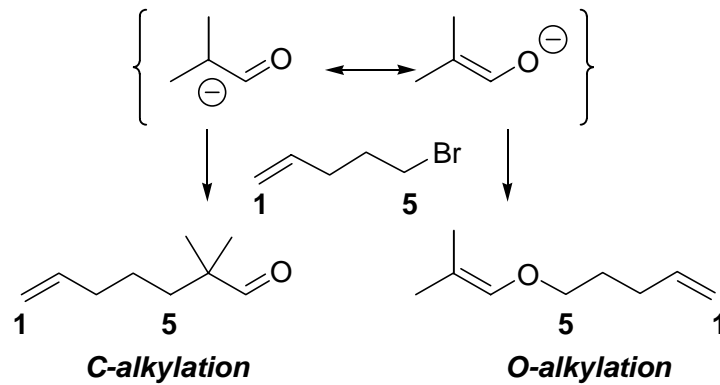
Formule et géométrie du LDA

Le 2-méthylpropanal réagit avec le LDA (base forte, de pK_a supérieur à 33) pour donner son ion énolate :



Réaction du LDA avec le 2-méthylpropanal

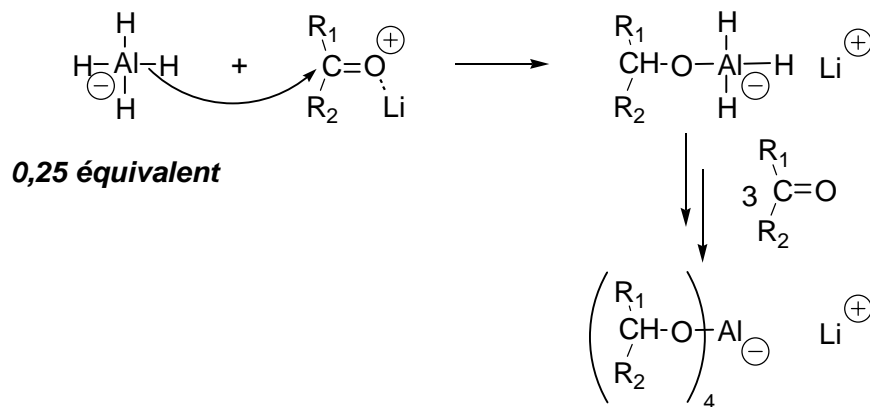
- b-** La stabilité particulière de l'ion énolate obtenu lors de la première réaction est due à l'effet mésomère attracteur et par inductif attracteur de la fonction formyle $-CHO$.
- c-** L'ion énolate, nucléophile par le carbone et l'oxygène, voir ses formes mésomères, réagit avec le 5-bromopent-1-ène selon un mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire (le carbocation primaire formé à partir du bromure d'alkyle n'est pas du tout stable) pour donner essentiellement le produit de C-alkylation **A** et de façon minoritaire un produit de O-alkylation :



C- et O-alkylation

En général, on obtient le produit de C-alkylation car plus stable que le produit de O-alkylation (une liaison C-C est plus énergétique qu'une liaison C-O) et d'autre part la nucléophilie de l'oxygène est « masquée » par la présence du contre-ion métallique de la base (liaison ionique forte et solvant peu dissociant). De plus dans la théorie de Hückel, il est possible de montrer que le produit de C-alkylation est obtenu sous contrôle orbitalaire.

- 2a-** LiAlH_4 est un réducteur fortement basique (il s'utilise dans un solvant polaire aprotique et anhydre) et nucléophile. La stœchiométrie de la réaction est de 4 équivalents de A pour 1 équivalent de LiAlH_4 , selon le mécanisme suivant :



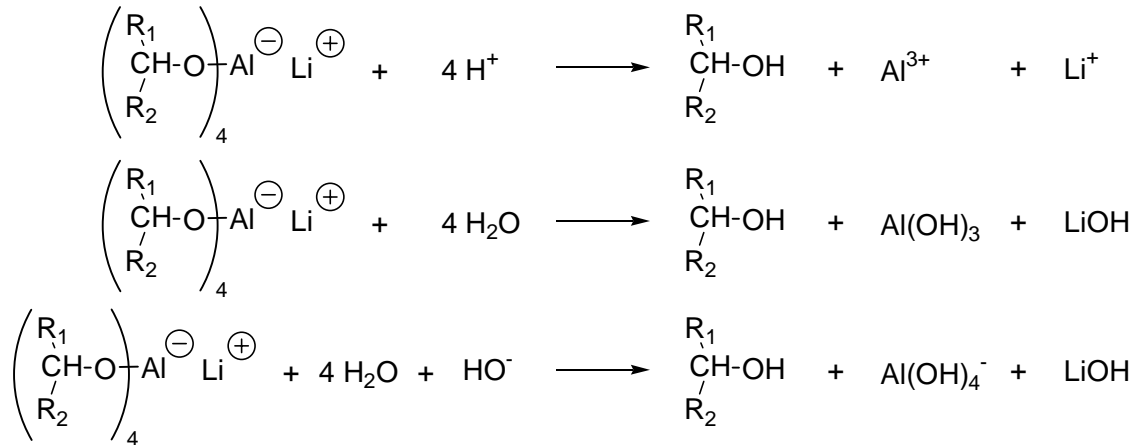
Mécanisme de la réduction par LiAlH_4

A noter l'assistance électrophile du cation lithium.

La réaction nécessite ensuite une étape d'hydrolyse afin d'obtenir l'alcool. En fonction du pH de la solution, on observera la formation d'ions Al^{3+} (en milieu acide), soluble dans l'eau, une

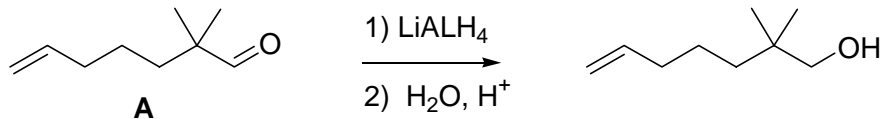
Problème

précipitation de $\text{Al}(\text{OH})_3$ (en milieu neutre) ou bien la formation du complexe $\text{Al}(\text{OH})_4^-$, soluble dans l'eau, en milieu basique :

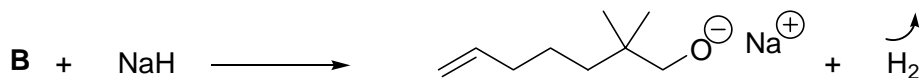

Etape d'hydrolyse

Après hydrolyse acide ou basique on obtient alors l'alcool **B**.

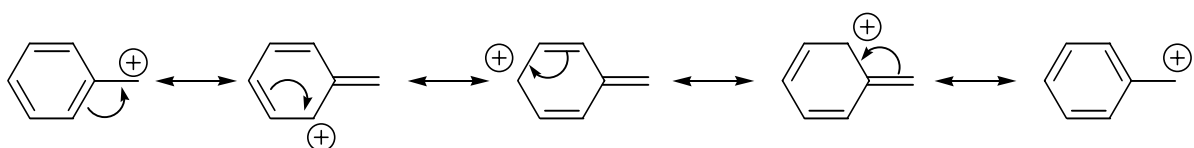
b- La formule semi-développée de **B** est représentée ci-dessous :


Réduction de A en B

c- La nature de la réaction entre **B** (alcool dont le pK_a est de l'ordre de 16-18) et NaH (base forte, devant être utilisée dans un solvant polaire, aprotique et anhydre) est une réaction acido-basique avec formation d'un ion alcoolate et un dégagement gazeux de dihydrogène :


Formation de l'alcoolate de sodium

d- Le bromure de benzyle est un dérivé halogéné de classe primaire. Il donnerait un carbocation de classe primaire peu stable *a priori*. Cependant, ce carbocation est stabilisé par mésomérie :


Stabilisation par mésomérie du carbocation