

SESSION DE 2008

**CONCOURS EXTERNE
DE RECRUTEMENT DE PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Section : SCIENCES PHYSIQUES

Option : CHIMIE

COMPOSITION DE CHIMIE

Durée : 5 heures

Calculatrice électronique de poche – y compris programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : Hormis l'en-tête détachable, la copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.

Tournez la page S.V.P.

PREMIÈRE PARTIE

Le Bore en chimie organique

Le bore a un comportement très varié en chimie organique : il est utilisé notamment dans des réactions de réduction, d'hydroboration et intervient dans des réactifs très employés en synthèse asymétrique comme les énoates de bore ou les crotylboronates. Il trouve également de nombreuses applications en chimie organométallique avec le couplage de Suzuki. Nous proposons ici d'étudier divers aspects de la chimie du bore puis d'aborder une application en synthèse.

I Généralités.

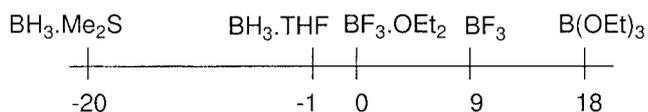
Le bore présente deux isotopes stables : $A = 10$ et $A = 11$, d'abondances naturelles respectives de 20 et 80%. Leurs spins nucléaires sont de 3 pour ^{10}B et $3/2$ pour ^{11}B .

I.1.a Le ^{10}B est-il actif en RMN ? Le ^{11}B est-il actif en RMN ? Justifier. Dans le cas où les deux isotopes seraient actifs, lequel serait le plus aisément observable ? Justifier.

Dans la suite, on ne considère que l'isotope le plus aisément observable.

I.1.b Donner la multiplicité du signal observé et l'intensité relative des pics pour BH_4^- en RMN du bore ; en RMN du proton.

On donne ci-dessous les déplacements chimiques en RMN du bore de quelques composés usuels. Le trifluoroborane éthyléthérate est pris comme référence.



I.2.a Donner la polarisation de la liaison B-H dans le borane et celle de la liaison B-C dans un trialkylborane.

I.2.b Comment se placent dans l'échelle de déplacement chimique proposée, les déplacements chimiques d'un trialkylborane et d'un tétrahydroborate ?

Le borane n'est en général pas stable en l'absence d'une base de Lewis et il se dimérise pour conduire au diborane. Le spectre de masse de ce dernier, en impact électronique, présente trois pics d'intensités relatives 1 : 8 : 16 de masses m/z respectives : 26, 27 et 28.

I.3.a En utilisant la méthode VSEPR, donner la géométrie du trifluoroborane et du tétrahydroborate.

I.3.b Représenter le diborane en précisant sa géométrie.

I.3.c Justifier l'obtention de trois pics observés en spectrométrie de masse ainsi que leurs intensités relatives.

II La réaction d'hydroboration des oléfines.

L'hydroboration des oléfines est une réaction qui a trouvé de nombreuses applications et a valu le prix Nobel à H.C. Brown en 1979. Elle présente des sélectivités très intéressantes tant du point de vue de la régiochimie que de la stéréochimie. Dans cette partie, ces propriétés seront étudiées en détail.

1) Généralités.

La réaction suivante est réalisée sur du propène. Dans un tricol sous argon sont placés l'oléfine (50,0 mmol) et 30 mL d'une solution de tétrahydroborate de sodium dans le 1-(2-méthoxyéthoxy)-2-méthoxyéthane (diglyme) (concentration = $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$). À température ambiante sont ajoutés 18,8 mmoles de trifluoroborane éthyléthérate dilué dans 5 mL de diglyme. Après 1h30 d'agitation, la solution est refroidie à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ et 5 mL d'eau sont additionnés lentement. Deux composés borés régioisomères **1a** et **1b** sont ainsi obtenus intermédiairement mais ne sont pas isolés. Le milieu est ensuite traité par 5,3 mL d'une solution aqueuse de soude (concentration = 3 mol.L^{-1}) puis par 5,3 mL d'une solution d'eau oxygénée à 30%. Le milieu est enfin versé dans de l'eau et la phase organique extraite avec du diéthyléther et séchée pour conduire à un mélange de deux régioisomères **2a** et **2b** dans un rapport de 94 : 6.

II.1.a Donner l'équation de réaction de l'action du tétrahydroborate de sodium sur le trifluoroborane éthyléthérate, sachant que le produit secondaire formé est le tétrafluoroborate de sodium.

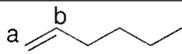
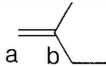
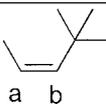
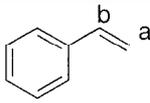
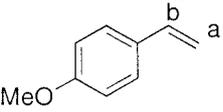
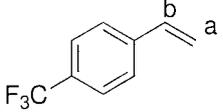
II.1.b Donner la structure des deux régioisomères borés **1a** et **1b** et le mécanisme de leur formation. Dans quel rapport les deux régioisomères sont-ils obtenus ? Quel est le régioisomère majoritaire ? Justifier la régiosélectivité observée.

II.1.c Justifier les quantités de matière employées pour réaliser la formation des composés **1a** et **1b**.

II.1.d Donner la structure des composés **2a** et **2b** et le mécanisme de leur formation.

2) Régiosélectivité.

Diverses expériences visant à étudier la régiosélectivité de la réaction d'hydroboration ont été réalisées. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous, qui donne les proportions de régioisomères borés obtenus. Le rapport a : b indique le rapport de la quantité de composés contenant l'atome de bore sur le carbone a sur la quantité de composés contenant l'atome de bore sur le carbone b.

Entrée	Oléfine	Réactif d'hydroboration	Rapport a : b
1		B_2H_6	94 : 6
2		B_2H_6	99 : 1
3		B_2H_6	58 : 42
4		B_2H_6	81 : 19
5		B_2H_6	93 : 7
6		B_2H_6	66 : 34

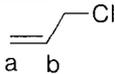
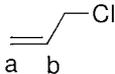
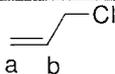
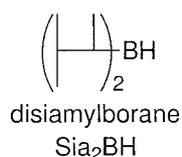
7		B_2H_6	60 : 40
8		Sia_2BH	95 : 5
9		9-BBN	99 : 1

Tableau 1 : régiosélectivité de l'hydroboration des oléfines



II.2.a Quelle information sur la régiosélectivité apporte la comparaison des entrées 1 à 3 ?

II.2.b Représenter les deux états de transition possibles pour l'entrée 4 en précisant les charges partielles développées sur les différents atomes.

II.2.c Justifier la différence de régiosélectivité observée entre le styrène et le *p*-méthoxystyrène (comparer les entrées 4 et 5).

II.2.d Justifier la différence de régiosélectivité observée entre le styrène et le *p*-trifluorométhylstyrène (comparer les entrées 4 et 6).

II.2.e Dessiner le 9-BBN dans sa conformation la plus stable.

II.2.f Le 9-BBN est obtenu par hydroboration du cycloocta-1,5-diène. Quel autre régioisomère est obtenu lors de cette réaction ? On peut réaliser une réaction d'isomérisation et obtenir exclusivement du 9-BBN par chauffage du mélange dans le THF. Pourquoi le 9-BBN est-il alors obtenu ? Que cela indique-t-il sur la nature de la réaction d'hydroboration ?

II.2.g Quelle information sur la régiosélectivité apporte la comparaison des entrées 7 à 9 ?

3) Stéréochimie de l'hydroboration.

L'aspect stéréochimique de la réaction d'hydroboration a été étudié sur quatre alcènes deutérés : le (*E*)-1,2-didéutérohex-1-ène (**E-3**), le (*Z*)-1,2-didéutérohex-1-ène (**Z-3**), le (*E*)-1-deutérohhex-1-ène (**E-4**) et le (*Z*)-1-deutérohhex-1-ène (**Z-4**). Les réactions sont réalisées selon le protocole suivant :

- méthode A pour les oléfines **E-3** et **Z-3** : du cyclohexène (4 mmol), du boranediméthylsulfure (2 mmol) et du dioxanne (0,5 mL) sont introduits dans un tube de RMN sous atmosphère inerte. Après 30 minutes, l'oléfine (2 mmol) est ajoutée et la réaction laissée sous agitation à température ambiante pendant une heure. De la méthylamine (0,5 mL d'une solution aqueuse à 40 %) est ensuite additionnée et la phase aqueuse éliminée grâce à une seringue.
- méthode B pour les oléfines **E-4** et **Z-4** : du di(2-deutérocyclohexyl)borane-*B*-d₁ (2 mmol), du dioxanne (0,5 mL) et l'oléfine (2 mmol) sont introduits dans un tube de RMN sous atmosphère inerte. Après une heure d'agitation à température ambiante, de la méthylamine (0,5 mL d'une solution aqueuse à 40 %) est additionnée et la phase aqueuse éliminée grâce à une seringue.

Dans chaque cas, un unique produit est obtenu et son spectre RMN ¹H (découplé du deutérium) est réalisé. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	Méthode	Oléfine	Produit obtenu	Constante de couplage en RMN ¹ H de H ₁ du produit obtenu (doublet)
1	A	E-3	5	3,6 Hz
2	A	Z-3	6	12,4 Hz
3	B	E-4	6	12,4 Hz
4	B	Z-4	5	3,6 Hz

Tableau 2 : aspect stéréochimique de l'hydroboration

II.3.a Quelle est la structure du produit formé par addition du complexe boranediméthylsulfure sur le cyclohexène ?

II.3.b Quel est le rôle de la méthylamine ?

II.3.c Donner la structure des deux stéréoisomères **5** et **6**, sans attribution précise. Quelle relation de stéréochimie présentent-ils ? Possèdent-ils une activité optique ?

II.3.d Donner la conformation la plus stable des deux stéréoisomères **5** et **6** en représentation de Newman, toujours sans attribution précise. En supposant la présence exclusive de cette conformation, et à l'aide des constantes de couplage observées pour les protons H₁, attribuer précisément la structure des composés **5** et **6**. Justifier.

II.3.e À partir des résultats précédents, déterminer si la réaction d'hydroboration est une addition *syn* ou *anti*. Est-ce une réaction stéréosélective ? Stéréospécifique ? Justifier.

4) Stéréochimie de la protolyse d'un organoborane.

L'aspect stéréochimique de la réaction de protolyse d'un organoborane a été étudié sur deux alcènes deutérés : le (*E*)-1,2-dideutéro-1-phényl-3,3-diméthylbut-1-ène (**E-7**) et le (*Z*)-1,2-dideutéro-1-phényl-3,3-diméthylbut-1-ène (**Z-7**). La réaction est réalisée selon le protocole suivant : l'oléfine (4,2 mmol) et du diglyme (10 mL) sont placés dans un ballon sous atmosphère inerte. La solution est refroidie à 0 °C et du borane sous forme BH₃.THF (2,1 mmol) est ajouté. La réaction est chauffée à 50 °C pendant une heure. De l'acide acétique (20 mmol) est additionné en une portion et la température maintenue à 110 °C pendant trois jours. De l'eau est additionnée et la phase organique extraite trois fois avec du pentane. La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séchage et évaporation, un seul composé organique est obtenu et analysé par RMN ¹H découplée du deutérium. Les résultats sont rassemblés ci-dessous.

Oléfine	Produit	Description RMN ¹ H du produit obtenu dans CCl ₄
E-7	8	7,07 (s, 5H), 2,53 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 1,53 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H)
Z-7	9	7,07 (s, 5H), 2,53 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 1,53 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H)

Tableau 3 : aspect stéréochimique de la réaction de protolyse

II.4.a Proposer un mécanisme pour la réaction de protolyse d'un organoborane par l'acide acétique.

II.4.b Quel est le rôle de l'addition d'hydrogénocarbonate de sodium ?

II.4.c Donner la structure des deux stéréoisomères **8** et **9**, sans attribution précise. Quelle relation de stéréochimie présentent-ils ? Possèdent-ils une activité optique ?

II.4.d Dessiner la conformation la plus stable des deux stéréoisomères **8** et **9** en représentation de Newman, toujours sans attribution précise. En supposant la présence exclusive de cette conformation, et à l'aide des constantes de couplage observées pour les protons, donner précisément la structure des composés **8** et **9**. Justifier. Interpréter complètement les spectres RMN des deux produits.

II.4.e À partir des résultats précédents, déterminer si la réaction de protolyse d'un organoborane s'effectue avec rétention ou inversion de configuration. Est-ce une réaction stéréosélective ? Stéréospécifique ? Justifier.

5) Stéréochimie de l'oxydation d'un organoborane.

L'aspect stéréochimique de la réaction d'oxydation d'un organoborane a été étudié sur le 1-méthylcyclohexène selon le protocole suivant : l'oléfine (0,30 mol) est mise en solution dans du tétrahydrofurane (150 mL) et du diborane (0,24 mol) est additionné. La réaction est portée au reflux pendant une heure et une solution de soude 3 mol.L^{-1} (32 mL) est ajoutée goutte à goutte. Une solution d'eau oxygénée à 30 % (32 mL) est ensuite ajoutée au milieu réactionnel goutte à goutte. Après une heure d'agitation, extraction et traitement de la phase organique, un seul composé **10** est obtenu. Il présente en RMN ^1H , entre autres, un signal intégrant pour un proton à 3,12 ppm, qui est un doublet de triplet avec les constantes de couplages suivantes : 4,5 et 9,5 Hz.

II.5.a Donner la structure du composé **10** sans indication de stéréochimie.

II.5.b Représenter en perspective un couple de diastéréoisomères de **10** dans leur conformation la plus stable.

II.5.c À quel proton correspond le signal observé à 3,12 ppm ? À l'aide des constantes de couplage, déterminer si le composé **10** obtenu est de configuration relative *cis* ou *trans*. Justifier. La constante de 4,5 Hz correspond-elle au doublet ou au triplet ?

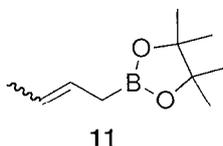
II.5.d À partir des résultats précédents, déterminer si la réaction d'oxydation d'un organoborane s'effectue avec rétention ou inversion de configuration.

III Les allylboronates et crotylboronates en synthèse.

La réaction des allylboronates et crotylboronates avec des aldéhydes est très utilisée en synthèse organique et tout particulièrement dans sa version asymétrique puisqu'elle peut permettre la création et le contrôle de deux centres stéréogènes. Nous allons étudier divers exemples de ces réactions.

L'influence de la configuration de la double liaison des crotylboronates a été étudiée sur les composés **Z-11** et **E-11** obtenus à partir d'un acide boronique et du pinacol (2,3-diméthylbutane-2,3-diol). La réaction des crotylboronates **Z-11** et **E-11** avec le 2-

méthylpropanal (1,0 équivalent) à -78 °C conduit, après traitement par la triéthanolamine (1,0 équivalent), aux mélanges racémiques de (3*R*,4*R*)-2,4-diméthylhex-5-èn-3-ol et (3*S*,4*S*)-2,4-diméthylhex-5-èn-3-ol **12a** et de (3*S*,4*R*)-2,4-diméthylhex-5-èn-3-ol et (3*R*,4*S*)-2,4-diméthylhex-5-èn-3-ol **12b** dans des proportions précisées ci-dessous.



Réactif	Pureté isomérique	Rapport 12a : 12b
Z-11	86%	96 : 4
E-11	> 90%	6 : 94

Tableau 4

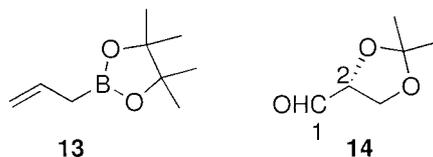
III.1.a Quel est le rôle de la triéthanolamine ? Quelle est la structure du composé boré formé ?

III.1.b Représenter les composés **12a** et **12b** en représentation de Cram.

III.1.c Donner la proportion des composés **Z-11** et **E-11** correspondant à une pureté isomérique de 86% pour le composé **Z-11**. La réaction de ces composés avec le 2-méthylpropanal est-elle diastéréosélective ? Enantiosélective ?

III.1.d Donner le mécanisme de la réaction de **Z-11** conduisant majoritairement à **12a**. Proposer un modèle d'état de transition conduisant au composé **12a** à partir de **Z-11**. Proposer un modèle d'état de transition conduisant au composé **12b** à partir de **E-11**.

La version asymétrique de cette réaction est envisageable de plusieurs manières. La chiralité peut être portée par l'aldéhyde, ou par les substituants du bore ou par les deux. Ainsi, la réaction du pinacol allylboronate **13** avec l'aldéhyde chiral **14** (1,5 équivalent), dans le dichlorométhane à -78 °C, conduit à l'obtention de deux composés **15a** et **15b** dans un rapport de 80 : 20 avec un rendement de 75%. La configuration absolue du nouveau centre stéréogène créé dans le composé **15a** majoritaire est *S*.



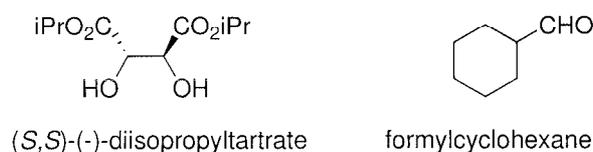
III.2.a Donner la structure des composés **15a** et **15b**.

III.2.b Représenter le composé **14** en projection de Newman suivant la liaison C1-C2.

III.2.c L'obtention du composé **15a** majoritaire provient-elle de l'attaque d'un nucléophile suivant le modèle de Felkin-Ahn ? Justifier.

III.2.d La réaction est-elle diastéréosélective ? Enantiosélective ?

L'allylboronate chiral (*S,S*)-**16** est préparé de la manière suivante : à une solution de triallylborane (1,78 mmol) dans du THF anhydre (2,4 mL) sous atmosphère inerte est additionné du (*S,S*)-(-)-diisopropyltartrate (1,51 mmol) ; après deux heures d'agitation à température ambiante et chauffage au reflux pendant une heure, la solution est refroidie et évaporée pour conduire au composé (*S,S*)-**16** pur. Diverses réactions entre les allylboronates **13** ou **16** et 1,5 équivalent d'aldéhyde sont résumées dans le tableau ci-dessous : conditions opératoires, alcool obtenu après traitement, configuration absolue du centre asymétrique créé, rapport observé ou excès énantiomérique (ee).



Entrée	Allylboronate	Aldéhyde	Conditions	Produit majoritaire (configuration)	Rapport
1	13	14	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	15a (<i>S</i>)	15 a : 15b 80 : 20
2	13	14	toluène, -78 °C	15a (<i>S</i>)	15 a : 15b 79 : 21
3	(<i>R,R</i>)- 16	14	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	15a (<i>S</i>)	15 a : 15b 94 : 6
4	(<i>S,S</i>)- 16	14	toluène, -78 °C	15b (<i>R</i>)	15 a : 15b 8 : 92
5	(<i>S,S</i>)- 16	Formylcyclohexane	toluène, -78 °C	17 (<i>R</i>)	ee = 87%

Tableau 5

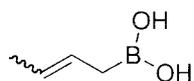
III.3.a Donner la structure de l'allylboronate (*S,S*)-**16**.

III.3.b Donner la structure du composé (*R*)-**17**.

III.3.c Proposer un modèle de l'état de transition qui permette d'expliquer l'obtention majoritaire du composé (*R*)-**17**. La réaction est-elle diastéréosélective ? Enantiosélective ?

III.3.d Qui, de l'aldéhyde ou du boronate, contrôle la configuration absolue du nouveau centre stéréogène pour les entrées 1 et 2 ? Pour l'entrée 3 ? Pour l'entrée 4 ?

Le crotylboronate (*R,R*)-**Z-18** est obtenu énantiomériquement et diastéréomériquement pur avec un rendement de 70% après distillation, par réaction de l'acide boronique **Z-19** avec un équivalent de (*R,R*)-(+)-diisopropyltartrate. Le composé (*R,R*)-**E-18** est obtenu de la même manière à partir de l'acide boronique **E-19**. La réaction du composé (*R,R*)-**Z-18** ou du composé (*R,R*)-**E-18** avec un équivalent de formylcyclohexane à -78 °C dans le toluène conduit aux mélanges de (*1R,2S*)-1-cyclohexyl-2-méthylbut-3-èn-1-ol **20a** et de (*1R,2R*)-1-cyclohexyl-2-méthylbut-3-èn-1-ol **20b** dans des proportions précisées ci-dessous. Les excès énantiomériques de ces deux composés sont également précisés.



19

Crotylboronate	Rendement	20a : 20b	ee de 20a	ee de 20b
(<i>R,R</i>)- Z-18	90%	2 : 98	–	83%
(<i>R,R</i>)- E-18	94%	> 99 : 1	86%	–

Tableau 6

III.4.a Donner la structure du crotylboronate (*R,R*)-**Z-18**.

III.4.b Représenter les composés **20a** et **20b** en représentation de Cram.

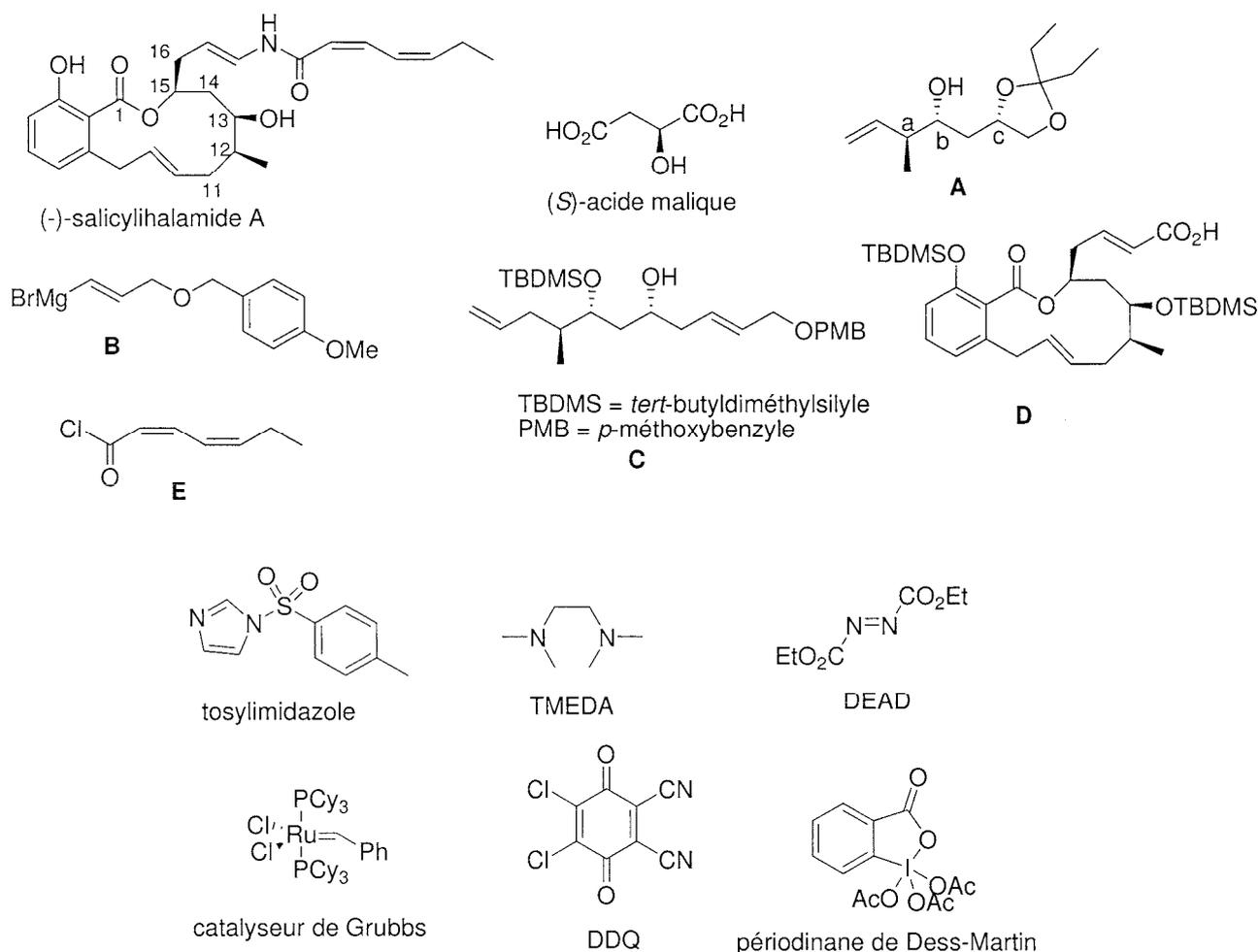
III.4.c La réaction du crotylboronate (*R,R*)-**Z-18** (ou (*R,R*)-**E-18**) avec le formylcyclohexane est-elle diastéréosélective ? Enantiosélective ?

III.4.d Quel élément de stéréochimie contrôle l'obtention sélective du composé **20a** ou **20b** ? Cela correspond-il aux résultats obtenus en série racémique (tableau 4) ?

III.4.e Quel élément de stéréochimie permet l'obtention d'un excès énantiomérique ?

IV Application à la synthèse de la (-)-salicylihalamide A.

La synthèse énantiosélective de la (-)-salicylihalamide A a été récemment réalisée par plusieurs groupes de recherche. En effet, cette substance naturelle extraite d'une éponge marine possède une cytotoxicité importante contre des cellules tumorales et elle semble avoir un mode d'action inconnu. Sa structure bicyclique est composée d'un cycle aromatique et d'un macrocycle. Elle possède trois centres asymétriques.



1) Synthèse de C.

Le composé **A** est obtenu par réaction du crotylboronate **18** (2,0 équivalents) et de l'aldéhyde **21** (1,0 équivalent) énantiomériquement pur dans le toluène à -78 °C avec un rendement de 86% et un excès diastéréomérique de 90%. Cet excès concerne le contrôle du

centre stéréogène b par rapport au centre stéréogène c, la stéréochimie relative des centres a et b étant parfaitement contrôlée.

IV.1.a Donner la configuration absolue des centres stéréogènes de la (-)-salicylilalamide **A**. Justifier les attributions en utilisant la numérotation donnée.

IV.1.b Donner la structure de l'aldéhyde **21** en précisant sa stéréochimie.

IV.1.c Proposer une voie de synthèse de l'aldéhyde **21** à partir de l'acide (*S*)-malique.

IV.1.d En utilisant les résultats des tableaux 4 et 6, donner la configuration *Z* ou *E* du crotylboronate **18**. Justifier.

IV.1.e En utilisant les résultats des tableaux 5 et 6 et en considérant que la configuration absolue de l'aldéhyde **21** ne détermine pas la configuration absolue du composé **A**, préciser la stéréochimie du diisopropyitartrate, porté par le crotylboronate **18**. Justifier.

Le composé **A** est ensuite traité par de la 2,6-lutidine (2,6-diméthylpyridine, 2,0 équivalents) et du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSOTf, 1,2 équivalent) pour conduire au composé **22** avec rendement de 97%. La réaction du composé **22** avec du 9-BBN (3,0 équivalents) dans le THF, suivie d'un traitement par une solution aqueuse de soude et une solution aqueuse d'eau oxygénée permet l'obtention du composé **23**, sous la forme d'un seul régioisomère, avec un rendement de 89%. Le composé **23**, solubilisé dans du dichlorométhane, est additionné à une solution de chlorure d'oxalyle (1,2 équivalent) dans le diméthylsulfoxyde (2,0 équivalents) à -78 °C. Après 10 minutes d'agitation, de la triéthylamine (3,3 équivalents) est ajoutée et la réaction laissée revenir à température ambiante. Après traitement, le composé **24** est obtenu avec un rendement de 96%. La réaction de ce dernier avec un mélange d'iodure de méthyltriphenylphosphonium (1,5 équivalent) et de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS, 1,6 équivalent) à -78 °C dans le THF conduit après traitement au composé **25** avec un rendement de 81%.

IV.1.f Donner la structure du composé **22** et l'équation de réaction de la transformation de **A** en **22**.

IV.1.g Donner la structure du composé **23** et justifier la régiosélectivité observée.

IV.1.h Donner la structure du composé **24** et l'équation de réaction de la transformation de **23** en **24**.

IV.1.i Donner la structure du composé **25** et le mécanisme de sa formation.

Le composé **25** est ensuite traité par une solution aqueuse à 50% d'acide trifluoroacétique pour conduire au composé **26** avec un rendement de 90%. Ce dernier, mis en présence d'hydrure de sodium (4,2 équivalents) et de tosylimidazole (1,2 équivalent) permet l'obtention du composé **27**, de formule brute $C_{15}H_{30}O_2Si$, avec un rendement de 81%. Le spectre infra-rouge de ce composé ne présente pas de bande large vers $3000-3600\text{ cm}^{-1}$. Enfin, celui-ci est additionné sur une solution du réactif de Grignard **B** (2,5 équivalents) et d'iodure de cuivre I (quantité catalytique) dans le THF à basse température. Après traitement, le composé **C** est ainsi obtenu sous la forme d'un seul régioisomère avec un rendement de 94%.

IV.1.j Donner la structure du composé **26** et le mécanisme de sa formation.

IV.1.k Donner la structure du composé **27** et le mécanisme de sa formation. Justifier la quantité d'hydrure de sodium employée.

IV.1.l Donner le mécanisme de la transformation de **27** en **C**. Justifier la régiosélectivité observée.

2) Synthèse de D.

De l'acide 2-méthoxybenzoïque (1,0 équivalent) réagit avec du *s*-butyllithium (2,0 équivalents) dans un mélange de THF et TMEDA (*N,N,N',N'*-tétraméthyléthane-1,2-diamine, 2,0 équivalents) et du 3-bromoprop-1-ène (1,0 équivalent) pour conduire après traitement au composé **28** avec un rendement de 48% sous la forme d'un seul régioisomère. Ce dernier réagit avec le composé **C** en présence d'un mélange de triphénylphosphine (2,5 équivalents) et de diéthylazodicarboxylate (DEAD, 2,6 équivalents) dans le benzène pour donner le composé **29** avec un rendement de 84%. Celui-ci est ensuite mis en présence du catalyseur de Grubbs (0,1 équivalent) dans le dichlorométhane pour conduire au produit bicyclique **30** sous la forme de deux stéréoisomères *E* : *Z* (10 : 1). Le stéréoisomère majoritaire est séparé par chromatographie et obtenu avec un rendement de 85%. Le composé **31** est obtenu par action du 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ, 3,0 équivalents) sur le composé **30** en milieu aqueux avec un rendement de 97%. Son spectre infra-rouge présente un signal d'absorption intense à 1723 cm^{-1} et une bande large à $3100-3600\text{ cm}^{-1}$. La réaction de **31** avec le périodinane de Dess-Martin (2,2 équivalents) conduit au composé **32** avec un rendement de 98%. Le spectre infra-rouge de ce dernier présente deux signaux d'absorption intense à 1727 cm^{-1} et 1694 cm^{-1} .

IV.2.a Donner la structure du composé **28**. Quel est le rôle du TMEDA ? Pourquoi deux équivalents de *s*-butyllithium sont-ils nécessaires ?

IV.2.b Donner la structure du composé **29** en précisant sa stéréochimie et donner le mécanisme de sa formation. Y-a-t-il rétention ou inversion de configuration ?

IV.2.c Donner la structure du composé **30** majoritaire et le mécanisme de sa formation. Justifier la régiosélectivité observée.

IV.2.d Donner la structure du composé **31** et l'équation de réaction de la transformation de **30** en **31**. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **31** ?

IV.2.e Donner la structure du composé **32** et l'équation de réaction de la transformation de **31** en **32**. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **32** ? Justifier la valeur de 1694 cm^{-1} observée.

La réaction du composé **32** avec du tribromoborane (3,0 équivalents) suivie d'une hydrolyse permet, avec un rendement de 82%, la formation du composé **33** dont le spectre IR présente les signaux suivants : $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ (large bande), 1727 cm^{-1} et 1693 cm^{-1} (signaux d'absorption intense). Ce dernier, mis en présence d'une solution de chlorite de sodium (NaClO_2 , excès), de 2-méthylbut-2-ène (excès), dans un mélange 1/1 de *tert*-butanol et de tampon phosphate pH 7, conduit au composé **34** avec un rendement de 97%. Le traitement de **34** par du trifluorométhanesulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSOTf, 3,0 équivalents) et de la triéthylamine (6,0 équivalents) conduit à l'intermédiaire **35** de formule brute $\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_3$ qui réagit avec du carbonate de potassium dans un mélange de THF, méthanol et eau, pour donner le composé **D** avec un rendement de 83% sur ces deux étapes.

IV.2.f Donner la structure du composé **33** et le mécanisme de sa formation. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **33** ?

IV.2.g Donner la structure du composé **34** et l'équation de réaction de la transformation de **33** en **34**. Quel est le rôle du 2-méthylbut-2-ène et quel composé est formé ?

IV.2.h Donner la structure de l'intermédiaire **35**.

3) Obtention de la (-)-salicylihalamide A.

À une solution du composé **D** dans l'acétone sont additionnés successivement de la diisopropyléthylamine (2,2 équivalents) et du chloroformate d'isobutyle (2,0 équivalents). Après une heure d'agitation à température ambiante, une solution d'azoture de sodium (10,0 équivalents) dans l'eau est ajoutée. Après 30 minutes, le composé organique est extrait, puis le solvant évaporé pour conduire à l'intermédiaire **36**. Ce dernier est porté au reflux dans le toluène pendant 15 minutes (un dégagement gazeux est observé), puis additionné de 2-(triméthylsilyl)-éthanol (10,0 équivalents) pour conduire au composé **37** de formule brute $C_{37}H_{65}NO_6Si_3$ avec un rendement de 86%. Son spectre infra-rouge présente deux signaux d'absorption intense à 1725 cm^{-1} et 1681 cm^{-1} et une bande large à $3200\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$. Le composé **37** est traité par du bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS 1,5 équivalent), puis par le chlorure d'acide **E** (2,0 équivalents) dans le THF pour conduire au composé **38** avec un rendement de 81%. L'étape finale de cette synthèse est réalisée en présence de fluorure de tétrabutylammonium (6,0 équivalents) et permet l'obtention, après hydrolyse, de la (-)- salicylihalamide A avec un rendement de 56%.

IV.3.a Donner la structure de l'intermédiaire **36**. Quel est le rôle du chloroformate d'isobutyle ?

IV.3.b Donner la structure du composé **37** et le mécanisme de sa formation. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **37** ?

IV.3.c Donner la structure du composé **38**.

IV.3.d Donner l'équation de réaction de la transformation de **38** en (-)-salicylihalamide A.

DEUXIEME PARTIE

Synthèse énantiosélective de la quinine

La quinine, alcaloïde naturel extrait de l'écorce de quinquina est utilisée essentiellement pour le traitement curatif ou préventif du paludisme. Le goût aigre de la quinine incita les coloniaux britanniques en Inde à la mélanger avec du gin, créant ainsi le cocktail Gin tonic. Bien que la synthèse totale complète ait été réalisée en 1944 par R.B. Woodward (Prix Nobel 1965) et W.E. Doering, ce n'est que récemment que la première synthèse totalement stéréosélective a été proposée par l'équipe du Professeur G. Stork (2001).

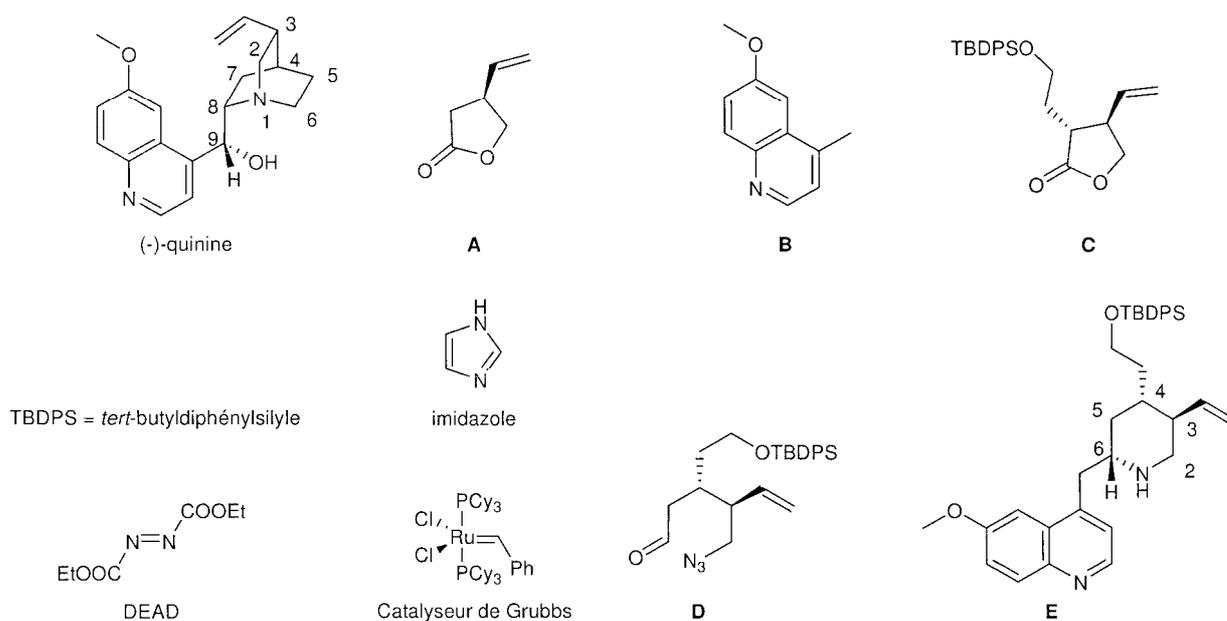


Figure 1

I. Synthèses de A et de B.

1) Synthèse de A.

L'acide (*S*)-3-(hydroxyméthyl)-pent-4-énoïque est solubilisé dans le toluène en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant dix minutes en utilisant un appareil de type Dean-Stark. Après traitement et purification, le composé **A** est obtenu sous la forme d'une huile incolore, avec un rendement de 70%.

I.1.a Combien de centres stéréogènes la quinine possède-t-elle ? Combien de stéréoisomères de la quinine peut-on dénombrer ?

I.1.b Nommer les différents types d'hétérocycles présents dans la quinine.

I.1.c Donner le mécanisme de formation du composé **A** à partir de l'acide (*S*)-3-(hydroxyméthyl)-pent-4-énoïque.

I.1.d Donner le principe de fonctionnement d'un appareil de type Dean-Stark. Proposer une autre méthode.

I.1.e Expliquer pourquoi la réactivité intramoléculaire est favorisée par rapport à la réactivité intermoléculaire.

La synthèse du composé **B** peut s'effectuer selon deux schémas réactionnels distincts. La première voie de synthèse utilise la 2-isopropényl-4-méthoxyaniline comme substrat de départ, la seconde met en jeu la *para*-méthoxyaniline.

2) Synthèse de B à partir de la 2-isopropényl-4-méthoxyaniline.

À une solution de 2-isopropényl-4-méthoxyaniline dans du dichlorométhane à 0 °C est additionné de l'anhydride acétique (1,1 équivalent). Le milieu réactionnel est agité sous atmosphère inerte durant dix minutes. Après traitement de la réaction et purification par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, le composé **1** est obtenu sous la forme d'un solide cristallin jaune avec un rendement de 88%. À une solution du composé **1** dans le diméthylformamide anhydre (DMF) à 0 °C en présence d'hydrure de sodium (1,2 équivalent), est additionné du 3-bromopropène (1,2 équivalent). Le milieu réactionnel est ensuite agité à 0 °C pendant une heure. Après traitement de la réaction et purification sur colonne de gel de silice, le composé **2** est obtenu avec un rendement de 70%. Le composé **2** est alors mis en

solution dans le dichlorométhane anhydre dégazé, en présence d'une quantité catalytique de catalyseur de Grubbs (0,05 équivalent). Le milieu réactionnel est agité à 50 °C pendant une heure avant d'être traité et purifié sur colonne de gel de silice. Le composé **3** est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 98%. Cette huile est solubilisée dans un mélange de soude aqueuse à 10% et de méthanol dans un rapport 1/2. Le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 12 heures à l'air libre, traité et purifié sur colonne de gel de silice pour conduire au composé **B** avec 98% de rendement.

I.2.a Donner la structure du composé **1** et le mécanisme de sa formation.

I.2.b Proposer une voie de synthèse de l'anhydride acétique.

I.2.c Classer les bases suivantes par ordre croissant de pK_A : KCN, NaOH, K_2CO_3 , NaH, BuLi.

I.2.d Donner la structure du composé **2** et le mécanisme de sa formation. Quelle autre base pourrait être utilisée ?

I.2.e Donner la structure du composé **3**. Quel est le nom de la réaction mise en jeu lors de la transformation de **2** en **3** ?

I.2.f Le composé **3** est tout d'abord déprotégé en milieu basique avant d'être aromatisé. Donner le mécanisme de déprotection du composé **3** ainsi que le type de réaction permettant ensuite l'aromatisation en **B**.

3) Synthèse de **B** à partir de la *para*-méthoxyaniline.

Le chlorure de 3-oxobutanoyl est additionné goutte à goutte à une solution, de *para*-méthoxyaniline (1,1 équivalent) dans la pyridine anhydre à 0 °C. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant une heure. Après traitement de la réaction et purification par recristallisation, le produit **4** est alors obtenu sous la forme de cristaux translucides avec un rendement de 90%. Le composé **4** est ensuite cyclisé et déshydraté à reflux dans l'acide sulfurique concentré (15 équivalents). L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Après traitement de la réaction et purification, le produit **5** de formule brute $C_{11}H_{11}NO_2$ est obtenu avec un rendement de 75%. Son spectre infrarouge présente deux signaux d'absorption à 3429 cm^{-1} et à 1646 cm^{-1} . Le composé **5** est ensuite mis en réaction dans le chlorure de phosphoryle $POCl_3$ (4 équivalents) et chauffé à reflux durant deux heures. Après traitement de la réaction et purification, le produit **6** de formule brute $C_{11}H_{10}ClNO$ est obtenu avec un rendement de 92%. Les deux signaux d'absorption IR à 3429

cm^{-1} et 1646 cm^{-1} ont disparu. Le composé **6** est ensuite solubilisé dans de l'éthanol en présence de pastilles d'hydroxyde de potassium (1,4 équivalent) et de Nickel de Raney (1,4 équivalent) lavé à l'éthanol. Le milieu réactionnel est agité et chauffé à $45 \text{ }^\circ\text{C}$, sous dihydrogène à 4 bar pendant deux heures, pour conduire avec un rendement de 88% au composé **B**.

I.3.a Donner la structure du composé **4** et le mécanisme de sa formation. Pourquoi travaille-t-on en milieu anhydre ?

I.3.b Donner la structure du composé **5** et le mécanisme de sa formation.

I.3.c À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés ?

I.3.d Donner succinctement le principe d'un suivi par chromatographie sur couche mince.

I.3.e Donner la structure du composé **6**.

I.3.f Comment prépare-t-on le Nickel de Raney ?

II. Synthèse de C.

Une solution de (*S*)-4-vinyl- γ -butyrolactone **A** dans le dichlorométhane est additionnée goutte à goutte à une solution refroidie à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ de diéthylamine (2,0 équivalents) et de triméthylaluminium (2,0 équivalents) dans le dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. Après traitement de la réaction et purification, le composé **7** est obtenu avec un rendement de 82%. Sur le composé **7** solubilisé dans le dichlorométhane sont alors additionnés de l'imidazole (2,4 équivalents) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (1,4 équivalent). Après 18 heures d'agitation à température ambiante, traitement de la réaction et purification, le composé **8** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec 97% de rendement.

II.1.a Donner la structure du composé **7** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation.

II.1.b Donner la structure du composé **8** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation.

II.1.c Citer deux méthodes permettant de déterminer la pureté énantiomérique du composé **8** obtenu.

II.1.d Le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle est un groupement protecteur de la fonction hydroxyle. Définir le terme “groupement protecteur”. Citer un autre groupement protecteur de cette fonction.

Le composé **8**, solubilisé dans le tétrahydrofurane (THF), est additionné goutte à goutte à une solution refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de diisopropylamide de lithium (LDA; 1,1 équivalent) dans le THF. Après agitation durant une heure, une solution de *tert*-butyl(2-iodoéthoxy)diphénylsilane (1,1 équivalent) dans le THF est alors ajoutée lentement au mélange réactionnel. Après cinq heures d’agitation, traitement de la réaction et purification, le composé **9** de formule brute $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{NO}_3\text{Si}_2$, dont la configuration du centre stéréogène formé est (*R*), est obtenu sous la forme d’une huile, avec un rendement de 79% et un excès diastéréoisomérique de 95%. L’huile est ensuite solubilisée dans l’éthanol absolu en présence d’acide *para*-toluènesulfonique (0,3 équivalent). Après agitation du milieu réactionnel durant une nuit à température ambiante, traitement et purification, l’hydroxyamide **10** monoprotégé est obtenu avec un rendement de 93%. Le spectre infra-rouge du composé **10** présente notamment un large signal d’absorption à 3555 cm^{-1} ainsi qu’un signal d’absorption de forte intensité à 1650 cm^{-1} . Celui-ci est alors cyclisé par chauffage à reflux dans le xylène pendant 12 heures pour conduire après purification au composé **C** avec un rendement quantitatif.

II.2.a Le LDA est une base forte peu nucléophile. Expliquer pourquoi.

II.2.b Proposer une méthode de synthèse du LDA à partir de la diisopropylamine.

II.2.c Donner la structure du composé **9** en précisant sa stéréochimie.

II.2.d Représenter l’énolate *Z* intermédiaire formé et proposer un modèle d’attaque de l’énolate permettant l’obtention de **9**.

II.2.e Définir le terme excès diastéréoisomérique.

II.2.f Donner la structure du composé **10** et l’équation de réaction de la transformation de **9** en **10**. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **10** ?

II.2.g Donner l’équation de réaction de la transformation de **10** en **C**.

II.2.h Proposer une voie de synthèse plus directe du composé **C** à partir de la (*S*)-4-vinyl- γ -butyrolactone. Pourquoi cette voie n’a-t-elle pas été privilégiée ?

III Synthèse de D.

Dans un premier temps, le composé **C** est soumis à l'action d'hydrurobis(2-méthylpropyl)aluminium (ou hydrure de diisobutylaluminium, DIBAL-H, 1,0 équivalent) dans le THF à -78 °C pour conduire, après traitement, au composé **11**, dont le spectre infrarouge présente un signal d'absorption large à 3251 cm⁻¹.

Dans un second temps, une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS ; 3,6 équivalents) dans le toluène est additionnée goutte à goutte à une solution de chlorure de (méthoxyméthyl)triphénylphosphonium (3,6 équivalents) refroidie à -78 °C, pour former le composé intermédiaire **12**. Après agitation du milieu réactionnel à 0 °C pendant 40 minutes, le composé **11** (1,0 équivalent), préalablement solubilisé dans le THF, y est alors ajouté lentement. Après 30 minutes d'agitation, traitement de la réaction et purification sur gel de silice, le composé **13** est obtenu avec un rendement global de 75% à partir du composé **C**, sous la forme d'un mélange de stéréoisomères *E* et *Z*. Le spectre RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) du composé **13** présente, entre autres, un signal à 5,50 ppm intégrant pour 1H qui disparaît en présence de D₂O.

III.1.a Donner la structure du composé **11** sans préciser la stéréochimie du nouveau centre stéréogène formé. À quelle vibration de valence correspond le signal d'absorption IR observé ?

III.1.b Préciser avec quelle forme acyclique le composé **11** est en équilibre. Que peut-on dire de la stéréochimie du centre stéréogène formé dans le composé cyclique ? Justifier.

III.1.c Donner la structure de l'intermédiaire **12**.

III.1.d Donner la structure du composé **13** et le mécanisme de sa formation sans tenir compte de la stéréochimie.

III.1.e Attribuer le signal de RMN ¹H donné et justifier la disparition de ce signal en présence de D₂O.

Le composé **13** est additionné à une solution de triphénylphosphine (1,2 équivalent) et d'acide azohydrique (HN₃, 1,2 équivalent) dans le THF refroidie à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant cinq minutes à température ambiante, puis le diéthylazodicarboxylate (DEAD, 1,2 équivalent) est ajouté. Après 24 heures d'agitation, traitement de la réaction et purification, le composé **14** est obtenu sous la forme d'une huile avec un rendement de 95%.

Le composé **14** solubilisé dans un mélange dichlorométhane-THF (1:4), est ensuite traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5 mol.L⁻¹. Après agitation du milieu réactionnel pendant huit heures à température ambiante, traitement de la réaction et purification, le composé **D** est obtenu avec un rendement de 78%. Le spectre RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) du composé **D** présente les signaux suivants :

9,70	(s, 1H)	3,30	(d, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H)
7,70-7,65	(m, 4H)	2,50-2,37	(m, 4H)
7,48-7,36	(m, 6H)	1,70-1,60	(m, 1H)
5,66-5,52	(m, 1H)	1,40-1,30	(m, 1H)
5,25-5,10	(m, 2H)	1,08	(s, 9H)
3,78-3,62	(m, 2H)		

III.2.a Donner la structure du composé **14** et l'équation de réaction de la transformation de **13** en **14**.

III.2.b Proposer une autre méthode de synthèse générale d'un azoture à partir d'un alcool.

III.2.c Donner le mécanisme réactionnel de la transformation de **14** en **D**. Quel produit secondaire est susceptible de se former en milieu acide chlorhydrique ?

III.2.d Attribuer les signaux de RMN ¹H du composé **D** (i) des protons du groupement TBDPS, (ii) des protons éthyléniques, (iii) du proton aldéhydique.

III.2.e Donner le rendement global de la synthèse du composé **D** à partir du composé **A**.

IV Synthèse de la quinine.

À une solution refroidie à -78 °C de 6-méthoxy-4-méthylquinoléine **B** dans le THF, est additionnée goutte à goutte une solution du diisopropylamidure de lithium (LDA, 1,0 équivalent) dans le THF. Après agitation durant 30 minutes, une solution du composé **D** (0,9 équivalent) dans le THF est alors ajoutée lentement au mélange réactionnel. Après 20 minutes d'agitation à 0 °C et traitement de la réaction, le brut réactionnel est purifié sur gel de silice. Les deux épimères du composé **15**, de formule brute C₃₆H₄₄N₄O₃Si, dont les spectres infrarouges présentent un signal d'absorption large à 3424 cm⁻¹, sont obtenus séparément avec des rendements respectifs de 35% et 37%. Le mélange de ces deux épimères **15** est ensuite

mis en réaction avec une solution de chlorure d'oxalyle (2,1 équivalents) et de DMSO (1,3 équivalent) dans du dichlorométhane. Après agitation à -78 °C pendant une heure, l'ajout de triéthylamine (3,0 équivalents) permet de générer, après traitement et purification, le composé **16**, dont le spectre infrarouge présente un signal d'absorption intense à 1762 cm⁻¹. Le composé **16** est mis à reflux dans le THF non anhydre en présence de triphénylphosphine (1,1 équivalent) pendant trois heures selon une réaction d'hydrogénation douce de Staudinger, pour conduire à un produit non isolé accompagné d'oxyde de triphénylphosphine. Après évaporation du solvant et purification, le composé tricyclique **17** de formule brute C₃₆H₄₂N₂O₂Si est obtenu avec un rendement de 81%. Le composé **17** est ensuite mis en présence de tétrahydruroborate de sodium (2,0 équivalents) dans un mélange THF/méthanol 1/1, générant après traitement et purification un unique composé **E**, avec un rendement de 91%.

IV.1.a Donner la structure du composé **15** et le mécanisme de sa formation.

IV.1.b Définir le terme épimère. Pourquoi les deux épimères ne sont-ils pas mis à réagir séparément ?

IV.1.c Donner la structure du composé **16** et le mécanisme de sa formation.

IV.1.d Donner la structure du produit non isolé formé lors de la réaction d'hydrogénation de Staudinger et le mécanisme de sa formation.

IV.1.e Donner la structure du composé **17** et le mécanisme de sa formation.

IV.1.f Donner l'équation de réaction de la transformation de **17** en **E**.

IV.1.g Donner la configuration absolue des centres stéréogènes du composé **E**, en utilisant la numérotation donnée. Donner une représentation en perspective du composé **E** dans sa conformation la plus stable.

Le composé **E** est traité par une solution aqueuse d'acide fluorhydrique à 40% pour conduire, après neutralisation et purification, au composé **18** avec un rendement de 95%. Une solution de chlorure de mésyle (chlorure de méthanesulfonyle, 1,0 équivalent) dans le dichlorométhane est ensuite additionnée lentement au composé **18** préalablement solubilisé dans du dichlorométhane. Après agitation à température ambiante pendant cinq minutes, de la pyridine (3,0 équivalents) est ajoutée. Le milieu réactionnel est alors agité pendant une nuit, puis évaporé à sec pour conduire à l'intermédiaire **19**, accompagné du composé **20**. L'analyse par spectrométrie de masse du mélange montre la présence de deux ions majoritaires, respectivement, [M+1] 405 (**19**), [M+1] 309 (**20**) (M_S = 32 g.mol⁻¹).

Le mélange des produits **19** et **20** est alors solubilisé dans l'acétonitrile et porté à reflux pendant trois heures. Le brut réactionnel est lavé avec une solution de carbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, et purifié pour conduire au composé **20** avec un rendement global de 68%. Le composé **20** est ensuite mis en présence d'hydruure de sodium (2,2 équivalents) dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) anhydre à 70 °C. Du dioxygène gazeux est ensuite introduit dans le milieu réactionnel durant 45 minutes. Après traitement de la réaction, un mélange de quinine et d'épiquinine est observé avec un rapport 14/1. Après séparation sur gel de silice, la quinine est obtenue avec un rendement de 78%.

IV.2.a Donner la structure du composé **18** et le mécanisme de sa formation.

IV.2.b Donner les structures des composés **19** et **20** et le mécanisme de leur formation.

IV.2.c Justifier l'instabilité de l'intermédiaire **19** formé.

IV.2.d Justifier le lavage du brut réactionnel avec une solution de carbonate de sodium réalisé lors de la synthèse de **20**.

IV.2.e Lors de l'ajout d'hydruure de sodium sur le composé **20**, le carbanion formé réagit sur le dioxygène moléculaire pour générer un intermédiaire réactionnel qui sera ensuite réduit par le DMSO. Donner (i) la structure du carbanion formé lors de l'ajout de l'hydruure de sodium sur le composé **20**, (ii) la structure de l'intermédiaire qui sera ensuite réduit par le DMSO ainsi que (iii) la structure du produit résultant de l'oxydation du DMSO.

IV.2.f Donner la structure de l'épiquinine.