

FACULTÉ des ARTS et des SCIENCES - DÉPARTEMENT de CHIMIE

SIGLE du COURS:
TITRE du COURS:
DATE de L'EXAMEN:

CHM 6315
Synthèse stéréosélective
jeudi 18 février 2016

NOM DU PROFESSEUR: **A. CHARETTE**
SALLE: **D-738**
HEURE: **9h00 – 12h00**

- ATTENTION:**
- Comme documentation, seules les notes de cours sont permises.
 - Les modèles moléculaires sont aussi permis.
 - Répondre dans un cahier.
 - Écrire vos NOM, PRÉNOM et CODE PERMANENT sur la première page.

→ Des points sont accordés pour la qualité et la clarté des illustrations, de même que pour la qualité des discussions et des explications.

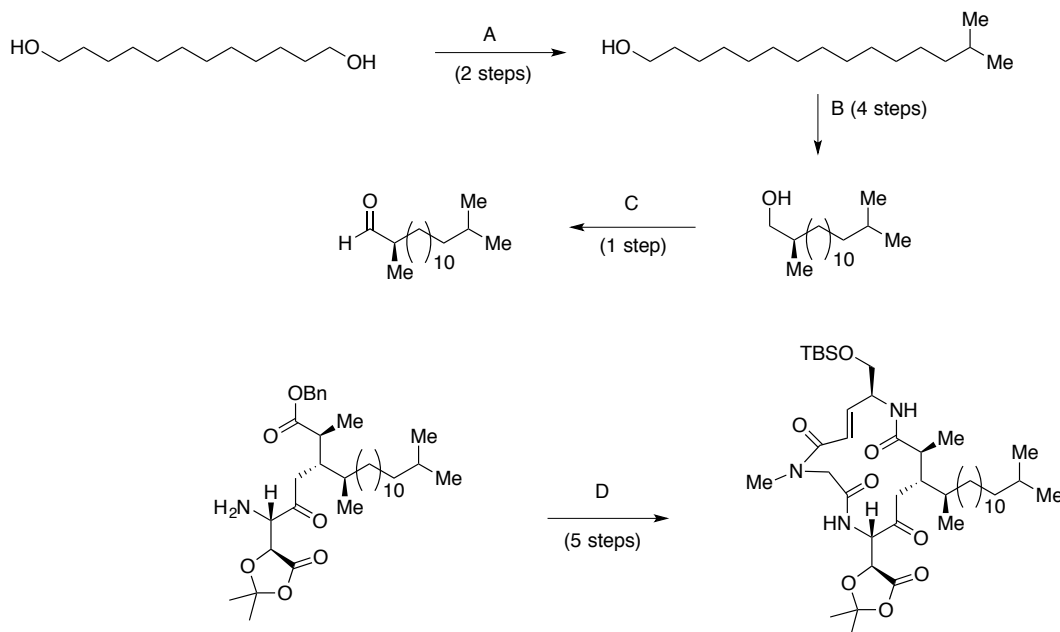
→ Tous les mouvements d'électrons doivent être indiqués à l'aide de flèches, et les structures de tous les intermédiaires doivent être clairement illustrées.

→ Marks are given for the quality and clarity of the illustrations as well as for the quality of the discussion and of the explanations.

→ All the electron movements must be clearly illustrated with arrows and the structures of the all intermediates should be clearly drawn.

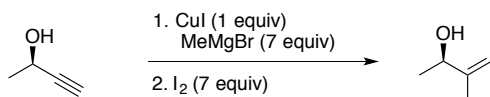
QUESTION 1 (20 points)

Proposez les réactifs appropriés pour effectuer chacune des transformations suivantes. Vous pouvez utiliser tous les réactifs, auxiliaires et substrats (chiraux et achiraux) dont vous avez besoin. Le nombre d'étapes sur chaque flèche est suggéré en fonction de ce que les auteurs ont rapporté. *Propose the appropriate reagent to achieve each one of the following transformations. You can use all the reagents, auxiliaries and substrates (chiral and achiral) that you wish. The suggested total number of steps for each transformation is shown on the arrow (based on what the authors have reported).*



QUESTION 2 (20 points)

a) Donnez un mécanisme pour la transformation suivante en prenant soin d'expliquer clairement pourquoi la régiosélectivité observée est obtenue. La procédure originale est incluse. *Provide a mechanism for the following transformation. Make sure to clearly explain why the regioselectivity shown below is obtained. The original procedure is included.*

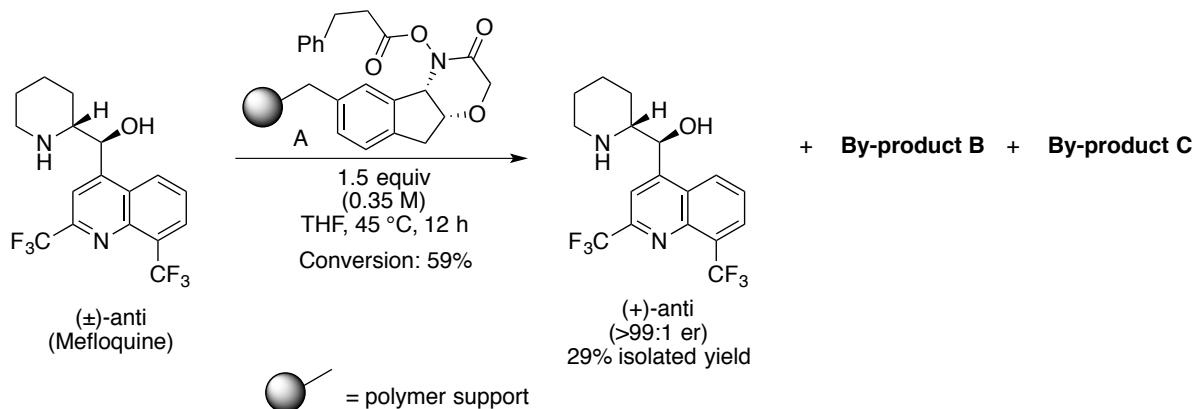


Procedure: A suspension of (R)-(+)-3-butyn-2-ol (5.96 mL, 75.6 mmol) and copper(I) iodide (14.4 g, 75.6 mmol) in toluene (100 mL) was cooled to -78°C . A solution of methylmagnesium bromide (1.4 M in THF/toluene 1:3, 378 mL, 529 mmol) was added over the course of 75 min. Once the addition was complete, the mixture was allowed to warm to ambient temperature, and stirring was continued for 3.5 h. The mixture was then cooled to -40°C before a solution of iodine (134 g, 529 mmol) in THF (140 mL) was slowly added via cannula. After stirring 1.5 h at room temperature, the reaction was carefully quenched by the addition of sat. aq. sodium thiosulfate (400 mL). The aqueous phase was extracted with Et_2O (3×200 mL) and the combined extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated by distillation (in portions, 40°C , ≥ 90 mbar, Vigreux column, collection flask cooled to -78°C). The residue (200 mL) was purified by flash chromatography (pentane/ Et_2O , 7:1 to 6:1) and the product containing fractions were concentrated by careful distillation (40°C , ≥ 200 mbar) to yield the title compound (93% in Et_2O , 12.7 g, 74%) as a pale orange liquid.

b) Proposez une méthode énantiosélective pour synthétiser l'alcool propargylique à partir d'un précurseur achiral. Vous pouvez utiliser n'importe quel réactif ou catalyseur dont vous avez besoin. *Propose an enantioselective method to prepare the propargyl alcohol from an achiral precursor. You can use all the chiral reagent/catalyst that you need.*

**QUESTION 3 (20 points)**

Le méfloquine, un agent efficace pour traiter la malaria est présentement vendu sous forme racémique. Par contre, compte tenu qu'il est suspecté que l'énantiomère non actif possède des propriétés non souhaitables, la réaction suivante qui consiste à traiter le mélange racémique par le réactif A pour produire l'énantiomère actif pur a été développée. Expliquez comment ce processus fonctionne (donnez également la structure des sous-produits B et C). *Mefloquine, one of the most effective medicines for the treatment of malaria, is currently sold as a racemate. Since one of the enantiomer is suspected to produce unwanted neurological side effects, the following reaction has been developed. When the racemic mixture is treated with reagent A, the pure enantiomer can be isolated in pure form. Explain how this reaction works (provide the structures of by-products B and C).*

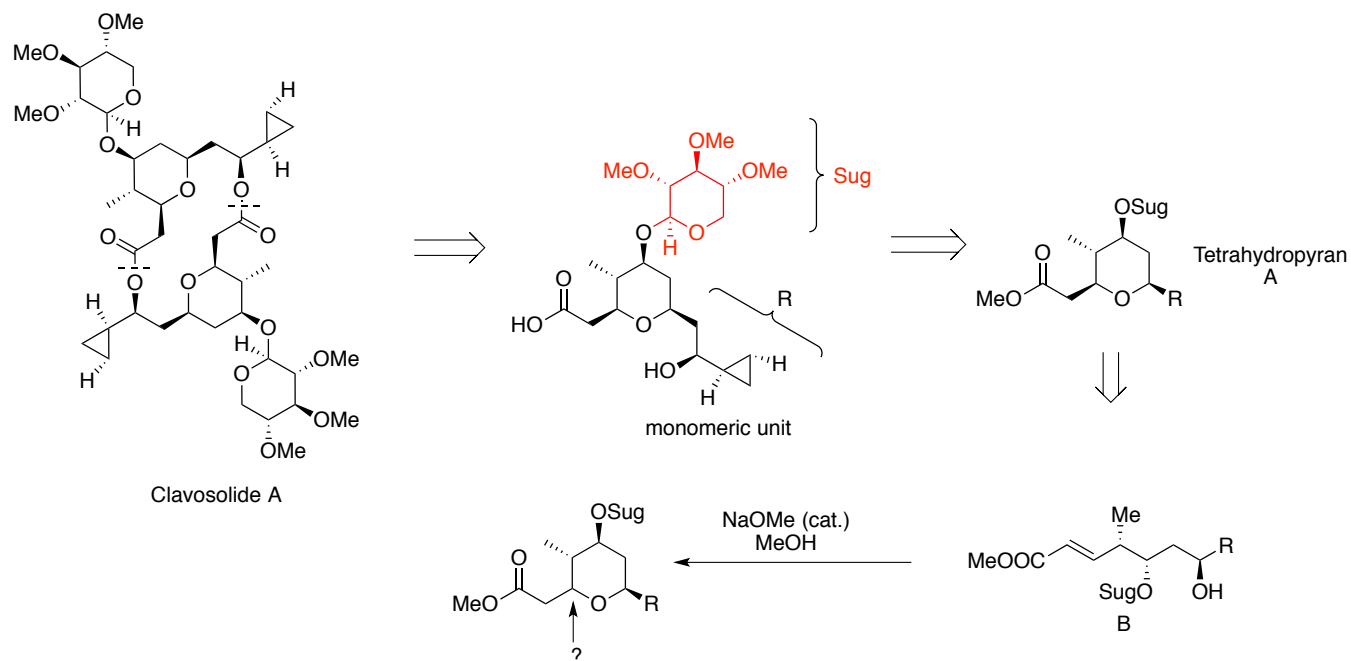


QUESTION 4 (20 points)

La Clavosolide A est un produit naturel constitué de deux unités du monomère hydroxy-acide illustré ci-dessous. *Clavosolide A is a natural product made of two units of hydroxy-acid monomer illustrated below.*

a) Donnez la conformation la plus stable du "Tetrahydropyran A". *Illustrate the most stable conformation of "Tetrahydropyran A".*

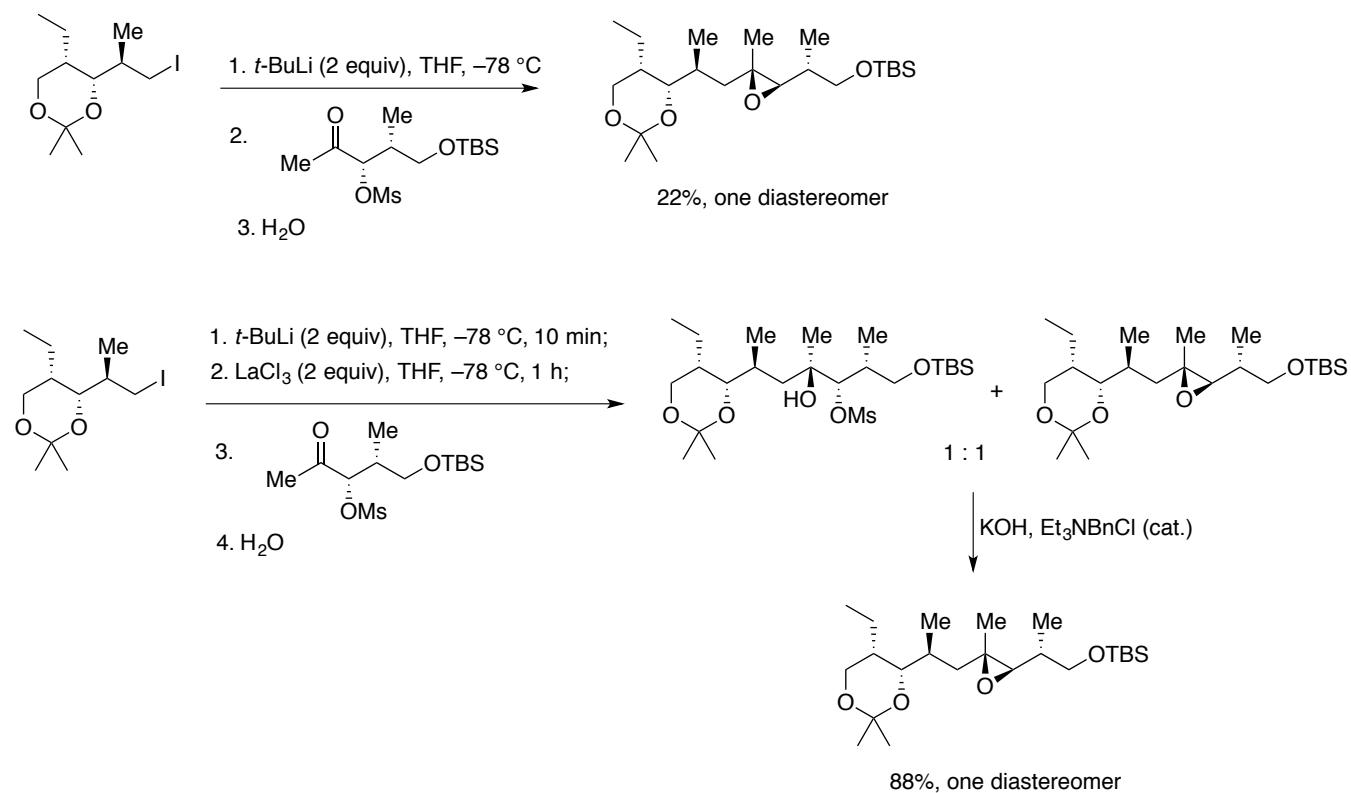
b) Une approche possible aux tétrahydropyranes et d'effectuer une formation de liaison C–O par cyclisation d'un hydroxy ester α,β -insaturé en conditions basique. Prédisez la stéréochimie obtenue lors de cette cyclisation et justifiez votre réponse. *One way to generate tetrahydropyran is to cyclize an hydroxy α,β -unsaturated ester under basic conditions. Predict the stereochemistry that would be obtained under these conditions and justify your answer.*



QUESTION 5 (20 points)

Donnez un mécanisme pour les deux transformations suivantes en prenant soin d'expliquer clairement pourquoi la diastéréosélectivité observée est obtenue. Proposez une raison pour expliquer l'effet de l'ajout du chlorure de lanthanide sur l'efficacité de la transformation. *Provide a mechanism for the following transformation. Make sure to clearly explain why the diastereoselectivity shown below is obtained. Propose a rationale for the effect of added lanthanide chloride on the efficiency of the process*

(Ms = $-\text{OSO}_2\text{Me}$; TBS = *t*-butyldimethylsilyl)



18 février 2016