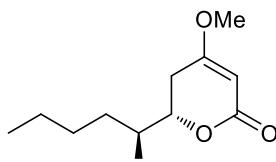


NOM Prénom :

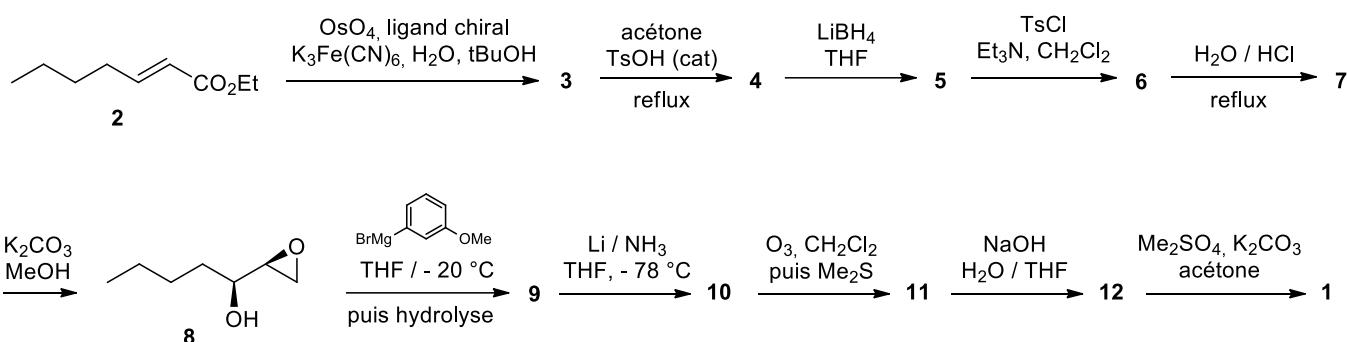
Devoir : Préparation de la pestalotine

On se propose d'étudier la préparation de la (-)-pestalotine **1**, dont le squelette 5,6-dihydro-2-pyrone est connu pour posséder un large spectre d'activité biologique (Kumar, A.S. ; Bhaket, P. ; Rao, B. V. *ARKIVOC* **2005**, *iii*, 74-82).



Pestalotine 1

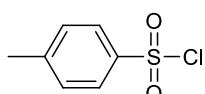
La pelostatine **1** est préparée selon le schéma suivant :



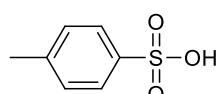
Indications à lire avec attention avant de commencer l'exercice :

- Une banque de réactions est donnée en fin de sujet pour vous permettre de déterminer le(s) produit(s) de certaines étapes.
- Lors de la synthèse du composé **3**, le ligand chiral permet la formation de deux centres asymétriques dont les configurations sont (2R, 3S).
- Le réducteur LiBH_4 est un réducteur plus fort que NaBH_4 .
- Pour la formation de **10**, on envisagera deux isomères de position possibles et on retiendra comme produit majoritaire l'isomère le plus stable.
- Le cycle est formé lors de l'étape de synthèse de **12**.

On donne les structures suivantes.



TsCl : chlorure de *paratoluènesulfonyle*



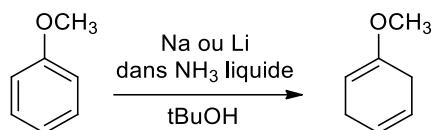
TsOH : acide *paratoluènesulfonique*



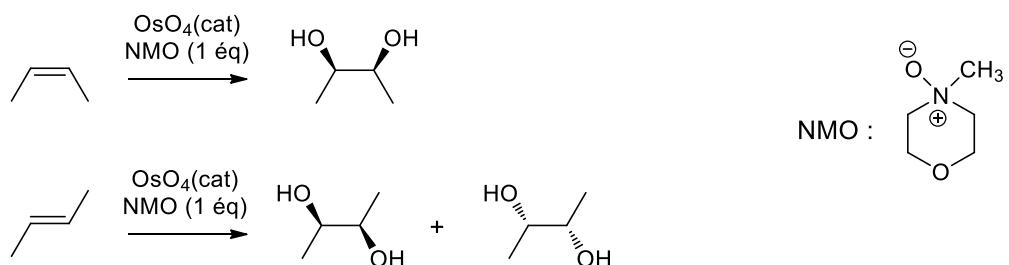
THF : tétrahydrofurane

Banque de réactions

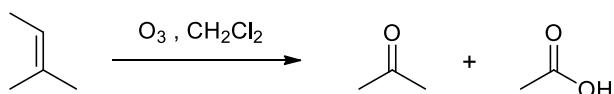
Réduction de Birch



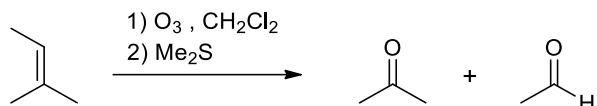
Action du tétraoxyde d'osmium sur un alcène



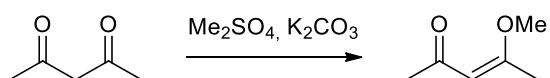
Coupure oxydante par ozonolyse



Coupure oxydante par ozonolyse réductrice



O-alkylation d'un composé 1,3-dicarbonylé



Questions

1. Donner, en précisant la stéréochimie, la structure des composés **3 à 7 et 9 à 12**.
Toutes les structures doivent être complètement représentées.

2. Représenter le mécanisme des réactions de formation de **4, 7, 8 et 9**. Lorsque cela est pertinent, il est possible d'utiliser des notations pour simplifier la structure de certains composés (les sites réactifs doivent toujours apparaître).

Mécanisme de formation de 4

Mécanisme de formation de 7

Mécanisme de formation de 8

Mécanisme de formation de 9

3. Rappeler quels groupes fonctionnels on réduit usuellement avec le borohydrure de sodium NaBH_4 . Proposer une explication à sa moins bonne efficacité sur les esters (justifier en vous appuyant sur les effets électroniques). Quel autre réducteur aurait-on pu proposer pour la conversion de **4** en **5** ?

4. Pour la synthèse de **9**, on utilise deux équivalents d'organomagnésien mixte, expliquer précisément pourquoi (donner une équation chimique pour illustrer si nécessaire).

5. Dans la banque de réactions, expliquer précisément pourquoi une ozonolyse est qualifiée de réductrice et pas l'autre (on s'appuiera sur les nombres d'oxydation des carbones fonctionnels des réactifs et des produits).