

M 38 Titre : Réactions sélectives

Présenté par : Adèle Munoz-Bongrand

Correcteurs : Aurélien Bailly & Jean-François Olivieri

Date : 16/10/2019

## Compte-rendu montage correcteur

### Rappels de définitions, concepts à aborder lors du montage :

**Avant toute discussion sur les concepts, nous insistons sur le fait que le jury attend des candidats qu'ils montrent sa capacité à manipuler. L'objectif n°1 pour tout futur montage sera de présenter des phases de manipulations singulières, diversifiées et utilisables en établissements (lycée ou supérieur).**

#### Introduction des concepts lors de ce montage:

Le montage a débuté par un rappel des trois types de sélectivité qui peuvent intéresser un chimiste, respectivement la chimio-, la régio-, la stéréosélectivité. L'importance de la stéréochimie a été introduit avec le scandale du Thalidomide (60s'), exemple classique où l'énantiomère (S) a un effet tératogène alors que la forme (R) protège contre les nausées. Ensuite, le discours s'est focalisé sur les difficultés que le chimiste peut avoir de les séparer, d'où l'intérêt d'employer des synthèses sélectives. Pour finir, la sélectivité a été définie comme le rapport entre la quantité de produit désiré sur la quantité de réactif.

En principe, l'introduction est pertinente. Cependant, il faut essayer de présenter des *exemples* et d'être plus *rigoureux* sur les définitions. Attention, la sélectivité peut se quantifier mais il existe de nombreuses définitions (en fonction de l'avancement, des constantes cinétiques, etc). Pour toute introduction d'une formule liée à la sélectivité, il faut avoir conscience que ce n'est pas la seule. (les travaux de Kagan, chimiste français, illustre bien ça).

D'autres exemples peuvent être employés à la place de la Thalidomide (ou avec). En voici une liste non exhaustive :

- Propanolol, Fosset PCSI, pg 472
- Aspartame, Antoniotti Chimie Verte

#### Quelle discours « alternatif » peut être utilisée :

Le rappel des définitions est un point essentiel. Cependant, il est bienvenu d'utiliser des *définitions rigoureuses* car le discours peut vite être confus (liens [déf](#) (URL accessible en cliquant) ci-dessous). Le point essentiel est d'essayer de tourner le discours du point de vue de la *stratégie de synthèse*. Que ce soit dans le cas d'un chimiste industriel ou d'un chimiste de synthèse, une synthèse doit répondre à un *cahier des charges*. On ne doit pas chercher à définir toutes les attentes vis-à-vis du cahier des charges mais seulement les aspects liés à la sélectivité. De ce fait, il faut hiérarchiser son discours en montrant quelles sont les différents niveaux de sélectivité que l'on peut attendre :

- fonctionnalisation → Chimiosélectivité ([déf](#))
- l'agencement des liaisons chimiques entre elles → Régiosélectivité ([déf](#))
- la configuration dans l'espace des liaisons → Stéréosélectivité ([déf](#))

Pour répondre à ce cahier des charges, les chimistes disposent d'*indicateurs* qui permettent de mesurer la pureté de sa synthèse, i.e. il peut évaluer le pourcentage de ses différents régioisomères, un excès diastéréoisomérique, un excès énantiomérique. Ceci nécessite de pouvoir caractériser et quantifier chacune des espèces de manière univoque. Pour cela, de nombreuses méthodes existent : la CPG, la RMN (COSY/NOESY sont des séquences qui sont particulièrement utilisées), la polarimétrie, etc.

Plusieurs alternatives existent pour la conclusion, on peut ouvrir sur les stratégies de synthèse qui permettent d'aboutir à de la sélectivité : *protection de fonction*, *l'utilisation d'enzymes* pour induire de la chiralité, voire des sujets plus originaux qu'est par exemple *l'activation sélective de proton* sur une chaîne carbonnée.

#### Possibilité de fil rouge :

Une proposition de fil rouge qui permettrait de tenir tout le long du montage serait d'utiliser une molécule chirale (dans les livres de synthèse totale ou les sujets de concours) où le cahier des charges obligerait à avoir des étapes de synthèse qui soient chimio- et/ou régio- et/ou stéréosélectives.

#### Attention :

Lors de l'introduction des concepts, l'agrégatif doit avoir conscience que :

- la chiralité n'est pas définie par l'existence d'un centre stéréogène (centre de chiralité). *C'est une condition suffisante mais non nécessaire*. Formellement, ce sont des considérations de *symétrie* qui définissent qu'une molécule soit chirale ou non. *Une molécule est chirale si et seulement si elle est dépourvue de tout axe de rotation impaire* (pas d'axe de symétrie ou de plan de symétrie ou de centre d'inversion). De ce fait, la chiralité peut aussi venir de l'existence : d'un axe de chiralité : (=allènes, biphenyle [atropoisomérisation], ...), plan de chiralité (E-cyclooctène), etc (cf cours de chimie organique).
- Les stéréodescripteurs ne sont qu'un moyen de décrire des relations de stéréoisomérisation entre les composés possédant un carbone stéréogène. La chiralité ne se résume pas à R/S ou à leurs combinaisons possibles.
- Les énantiomères possèdent *les mêmes propriétés scalaires physiques* (absorption, ...) , et chimiques (solubilité, point de fusion) mais elles se distinguent par *leurs propriétés vectorielles* en particulier l'interaction avec une lumière polarisée. Le pouvoir rotatoire n'est qu'une *grandeur intensive* (mesuré avec une source monochromatique [raie Na D] et polarisée, à T fixé, pour un soluté unique dans un solvant donné), permettant d'évaluer l'effet de l'interaction lumière-soluté chirale sur l'inclinaison du plan de polarisation par une solution de molécules chirales. Une description intuitive, et plus physique, de l'interaction d'un composé chirale avec un champ monochromatique est fourni par la *théorie de Fresnel* ([Sujet X 2011 – Physique B](#)).

#### Autres définitions qui peuvent être abordées :

**Niveau L1/L2 :** Solution optique active, racémique, polarimétrie, dextrogyre, lévogyre, loi de Biot, stéréodescripteurs ( $\pm$ ) en insistant bien avec le fait que ce n'est pas équivalent à R/S, pureté optique, stéréodescripteurs, stéréospecificité, modes de représentations (CRAM, Haworth, Fisher), notations de chimie des sucres (ex : L/D), lois régissant la régiosélectivité (Markovnikov, Saïtsev, ...), effets de solvant : addition 1,2/1,4 (Loupé),

**Niveau L3/M1 :** Il est difficile de vous faire une liste exhaustive, il faut vous constituer un pool de connaissance. Cependant, il faut avoir quelques grandes idées sur :

- Méthodes de séparations : dédoublement d'un racémique, cinétique,
- Transformation de la chiralité – Pool chiral,
- Synthèse asymétrique (Couples chirales (Méthode d'Evans)),
- Utilisation d'enzymes pour la synthèse : exemple de l'aspartame.

Il faut avoir en tête les Prix Nobel (\* le plus important) liés aux questions de sélectivité et ne pas hésiter à rappeler ces travaux dans votre discours :

- PN 2001(\*): Sharpless, Knowles et Noyori, pour la catalyse asymétrique,
- PN 1969, Barton & Hassel : concept de conformation et son application en chimie,
- PN spécifiques à certaines réactions :
  - PN 1979 : Brown & Wittig ; chimie bore et phosphores (rappel : nature de l'ylure influence sélectivité),
  - PN 1912, Grignard & Sabatier : hydrogénation catalytique (rappel : cis-addition),
  - PN 2010 Heck, Negishi, Suzuki : organométallique (rappel : couplages régio- et stéréo- sélectifs),
  - PN 2005 Chauvin, Grubbs, Schrock : métathèse (rappel : version énantiosélective, catalyseur de Grubbs, génération V).

#### Avis sur le plan proposé, choix des expériences :

Le plan proposé était :

##### I/ Chimiosélectivité

Réduction de la 4-nitrocétophénone par  $NaBH_4$ .

##### II/ Régiosélectivité

Réaction de Friedel-Craft entre l'anisole et le chlorure d'isobutanoyl.

##### III/ Stéréosélectivité

Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (= HWE).

Le plan présenté est pertinent et logiquement construit. On peut aussi présenter un plan par cause de sélectivité (cf rapport 2019, A.B. & A.S.B.). Le choix des expériences est parfaitement pertinent. Cependant, elles sont toutes tirées de votre livre de TP favori (Martinand-Lurin). Il est difficile de dire dans quelle mesure le jury est au fait des sources bibliographiques et dans quelle mesure il pourrait voir ceci d'un mauvais œil. Il faut donc être prudent.

## Discussion sur les manipulations présentées au cours du montage (objectifs de l'expérience, phases de manipulations intéressantes, difficultés théoriques et techniques) :

### Expérience 1 : Réduction de la 4-nitrocétophénone par $NaBH_4$ .

Obj. Lors de cette manipulation, il faut bien introduire la *chimiosélectivité* de  $NaBH_4$  qui réagit de manière sélectif avec la *cétone plutôt que la fonction nitro*. Il faut justifier le choix de ce réactif en le comparant à d'autres réducteurs :

- $LiAlH_4$  est un donneur d'hydrure non sélectif qui réduirait la *fonction cétone (en alcool  $II^{aire}$ ) et la fonction nitro (en amine  $I^{aire}$  aromatique)*,
- $Sn/NH_4Cl$  ou  $Pd/C/H_2(g)$ , etc sont des conditions de réduction douce permettant d'être sélective au groupe nitro.

La sélectivité du tétraborate de sodium par rapport au tétraaluminate de lithium doit pouvoir être justifiée par la *comparaison des électronégativités de Al/B* mais aussi par la *comparaison des contre-ion (Li/Na)*, argument souvent oublié. Vous pouvez comparer les usages respectifs de  $LiBH_4$  par rapport à  $NaBH_4$  pour vous en convaincre.

Les équivalences et l'usage de l'éthanol comme solvant doivent être faites. (une coloration du proton venant de  $EtOH$  par rapport à celui venant de  $NaBH_4$  dans l'équation-bilan peut être pédagogiquement parlant, bien vu). Dans une moindre mesure, en fonction du discours que vous avez, vous pouvez justifier que la réaction n'est pas stéréosélective pour faire le lien avec les manipulations suivantes. Cependant, vous vous exposez au possible risque de discussions sur les approches possibles d'un nucléophile vis à vis d'une cétone. Il faut donc être au fait de ces concepts.

Les caractérisations doivent être introduites de manière à rappeler le titre du montage. En particulier, l'IR est pertinente ici car elle permet de *visualiser des modes spécifiques de liaisons chimiques*, or on cherche à montrer que la bande d'élongation de la liaison C=O disparaît alors que les bandes d'élongations du groupement nitro sont encore présentes.

### Phases de manipulations :

- CCM (une seule suffit en générale, la réaction est *rapide* (qq minutes) et *quantitative*),
- séparation liquide/liquide,
- séchage,
- $n_D$ .

### NB :

- Pour corriger définitivement le mea culpa sur la destruction d'un donneur d'hydrure par l'eau. On parle bien d'une réaction A/B (hydrolyse) et non rédox. On a bien un transfert de proton entre l'eau et un hydrure, souvent écrit :



Pour vous en convaincre, calcule le n.o. sur le bore.

C'est donc souvent par cette méthode que l'on détruit l'excès de réducteur introduit.

- Attention à ne pas utiliser les conditions de CCM DCM/cyclo. Utiliser l'acétate d'éthyle comme éluant.
- Modes d'élongations du groupement nitro symétriques et antisymétriques sont respectivement autour de  $1550\text{ cm}^{-1}$  et  $1315\text{ cm}^{-1}$ .

### Expérience 2 : Réaction de Friedel-Craft entre l'anisole et le chlorure d'isobutanoyl.

Obj. Cette expérience est une *réaction modèle* pour l'interprétation de la régiosélectivité. Il faut être particulièrement rigoureux dans sa présentation. Une façon possible de faire serait (mais vous êtes libre de faire comme vous le désirez du moment que c'est proprement fait) :

- Présenter le bilan de la réaction et insister sur le fait qu'il existe 3 sites possibles,
- Présenter les différents régioisomères et leurs proportions si la réaction était équiprobable sur les différents sites (o : 40 %, m : 40 %, p : 20%),
- Montrer les résultats obtenus à partir des spectres et le fait que vous observez principalement le para,

- Apportez une justification théorique. Il n'est pas essentiel de dessiner tout le mécanisme, mais il faut être claire dans vos propos. Il doit ressortir dans votre discours que :
  - la réaction est sous *contrôle cinétique*,
  - on peut identifier l'*étape cinétiquement déterminante* comme celle où l'*aromaticité du cycle est brisée*.
  - puisque l'ECD est un *acte endothermique*, la *stabilité de l'état de transition* peut être justifiée *par la stabilité du carbocation intermédiaire* (là vous pouvez montrer les formes qui justifient la stabilité comme illustré ci-dessous). On utilise le *postulat de Hammond*. On justifie du point de vue électronique et du point de vue stérique (rappel : contrôle de charge p/o vs m et stérique p vs o).

La justification par les *règles de Holleman* est à connaître mais est moins satisfaisante puisque les nouveaux programmes s'inscrivent d'avantage dans une *démarche d'investigation*. Bien que cela demande un peu de recul et s'éloigne peut-être de la manière dont on vous a enseigné les choses, vous devez aussi vous inscrire en tant que futurs enseignants dans cette démarche.

#### Phases de manipulations :

- Filtration sur büchner
- Température de fusion
- CCM

#### Possibles ajouts/retraits :

L'étape de préséchage n'est pas indispensable. Vous pouvez la supprimer.

### Expérience 3 : Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (= HWE).

Obj : L'objectif est de montrer l'importance de cette réaction dans l'outillage du chimiste (couplage C-C type Wittig (PN 1979), conditions de contrôle de la diastéréosélectivité sont bien connus, le phosphonate produit est soluble dans l'eau). Il faut montrer la *diastéréosélectivité* de la réaction. Le discours oit donc s'articuler sur différents aspects :

- Il faut commencer par justifier les réactifs et leurs proportions. Le carbonate n'est à priori pas la meilleure base si on ne considère que les  $pK_A$  mis en jeu mais il s'inscrit bien dans une synthèse type chimie verte (si vous avez introduit le cahier des charges, vous pouvez le vendre comme un case validée),
- Commencer par présenter le type d'ylure que l'on a. On utilise ici un *ylure stabilisé* (à justifier avec les groupements présents, voire en montrant la délocalisation du DNL de la forme réactive),
- Présenter vos caractérisations et tout particulièrement la RMN, qui est la seule manière que vous avez de confirmer la diastéréosélectivité,
- Conclure dès lors sur la *diastéréosélectivité* de la réaction. Bien que le mécanisme soit discuté, vous êtes en droit d'affirmer que l'explication la plus couramment utilisée pour justifier la HWE est le contrôle thermodynamique de la réaction. L'acte de formation de l'oxaphosphétane est réversible, de ce fait la rétro HWE peut se faire ce qui conduit à la formation préférentielle du produit thermodynamiquement le plus stable (l'alcène (E)).

#### Phases de manipulations :

- Essorage,
- CCM,
- Température de fusion,
- UV-Visible (dilution + mesure de  $\epsilon$ ).

#### NB :

Il faut avoir conscience que la réaction de HWE est plus simple à faire réaliser à des élèves car on ne forme pas l'oxyde de phosphine. Celui-ci est compliqué à éliminer lors des phases de traitement.

### **Propositions de manipulations – Bibliographie :**

- *Nitration du toluène*, Blanchard, pg 135 → Régiosélectivité
- *Déshydratation d'un alcool*, Blanchard, pg 193 → Régiosélectivité

- *Addition HBr sur les alcènes dyssymétriques*, Barlet, Alagui, Bouab, Mahrouz, Février 1999, Actualité chimique → Régiosélectivité
- *Réduction du camphre en iso-bornéol*, pg 101 à 104, Manip 17 & 18 → Diastéréosélective, privilégier avec la L-Selectride (18)
- *Couplage de Suzuki*, Martinand-Lurin, pg 392 → Chimiosélectivité R-X
- *Bromation du Stilbène*, Drouin, pg 89 → Diastéréosélective
- *Élimination décarboxylante d'un  $\beta$ -bromoacide*, Daumarie bleu, pg 153 → Diastéréosélectivité Z/E en fonction du solvant
- *Réduction du benzyle*, Blanchard, pg 303 → Diastéréosélective, mais difficilement interprétable
- *Époxydation de la carvone*, Drouin, pg 116 → Régiosélectivité de l'époxydation