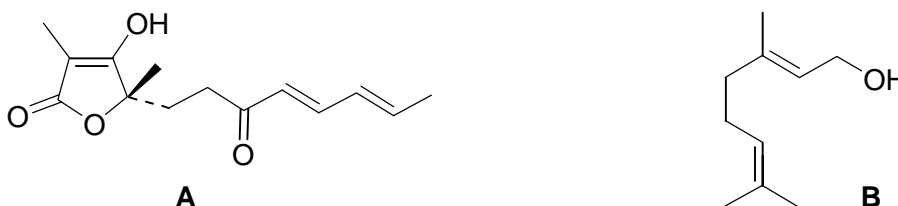


Synthèse du vertinolide

Le vertinolide **A** est une mycotoxine, isolée en 1982 par Dreiding à partir de *verticillium intertextum*, qui a fait l'objet d'une synthèse à partir du géraniol **B** par Ganem (J. Org. Chem. 1983, 48, 3761-3764).



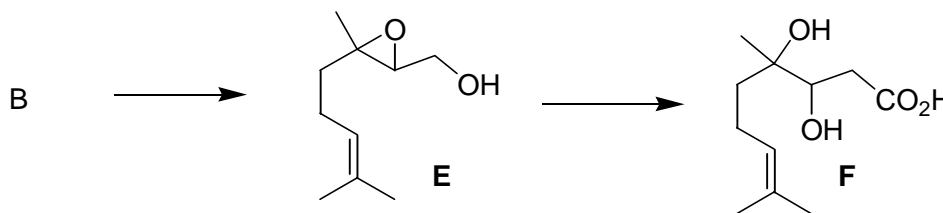
Synthèse du géraniol

Une des multiples synthèses du géraniol **B** (Linstrumelle – 1977) part du 1-chloro-3-méthyl-but-2-ène **C** : le magnésien de **C** réagit avec un composé **D** (comportant un OH non protégé) selon une réaction de type Würtz.

- 1- Donner la structure de **D**.
- 2- Rappeler le protocole expérimental à suivre pour la préparation de l'organomagnésien.
- 3- Le composé **D** comporte une fonction alcool. Quelle réaction secondaire se produit alors avec le magnésien ? Quelle conséquence faut-il en tirer pour réussir la synthèse de **B** ?
- 4- Décrire les opérations pratiques qui permettent d'isoler le géraniol du milieu réactionnel puis de le purifier. Le géraniol est un liquide qui bout à 230°C sous pression atmosphérique.
- 5- Combien de stéréo-isomères présente le composé **B** ? Quelle est la stéréo-chimie du composé **B** représenté ci-dessus ?

Synthèse de l'acide 3,4-dihydroxy-4,8-diméthylnon-7-énoïque

Le géraniol subit les transformations suivantes :

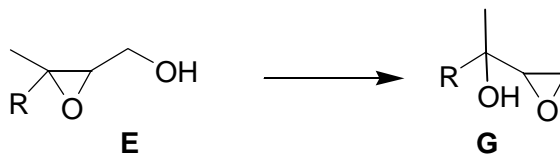


- 6- Quelle est la réaction qui permet de préparer le composé **E** à partir du géraniol ? A quelle classe appartient ce composé **E** ?

Problème

- 7- Proposer un réactif permettant d'effectuer le type de réaction précédente.
- 8- La synthèse de **E** a pu être réalisée de manière à contrôler la stéréo-chimie des carbones asymétriques créés (méthode dite de Sharpless : seule la double liaison qui possède un OH allylique réagit). Représenter selon un modèle de type Cram le composé **E** de configuration 2S,3S. On justifiera l'ordre de priorité retenu.

L'acide **F** est obtenu par réaction du composé **E** avec du cyanure de sodium en large excès dans un milieu éthanol – eau (25 – 75 v/v) porté à reflux pendant 5h. L'obtention de **F** met en jeu plusieurs étapes successives qui se produisent « dans le même pot ». La première étape du processus est une réaction d'isomérisation de **E** en **G** :



- 9- Cette isomérisation, décrite par Payne en 1962, se produit en milieu alcalin. Est-ce le cas pour la réaction effectuée ? Justifier sachant que le pKa de HCN = 9,3.
- 10- Proposer un mécanisme d'isomérisation mettant en jeu la base conjuguée de **E**.
- 11- Si l'on part d'un composé **E** de configuration 2S,3S quelle sera la configuration des carbones asymétriques du composé **G** ?
- 12- La formation de l'acide **F** à partir de **G** s'effectue en 2 étapes avant acidification du milieu. La première étape est une réaction entre le composé **G** et l'un des réactifs du milieu. Quelle est l'équation-bilan de cette étape ? En donner le mécanisme.
- 13- Représenter l'acide **F** obtenu selon Cram.

Obtention du vertinolide

L'acide **F** est ensuite cyclisé sous forme de butyrolactone **H** par chauffage dans le benzène en présence d'acide para-toluène sulfonique (acide fort). La lactone subit alors les transformations suivantes :

