

# Devoir Surveillé de Chimie Organique n° 1

préparé par Jean-François Olivieri (jfolivie@clipper.ens.fr)

8 octobre 2021



Before Organic  
Exam

## Résumé

Ce sujet résulte de la combinaison des parties de chimie organique de deux épreuves : sujet X-ENS et sujet A 2021 de l'agrégation de chimie. Les sujets ont été ajustés en marge : suppression des \* marquant les questions "élémentaires", reprécision de certaines questions, ...

Le sujet aborde des aspects modernes de la chimie organique au niveau attendu au concours de l'agrégation. Le sujet est volontairement long afin que vous puissiez aisément passer d'une sous-partie à une autre. Chaque chapitre est indépendant.

Plusieurs aspects sont abordés tout au long du sujet : la réactivité des fonctions chimiques les plus classiques, la réactivité des hétéroéléments (B, P, S, Si) et organométalliques, l'interprétation de la réactivité sous le formalisme de Lewis et orbitalaire, la protection de fonction ainsi que quelques notions de chiralité.

En aucune mesure, il n'est attendu de vous que vous sachiez apporter une réponse à l'ensemble du sujet mais il vous est demandé :

- de fournir des réponses **rédigées** (c'est-à-dire des phrases : sujet + verbe + complément),
- que celles-ci soient **claires**, **précises** et **concises** (c'est-à-dire pas de romans, l'information essentielle doit **être soulignée** et **être accessible** au correcteur, ...),
- de fournir **tout début de raisonnement** même si il n'est pas terminé, tout en restant honnête sur la viabilité scientifique de votre réponse (c'est-à-dire que vous êtes en droit de critiquer votre réponse si elle vous semble incomplète, ...).

Au final, il est attendu par l'emploi de votre plus belle et robuste plume, d'écrire une **copie de concours** !

Une attention toute particulière sera apportée par la correction à l'**écriture des mécanismes** (DNL, lacunes, flèches doubles/simples, départ de gaz, précipitation,  $pK_a$ ), ainsi qu'à l'**écriture des équations de réactions** (ajustement, phases).

Afin de valoriser les candidats qui feront un effort de rédaction, des points seront attribués pour la **clarté** et la **tenue** de la copie comme ce fut le cas au concours 2020-2021.

Il vous est demandé de **séparer les différents chapitres** afin d'en faciliter la correction.

Force et honneur !

# Table des matières

<b>1</b>	<b>La Chimie Click : étude et applications de la réaction de Huisgen (tiré de X-ENS, sujet 2012, II<sup>e</sup> problème)</b>	<b>2</b>
1.1	Étude du mécanisme . . . . .	2
1.2	Étude de la réaction . . . . .	3
1.3	Synthèse par « Chimie Click » . . . . .	4
1.3.1	Synthèse stéréosélective du composé <b>4a</b> . . . . .	4
1.3.2	Synthèse du composé <b>7</b> . . . . .	4
1.4	Utilisations de diazides . . . . .	5
1.4.1	Synthèse de polymère par « Chimie Click » . . . . .	5
1.4.2	Synthèse de macrocycles par « Chimie Click » . . . . .	5
<b>2</b>	<b>Synthèse de l'aspergillide A (tiré de l'Agrégation - sujet A 2021)</b>	<b>7</b>
2.1	Synthèse du fragment A à partir de l'acide lévulinique . . . . .	8
2.1.1	Premières étapes de la synthèse du fragment A . . . . .	8
2.1.2	Étude du dédoublement cinétique du mélange racémique de (R)-4 et de (S)-4 . . . . .	8
2.1.3	Fin de la synthèse du fragment A . . . . .	9
2.2	Synthèse du fragment B à partir du HMF . . . . .	10
2.2.1	Début de la synthèse du fragment B . . . . .	10
2.2.2	Obtention du composé <b>9</b> sous forme d'un mélange non racémique . . . . .	11
2.2.3	Obtention du cycle pyranique par transposition d'Achmatowicz . . . . .	13
2.2.4	Fin de la synthèse du fragment B . . . . .	13
2.3	Assemblage des fragments par couplage de Negishi en phase micellaire . . . . .	15
2.4	Fin de la synthèse de l'aspergillide A . . . . .	16
2.4.1	Étude d'une stratégie de protection/déprotection . . . . .	16
2.4.2	Macrolactonisation de Yamaguchi . . . . .	17

# Chapitre 1

## La Chimie Click : étude et applications de la réaction de Huisgen (tiré de X-ENS, sujet 2012, II<sup>e</sup> problème)

La « Chimie Click » est un concept introduit par K.B. Sharpless en 2001 pour décrire une chimie qui s'applique à synthétiser des produits de manière rapide et efficace en assemblant de petites unités entre elles par des liaisons avec des hétéroatomes (C-X-C). Cette approche est directement inspirée des réactions mises en jeu dans la nature. Pour être considérées comme appartenant à la Chimie Click, les réactions chimiques doivent répondre à plusieurs critères : rendement élevé, utilisation de solvants non toxiques, stéréospécificité, facilité de mise en œuvre, absence d'utilisation de technique de chromatographie.

La « Chimie Click » constitue aujourd'hui un outil innovant et précieux en synthèse organique avec des applications dans divers domaines : chimie pharmaceutique, biologie, chimie supramoléculaire et des polymères, nanotechnologies...

### 1.1 Étude du mécanisme

La réaction de Huisgen consiste en une cycloaddition dipolaire-1,3 impliquant un dipôle-1,3 (espèce chimique possédant un enchaînement de 3 atomes avec une charge positive sur un atome et une charge négative sur un autre, soit 4 électrons  $\pi$  délocalisés sur 3 atomes) et un alcène (cf Fig. 1.1).

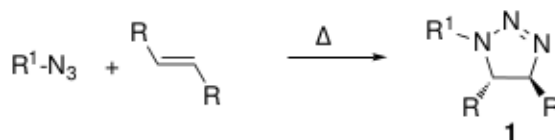


FIGURE 1.1 – Principe de la réaction de Huisgen.

On considère tout d'abord la réaction entre l'azidométhane ( $R_1 = \text{CH}_3$ ) et le propène.

**Q 1** Décrire l'azidométhane ( $\text{CH}_3\text{-N}_3$ ) dans le formalisme de Lewis et donner les formes mésomères principales.

**Q 2** Donner la structure des produits susceptibles d'être formés lors de la réaction entre l'azidométhane et le propène. Quelle relation d'isomérisie existe-t-il entre eux ?

**Q 3** Citer une réaction analogue à la réaction étudiée.

## 1.2 Étude de la réaction

La réaction de Huisgen est une cycloaddition qui peut être considérée sous contrôle cinétique et frontalier. Elle peut donc être modélisée par l'interaction entre les orbitales frontières des deux réactifs mis en jeu. Le diagramme d'orbitales moléculaires du système  $\pi$  du propène est donné ci-après.

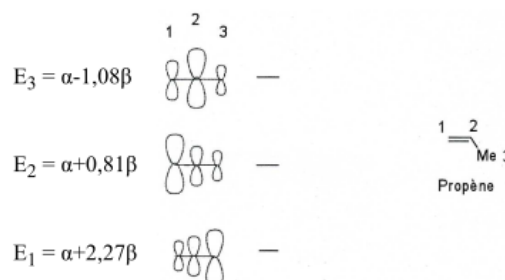


FIGURE 1.2 – Diagramme orbitalaire du propène calculé par une méthode de type Hückel.

**Q 4** Construire le déterminant séculaire associé au système  $\pi$  du propène sachant que le groupement méthyle ( $Me$ ) est considéré comme un hétéroatome apportant 2 électrons ( $\alpha_{Me} = \alpha + 2\beta$  et  $\beta_{CMe} = 0.7\beta$ ).

*N.B. :* Vous poserez proprement toutes les hypothèses employées.

**Q 5** En déduire l'équation qui permet de déterminer l'énergie des orbitales moléculaires  $\pi$  du propène. Vous n'en chercherez pas les solutions.

**Q 6** Compléter le diagramme d'orbitales moléculaires en indiquant le signe des fonctions d'onde et le remplissage électronique.

**Q 7** Rappeler l'approximation des orbitales frontières et les identifier dans le cas du propène.

On considère maintenant des réactions de Huisgen impliquant l'azidobenzène. On donne les énergies et les coefficients normalisés des orbitales Hautes Occupées (HO) et Basses Vacantes (BV) de l'azidobenzène, du méthoxyéthène, du propénoate de méthyle.

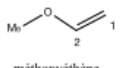
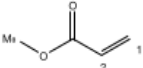
Molécule	Ph-N <sub>3</sub> Azidobenzène		Molécules	 méthoxyéthène		Molécules	 propénoate de méthyle	
	HO	BV		HO	BV		HO	BV
Energie (eV)	-11,1	3,1	Energie (eV)	-13,6	5,5	Energie (eV)	-13,9	2,7
N(1) N terminal	0,42	-0,50	C(1)	0,58	-0,68	C(1)	0,33	0,61
N(2)	0	0,53	C(2)	0,37	0,72	C(2)	0,26	-0,41
N(3) N lié au phényle	-0,60	-0,17						

FIGURE 1.3 – Tableau 1 & 2

**Q 8** Sachant que les orbitales frontières du propène ont des énergies de  $-13.6$  eV et  $4.9$  eV, indiquer l'interaction principale dans le cas d'une réaction entre le propène et l'azidobenzène.

**Q 9** En justifiant votre réponse, donner la structure du produit formé majoritairement.

**Q 10** Classer les trois alcènes (propène, méthoxyéthène et propénoate de méthyle) par ordre de réactivité croissante vis-à-vis de l'azidobenzène. Au vu de vos connaissances sur les effets électroniques des substituants organiques, interpréter l'ordre réactif. Donner la structure des produits majoritaires formés dans chaque cas en discutant la sélectivité de la réaction.

### 1.3 Synthèse par « Chimie Click »

La synthèse de composés de structures complexes peut être effectuée en peu d'étapes en utilisant des réactions appartenant à la « Chimie Click ».

#### 1.3.1 Synthèse stéréosélective du composé 4a

La première étape de la synthèse consiste en la formation du diépoxyde **4** à partir du cyclohexa-1,4-diène (cf Fig. 1.4). Ce dernier, traité par un excès de dibrome dans l'eau, conduit à deux isomères de constitution **3a** et **3b**, transformés respectivement en **4a** et **4b** par action de la soude.

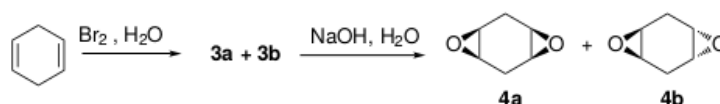


FIGURE 1.4 – Formation de **4a**.

**Q 11** Sans tenir compte de la stéréochimie, donner les structures possibles pour **3a** et **3b** sachant que ces deux composés présentent un signal d'absorption infra-rouge (IR) large à  $3300\text{ cm}^{-1}$ , et préciser la relation d'isomérisie qui existe entre eux. Aucune attribution de l'une ou l'autre des structures à **3a** ou **3b** n'est demandée.

**Q 12** En tenant compte de la stéréochimie de la réaction, représenter la structure des deux ions pontés intermédiaires conduisant à **3a** et **3b** (les additions sur les doubles liaisons étant supposées simultanées). Préciser la relation de stéréochimie existant entre les 2 ions pontés.

**Q 13** Représenter tous les stéréoisomères de **3a** et **3b** obtenus à la fin de la réaction en utilisant le formalisme de Cram (comme présenté Fig. 1.4), et préciser ceux qui sont chiraux.

**Q 14** Proposer un mécanisme de formation du 2,5-dibromocyclohexane-1,4-diol dont tous les centres stéréogènes ont un descripteur stéréochimique R.

**Q 15** Proposer un mécanisme de formation de **4a** à partir du stéréoisomère précédent. La réaction est-elle stéréosélective, stéréospécifique ? Justifier.

**Q 16** Proposer des conditions réactionnelles permettant d'obtenir les composés **4** en une seule étape à partir du cyclohexa-1,4-diène.

#### 1.3.2 Synthèse du composé 7

Le composé **4a** est ensuite engagé dans la séquence réactionnelle suivante pour aboutir à la formation de **7** (cf Fig. 1.5) :

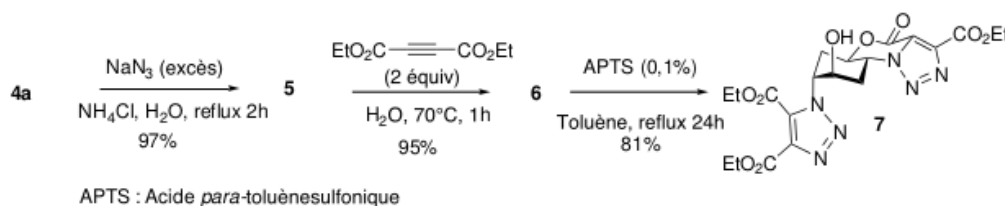


FIGURE 1.5 – Étapes **4a** à **7**.

Le composé **5** est le stéréoisomère du 2,5-diazidocyclohexane-1,4-diol dont tous les descripteurs stéréochimiques sont (R).

**Q 17** Représenter le composé **5** en utilisant le formalisme de Cram (selon Schéma 4).

**Q 18** Proposer un mécanisme pour la formation de **5** à partir de **4a**. Quel autre composé se forme en plus de **5** ?

**Q 19** Représenter le composé **6** en utilisant le formalisme de Cram (selon Fig. 1.5).

**Q 20** La dernière étape consiste en une réaction de cyclisation réalisée en milieu acide. Représenter le conformère de **6** permettant d'expliquer la formation de **7**. S'agit-il du conformère le plus stable ?

**Q 21** Proposer un mécanisme pour la transformation de **6** en **7**, et justifier l'obtention du seul composé **7**.

## 1.4 Utilisations de diazides

### 1.4.1 Synthèse de polymère par « Chimie Click »

En 2011, une équipe chinoise a mis à profit la réaction de Huisgen pour synthétiser un polymère à l'aide de la « Chimie Click ».

Le chlorure d'alcynylmagnésium **8** se comporte comme un chlorure d'alkylmagnésium vis-à-vis d'halogénoalcanes ou d'halogénosilanes. L'action du chlorotriméthylsilane **9** sur l'organomagnésien mixte **8** conduit à la formation du composé **10**. Ce dernier réagit ensuite avec **11** (1 équivalent) par une réaction de Huisgen à température ambiante dans le N, N -diméthylformamide (DMF) en présence de Cu(I) (0.01 équivalent) pour obtenir **12**.

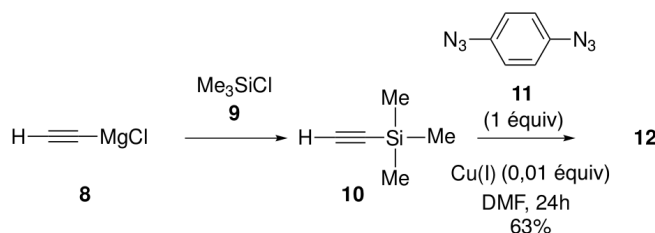


FIGURE 1.6 – Étapes 8 à 12.

**Q 22** Proposer une voie de synthèse de **8** à partir du 1-chlorobutane et d'acétylène (éthyne). On précisera le type de réaction mise en jeu ainsi que les conditions expérimentales pour chacune des étapes.

**Q 23** Le spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 250 MHz) du composé **12** présente un singulet à 0,32 ppm (9H), un doublet à 7,34 ppm (2H,  $J = 9,0$  Hz), un doublet à 7,95 ppm (2H,  $J = 9,0$  Hz) et un singulet à 8,84 ppm ( $^1\text{H}$ ). Proposer une structure pour **12** et interpréter au mieux les signaux RMN.

**Q 24** A quelle condition l'emploi d'un diazide pourrait conduire à la synthèse d'un polymère ?

### 1.4.2 Synthèse de macrocycles par « Chimie Click »

La « Chimie Click » est également très utilisée dans la synthèse de macrocycles tels que les caténanes qui sont des composés à anneaux entrelacés. La première étape consiste en la synthèse de l'anneau **19** à partir de l'ortho-phénanthroline **13** (o-phen) selon la séquence réactionnelle suivante (cf Fig. 1.7) :

**Q 25** Proposer une structure pour le composé **16** et préciser le mécanisme de sa formation. Comment se nomme cette réaction ?

La réaction du 3,5-dibromobenzaldéhyde avec un composé A en milieu acide conduit à la formation d'un composé **B** précurseur de **18** (cf Fig. 1.8).

**Q 26** Le benzaldéhyde ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHO}$ ) traité par un excès de dibrome et de tribromure de fer ( $\text{FeBr}_3$ ) conduit à la formation majoritaire d'un produit monobromé et de traces de produit de polybromation.

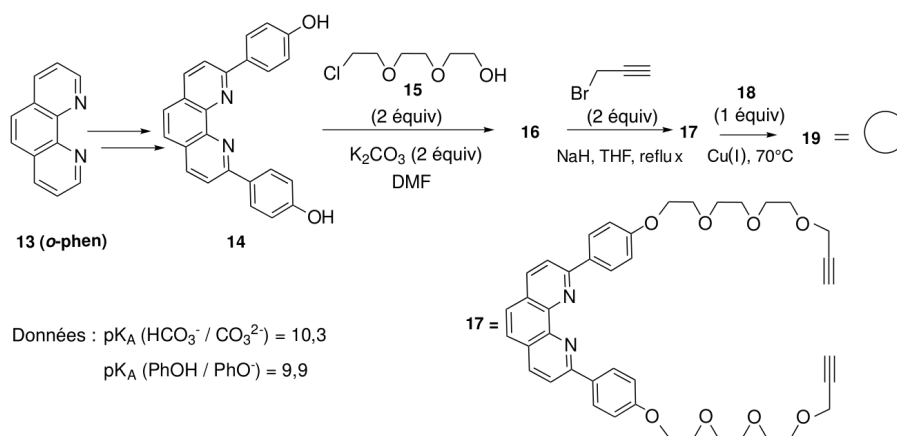


FIGURE 1.7 – Étapes 13 à 19.



FIGURE 1.8 – Formation de 18.

**26.1** Donner la structure du produit monobromé majoritaire ainsi que le mécanisme de sa formation.

**26.2** Justifier la régiosélectivité de la réaction.

**26.3** Expliquer pourquoi, dans ces conditions, il est impossible d'obtenir le 3,5-dibromobenzaldéhyde.

**Q 27** Proposer une structure pour **A** et **B**.

**Q 28** Proposer un mécanisme de formation de **B**. De quel type de réaction s'agit-il ?

**Q 29** Proposer une structure pour **19** (symbolisé par un cercle).

La deuxième étape consiste à entrelacer les anneaux pour former le composé **22**. La réaction à partir de deux anneaux **19** n'étant pas possible, une technique consiste à utiliser un sel de cuivre et à procéder selon la séquence réactionnelle suivante :

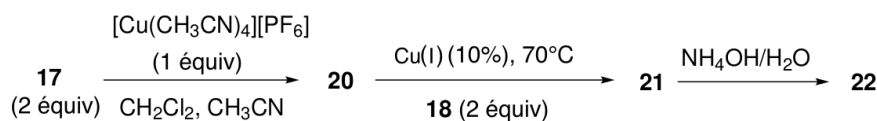


FIGURE 1.9 – Étapes 17 à 22.

**Q 30** Combien de sites coordinants possèdent **13** et **17** ?

**Q 31** Lors de la réaction entre le composé **17** et  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4][\text{PF}_6]$ , il se forme un complexe impliquant seulement les sites de coordination communs à **13** et **17**. Expliquer pourquoi la formation de ce complexe est thermodynamiquement favorisée.

**Q 32** Proposer une structure spatiale de **20**. Ce complexe est-il chiral ? Justifier votre réponse.

**Q 33** Quel est l'intérêt de la dernière étape (**21** → **22**) ? Proposer d'autres réactifs permettant de réaliser cette étape.

**Q 34** En considérant que **19** peut être symbolisé par un cercle, proposer une représentation schématisée du caténane **22** résultant de cette séquence.



## Chapitre 2

# Synthèse de l'aspergillide A (tiré de l'Agrégation - sujet A 2021)

Ce sujet propose l'étude de la synthèse organique totale d'une molécule complexe, l'aspergillide A, pour laquelle l'intégralité de la chaîne carbonée a été obtenue à partir de différentes « molécules plateformes » issues de la biomasse. La déconnexion rétrosynthétique de l'aspergillide A est représentée sur la Fig. 2.1. Les « molécules plateformes » utilisées pour sa synthèse sont l'acide lévulinique, le 5-hydroxyméthylfurfural (HMF) et l'éthanol. Dans un premier temps, l'obtention de ces trois « molécules plateformes » est abordée avant d'étudier la synthèse de l'aspergillide A.

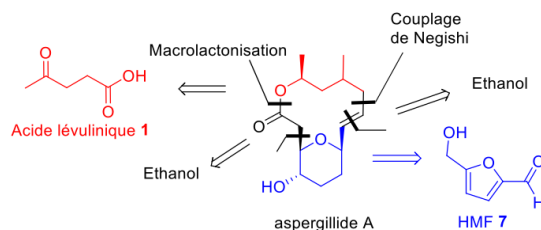


FIGURE 2.1 – Déconnexion rétrosynthétique de l'aspergillide A à partir des « molécules plateformes »

La synthèse de l'aspergillide A, produit naturel possédant une activité biologique très prometteuse, a été réalisée de sorte que tous les atomes de carbone présents proviennent de « molécules plateformes » issues de la biomasse tels que l'éthanol, l'acide lévulinique et le 5-hydroxyméthylfurfural (HMF) (Fig. 2.1). Ce type de synthèse utilisant l'ensemble des « molécules plateformes » issues de la biomasse à la place des réactifs chimiques provenant des ressources fossiles connaît un développement important. Tout cela dans un esprit de durabilité mais aussi d'économie potentielle.

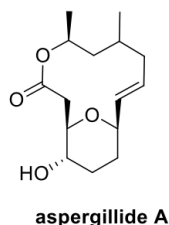


FIGURE 2.2 – Structure de l'aspergillide A

L'aspergillide A (Fig. 2.2) est un macrolide cytotoxique produit par le champignon marin *Aspergillus ostianus*. Cette molécule a été isolée en 2008 par le groupe de Kusumi. Ce composé présente une activité cytotoxique puissante contre les cellules de leucémie lymphoïdes de souris (L1210) avec une valeur de  $LD_{50}$  de seulement  $2.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

De plus, les architectures moléculaires uniques des aspergillides ont attiré une attention particulière de la part de la communauté de la chimie de synthèse car ce sont les premiers exemples de structure

macrocyclique à 14 atomes incorporant une unité tétrahydro ou dihydropyrane sous une forme qui n'est pas un hémiacétal.

Les déconnexions rétrosynthétiques utilisées par l'équipe de Loh en 2015 sont représentées sur la Fig. 2.1. Elles montrent comment les trois « molécules plateformes » sont utilisées dans cette synthèse. La synthèse des deux fragments principaux sera étudiée avant d'étudier comment ces deux synthons ont été assemblés.

## 2.1 Synthèse du fragment A à partir de l'acide lévulinique

### 2.1.1 Premières étapes de la synthèse du fragment A

L'acide lévulinique **1** est tout d'abord transformé en un diol **2** représenté sur la Fig. 2.3 sous forme d'un mélange racémique avec un rendement de 88 %. Le composé **2** est ensuite soumis à un dédoublement cinétique enzymatique avec une lipase (Novozyme® 435) en présence d'acétate de vinyle, à température ambiante pendant 4 heures. Dans ces conditions, le taux de conversion  $\tau$  est de 57 %. Le mélange brut des produits **3** et **4** obtenus est directement repris dans le dichlorométhane puis de l'imidazole et du chlorure de tert-butyldiphénylsilane TBDPSCl sont ajoutés. Le mélange obtenu est agité pendant deux heures avant traitement et purification pour donner un éther silylé **5** avec un rendement de 40 % sur les deux étapes (ee > 99 %).

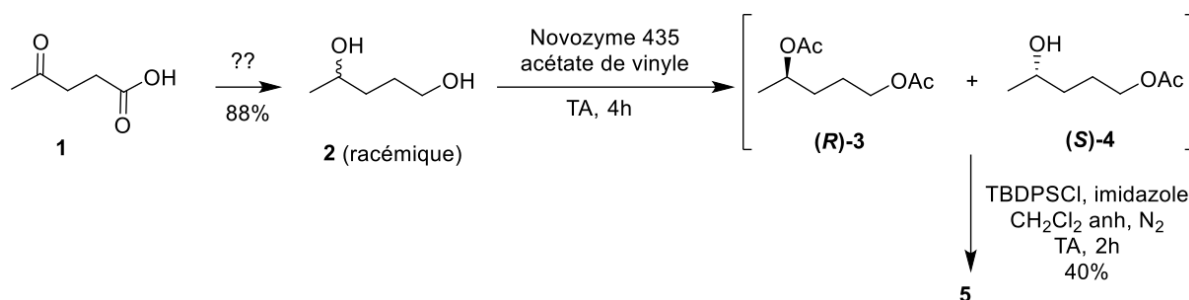


FIGURE 2.3 – Début de la synthèse du **fragment A** racémique à partir de l'acide lévulinique **1**

**Q 35** Proposer un réactif et des conditions opératoires pour transformer l'acide lévulinique **1** en composé **2**.

**Q 36** Expliquer, en quelques lignes, le principe d'un dédoublement cinétique de mélange racémique. Indiquer la valeur du rendement maximum et citer un inconvénient de ce procédé.

**Q 37** Donner la structure du composé **5**. Préciser le(s) rôle(s) de l'imidazole dans cette étape. Donner l'équation de la réaction modélisant cette transformation. Indiquer l'objectif de la formation du composé **5** à partir du composé **4** dans la suite de la synthèse.

**Q 38** Après avoir défini la notion d'excès énantiomérique ee, citer deux techniques expérimentales permettant de déterminer cette valeur et décrire comment chaque technique permet d'obtenir la valeur de l'excès énantiomérique.

### 2.1.2 Étude du dédoublement cinétique du mélange racémique de (R)-4 et de (S)-4

Le composé **2** (mélange racémique) est d'abord transformé en un mélange racémique de monoesters (R)-4 et (S)-4 avec de l'acétate de vinyle. Le dédoublement cinétique intervient lors de l'acétylation de l'alcool secondaire des mono-esters énantiomères. On suppose que les deux voies de transformation de la Fig. 2.4 sont des réactions de pseudo ordre 1 par rapport aux mono-esters et de constantes de vitesse apparentes respectivement notées  $k_R$  et  $k_S$ .

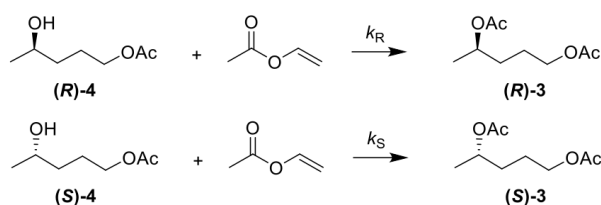


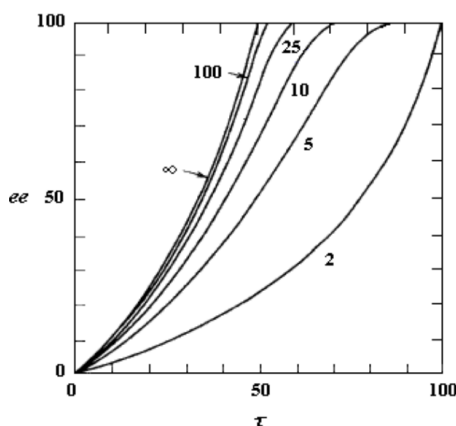
FIGURE 2.4 – Dédoublage cinétique

On note  $\tau$  le taux de conversion du mélange racémique de mono-esters (R)-4 et (S)-4. L'efficacité du dédoublement cinétique est évaluée par l'excès énantiomérique  $ee$  du substrat (mélange de (R)-4 et (S)-4) résiduel. Cette valeur est reliée à  $\tau$  et au facteur de sélectivité défini par  $s = k_R/k_S$ .

**Q 39** Exprimer le facteur de sélectivité  $s$  en fonction des concentrations en (S)-4 et (R)-4 notées respectivement  $[(S) - 4]$  et  $[(R) - 4]$  et en fonction des concentrations initiales  $[(S) - 4]_0$  et  $[(R) - 4]_0$ .

**Q 40** Exprimer alors la sélectivité  $s$  en fonction du taux de conversion  $\tau$  et de l'excès énantiomérique  $ee$  du substrat résiduel.

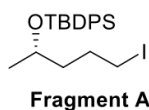
La Fig. 2.5 montre l'évolution de l'excès énantiomérique du substrat résiduel en fonction du taux de conversion  $\tau$ , pour des valeurs du facteur de sélectivité  $s$  différentes.

FIGURE 2.5 – Évolution de l'excès énantiomérique  $ee$  du substrat en fonction du taux de conversion  $\tau$  pour différentes valeurs du facteur de sélectivité  $s$ 

**Q 41** À l'aide des résultats expérimentaux évaluer le facteur de sélectivité pour le dédoublement cinétique étudié et en déduire la valeur de la différence d'enthalpie libre d'activation entre les deux réactions présentées sur la Fig. 2.4. Commenter la valeur obtenue.

### 2.1.3 Fin de la synthèse du fragment A

Le composé **5** est traité par du carbonate de potassium dans un mélange hydroalcoolique (eau-méthanol). Le composé **6** de formule brute  $C_{21}H_{30}O_2Si$  est obtenu avec un rendement de 96 %. Le composé **6** est ensuite traité par 2.0 équivalents de triphénylphosphine, 4.0 équivalents d'imidazole et 2.2 équivalents de diiode dans un mélange THF :acétonitrile (6 :5) à température ambiante pendant 3 heures pour conduire, avec un rendement de 98 %, au **fragment A**, représenté sur la Fig. 2.6.

FIGURE 2.6 – Structure du **fragment A**

**Q 42** Donner la structure du composé **6**, ainsi que le nom courant et le mécanisme de la réaction de formation du composé **6** à partir du composé **5**.

**Q 43** Sachant qu'il se forme intermédiairement de l'oxyde de triphénylphosphine, donner le mécanisme permettant d'obtenir le fragment A à partir du composé **6** et préciser les rôles respectifs de l'imidazole et du diiode. Préciser l'espèce qui est réduite pour former le **fragment A**. Justifier. Donner le nom de cette réaction.

**Q 44** Proposer deux autres méthodes permettant de transformer le composé **6** en **fragment A**. Expliquer le choix des conditions utilisées dans cette synthèse.

**Q 45** Déterminer la valeur du rendement d'obtention du **fragment A** à partir de l'acide lévulinique **1**.

## 2.2 Synthèse du fragment B à partir du HMF

### 2.2.1 Début de la synthèse du fragment B

La première étape de la synthèse de ce fragment consiste à protéger l'alcool primaire du HMF **7** sous forme d'éther-oxyde benzylique pour obtenir le composé **8** (Fig. 2.7).

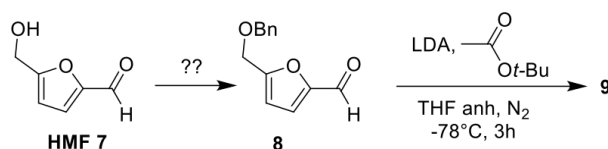


FIGURE 2.7 – Début de la synthèse du **fragment B**

**Q 46** Proposer un ensemble de réactifs permettant de réaliser cette première étape de la transformation du HMF **7** en composé **8**.

De l'acétate de tert-butyle (1.5 éq) dans le THF anhydre (20 mL) est ajouté lentement à une solution de diisopropylamidure de lithium (LDA) (1.5 éq) dans le THF anhydre à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis le mélange est agité pendant 30 minutes. Le composé **8** (1.0 éq) préalablement dissous dans le THF anhydre (45 mL) est alors ajouté au goutte-à-goutte toujours à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Le mélange est agité pendant encore 3 heures à cette même température. Après traitement, le composé **9**, de formule brute  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$  est obtenu sous forme d'un mélange racémique de deux énantiomères notés **9a** et **9b**.

On donne les signaux des spectres de RMN du proton et du carbone  $^{13}$  ainsi que les principales bandes du spectre infrarouge du mélange des deux énantiomères **9a** et **9b**.

- RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.35-7.30 (m; 5H); 6.27 (d;  $J = 3.2$  Hz; 1H); 6.23 (d;  $J = 3.1$  Hz; 1H); 5.10-5.04 (m; 1H); 4.54 (s; 2H); 4.45 (s; 2H); 3.38 (d;  $J = 5.0$  Hz; 1H); 2.82 (dd;  $J = 16.5$  Hz; 7.6 Hz; 1H); 2.75 (dd;  $J = 16.4$  Hz; 4.8 Hz; 1H); 1.46 (s; 9H); s = singulet; d = doublet; dd = doublet de doublets; m = multiplet;
- RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 171.5; 155.4; 151.2; 138.0; 128.5; 128.0; 127.9; 110.3; 107.0; 81.8; 72.1; 64.6; 64.1; 40.9; 28.2;
- IR (pur; NaCl;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3443; 3060; 2980; 2930; 1726; 1454; 1151.

**Q 47** L'acétate de tert-butyle peut être obtenu à partir du bioéthanol. Décrire les réactifs et les conditions opératoires permettant une synthèse efficace de l'acétate de tert-butyle à partir d'éthanol et de tertibutanol. Les mécanismes ne sont pas demandés.

**Q 48** Comment obtient-on couramment une température de  $-78^{\circ}\text{C}$  au laboratoire? Comment prépare-t-on usuellement le diisopropylamidure de lithium (LDA)?

**Q 49** Donner le mécanisme de la transformation du composé **8** en composé **9** et la structure du composé **9** obtenu (sans tenir compte de la stéréochimie).

**Q 50** Attribuer, le plus précisément possible, l'ensemble des signaux des spectres de RMN  $^1\text{H}$  et IR du composé **9**.

**Q 51** Justifier le nombre de signaux observés au-delà de 100 ppm sur le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **9** et attribuer l'ensemble de ces signaux le plus précisément possible.

### 2.2.2 Obtention du composé **9** sous forme d'un mélange non racémique

Plusieurs conditions ont été testées pour obtenir le composé **9** sous forme d'un mélange non racémique directement à partir du composé **8**. L'échec de toutes ces tentatives a conduit à adopter la stratégie suivante : le mélange racémique des composés **9a** et **9b** est mis à réagir avec le dioxyde de manganèse pour conduire au composé **10** de formule brute  $C_{19}H_{22}O_5$  avec un rendement de 86 %.

Ce composé est présent sous forme d'un mélange céto-énolique dans des proportions 93 :7 (Fig. 2.8).

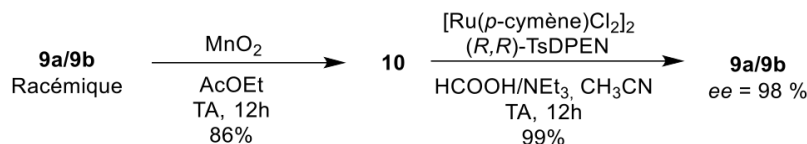


FIGURE 2.8 – Stratégie utilisée pour obtenir le composé **9** non racémique

**Q 52** Proposer une méthode qui aurait pu permettre d'obtenir le composé **9** sous forme d'un mélange non racémique à partir du composé **8**. On précisera les réactifs à utiliser.

**Q 53** Représenter le composé **10** sous sa forme tautomérique la plus stable et justifier la présence non négligeable de la forme énolique dans ce cas. Justifier le choix du dioxyde de manganèse pour obtenir le composé **10**.

Le composé **10** subit alors un transfert d'hydrogène asymétrique de Noyori pour conduire au composé **9** sous forme d'un mélange non racémique (Fig. 2.8). Cette réaction est étudiée dans la partie suivante. Les transferts d'hydrogène sont des méthodes douces de réduction des cétones (ou d'imines) dans lesquelles le catalyseur sélectif du substrat transfère de l'hydrogène entre le substrat et un donneur (Fig. 2.9).

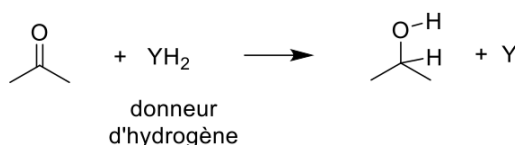


FIGURE 2.9 – Principe du transfert d'hydrogène sur une cétone

Dans la réaction de réduction par transfert d'hydrogène, la formation de l'hydrure ne s'effectue plus par insertion d'une molécule de dihydrogène  $H_2$  mais par celle d'un donneur (propan-2-ol ou acide formique, sous forme d'azéotrope avec la triéthylamine). Noyori a développé des complexes chiraux énantiopurs qui se révélèrent très efficaces pour le transfert d'hydrogène sur des cétones conjuguées avec des systèmes aromatiques pour donner l'alcool correspondant avec une grande pureté énantiomérique. Ces travaux lui ont valu l'attribution du prix Nobel de chimie en 2001.

Cette synthèse débute par la préparation du catalyseur **C1** :

On mélange le complexe dimère dichloro(p-cymène)ruthénium(II) commercial (263 mg, 0.43 mmol, 2.5 mol %), la (1R,2R)-N-p-tosyl-1,2-diphényléthylènediamine (R,R)-TsDPEN (376 mg, 1.03 mmol, 6 mol %) et MeCN (34 mL) avant d'ajouter de la triéthylamine (356  $\mu$ L, 260 mg, 2.57 mmol, 15 mol %).

Le mélange est laissé sous agitation pendant 1 heure à température ambiante. Le complexe **C1** de couleur orange foncé est obtenu.

Un mélange d'acide méthanoïque et de triéthylamine en proportions 5 : 2 v/v (8.6 mL) est ajouté au complexe **C1** puis le mélange obtenu est ajouté au composé **10** (5.66 g, 17.2 mmol, 1.0 éq) avant d'être laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange est alors concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle = 4/1) pour conduire au composé **9** sous forme d'une huile jaune pâle (5.66 g, 17.0 mmol, 99%, ee = 98%, le composé **9a** avec le centre stéréogène de configuration (R) est majoritaire).

**Q 54** Fournir une représentation spatiale du stéréoisomère majoritaire **9a** formé lors de cette réaction.

**Q 55** Représenter la structure du complexe dimère dichloro(*p*-cymène)ruthénium(II) commercial  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})\text{Ru}(\mu^2\text{-Cl})\text{Cl}]_2$  comportant des ligands chlorure pontant (le *p*-cymène est le nom courant du 4-isopropyltoluène).

**Q 56** Le propan-2-ol a longtemps été utilisé comme source d'hydrogène pour cette réaction. Il est maintenant largement remplacé par l'acide formique. Quel avantage, par rapport à la réaction, présente l'utilisation de l'acide formique par rapport au propan-2-ol ?

**Q 57** On utilise un mélange  $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$  5/2 v/v qui correspond à un mélange azéotrope négatif. Dessiner l'allure du diagramme binaire isobare liquide-vapeur  $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$  et expliquer quels intérêts peuvent présenter l'utilisation de cette composition du mélange  $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$  dans le cadre de la synthèse du catalyseur. Les détails expérimentaux et les analyses théoriques ont révélé que le transfert d'hydrogène s'effectue par le mécanisme suivant (Fig. 2.10) :

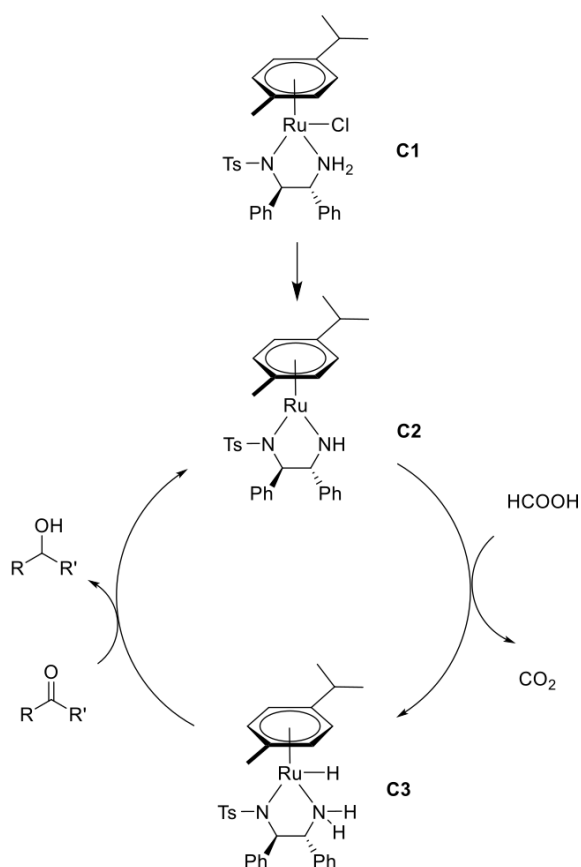


FIGURE 2.10 – Cycle catalytique du transfert d'hydrogène catalysé par le complexe  $[(p\text{-cymène})\text{Ru}((1R,2R)\text{-Ts-NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2)\text{Cl}]$

**Q 58** Calculer le nombre d'électrons et le nombre d'oxydation du ruthénium dans chacun des complexes **C1** à **C3**.

**Q 59** Comment passer du précurseur de catalyseur, le complexe **C1**, au catalyseur **C2** ?

**Q 60** Dans cette hydrogénation, le transfert d'ions hydruure procède via l'extérieur de la première sphère de coordination, le métal et le ligand participant coopérativement au processus de formation et de rupture de liaisons. Le mécanisme bifonctionnel métal-ligand, décrit par Noyori, permet le transfert de l'ion hydruure de  $\text{Ru-H}$  et du proton de  $\text{N-H}$  sur la liaison  $\text{C=O}$  de la cétone simultanément via un état de transition (complexe activé) péricyclique à six chaînons.

Représenter la structure du complexe activé. Justifier.

**Q 61** Longtemps les chimistes ont pensé que le transfert d'ions hydruure s'effectuait via un mécanisme plus usuel sur la cétone avec formation d'une espèce chimique ruthénium-alkoxy. Proposer une structure pour cette espèce. Quel type de réaction élémentaire permet sa formation ?

### 2.2.3 Obtention du cycle pyranique par transposition d'Achmatowicz

#### Étude des produits obtenus

À partir du composé **9** énantiomériquement enrichi, une transposition d'Achmatowicz a été effectuée en utilisant l'acide méta-chloroperoxybenzoïque (mCPBA) pour conduire à l'hémiacétal **11** avec un rapport diastéréoisomérique de 91 : 9. L'isomère majoritaire est celui qui possède le groupe OH en position axiale (Fig. 2.11).

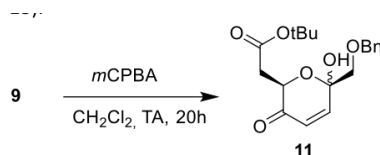


FIGURE 2.11 – Transposition d'Achmatowicz sur le substrat **9**

**Q 62** Citer l'effet responsable du placement du groupe OH en position axiale sur ce type d'hémiacétal tétrahydropyranique et expliquer les interactions mises en jeu.

**Q 63** Par quelle expérience de RMN peut-on connaître les configurations relatives des centres stéréogènes ? Expliquer succinctement.

#### Étude du mécanisme de la transposition d'Achmatowicz

Le mécanisme de la transposition d'Achmatowicz est ici étudié sur une molécule modèle **24** (Fig. 2.12) :

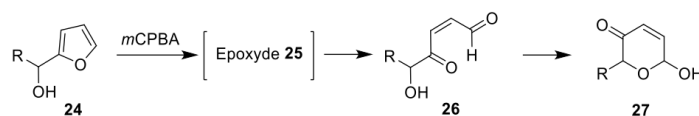


FIGURE 2.12 – Étapes du mécanisme de la transposition d'Achmatowicz

La première étape du mécanisme de la transposition d'Achmatowicz débute par la monoépoxydation du cycle furanique pour conduire à un époxyalcool **25** intermédiaire. Ce composé bicyclique s'ouvre pour conduire au céto-aldéhyde **26**. Ce passage est catalysé par l'acide métachlorobenzoïque formé lors de la première étape. Enfin, après activation de l'aldéhyde, la cyclisation conduit à la pyranone **27**.

**Q 64** Représenter la structure de l'époxyde **25** intermédiairement formé en justifiant la régiosélectivité de cette réaction.

**Q 65** Proposer un premier mécanisme pour la formation du céto-aldéhyde **26** à partir de l'époxyalcool **25**, puis un second mécanisme pour l'obtention de la pyranone **27** à partir du composé **26**.

### 2.2.4 Fin de la synthèse du fragment B

Le produit brut **11** obtenu à l'issue de la transposition d'Achmatowicz peut être réduit par le triéthylsilane pour donner le composé **12** (avec un rendement, non optimisé, de 61 % sur deux étapes à partir du composé **9**) (Fig. 2.13).

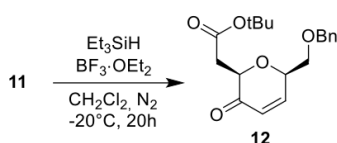


FIGURE 2.13 – Réduction du composé **11** par le triéthylsilane

Une optimisation des conditions réactionnelles, par contrôle de la température et divers excès de réactifs, a permis d'obtenir le cycle tétrahydropyranique avec la stéréochimie désirée. Dans ces conditions, la transposition d'Achmatowicz suivie d'une triple réduction a permis d'obtenir les pyranes **13** et **14** avec un rendement de 75 % sur les deux précédentes étapes à partir du composé **9** (Fig. 2.14).

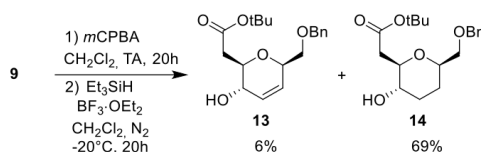


FIGURE 2.14 – Transposition d'Achmatowicz suivie d'une triple réduction

**Q 66** Comparer la réactivité des fonctions réductibles du composé **11**, compte tenu des résultats expérimentaux.

**Q 67** Représenter le composé **14** dans sa conformation la plus stable. On s'intéresse à la stéréochimie de la réduction de Kishi : **12** → **13**

**Q 68** Proposer une explication pour l'obtention de la stéréochimie du centre stéréogène formé lors de la réduction de la cétone **12** en alcool **13**. On pourra s'appuyer sur l'équilibre conformationnel entre les deux demi-chaînes d'une cyclohexanone  $\alpha,\beta$ -insaturée (Fig. 2.15).



FIGURE 2.15 – Équilibre conformationnel entre deux formes demi-chaînes

Les composés **13** et **14** du mélange réactionnel sont protégés sous forme d'éthers de tertbutyldiméthylsilyle pour donner un mélange inséparable des composés **15** et **16**. L'hydrogénation de la double liaison et la déprotection de l'éther-oxyde benzylique permet d'obtenir le composé unique **17** avec un rendement de 96 % (Fig. 2.16).

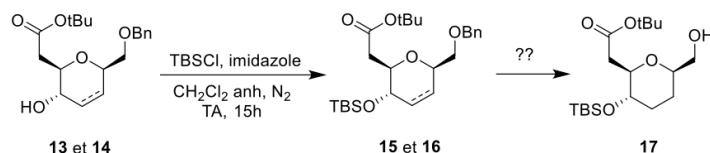


FIGURE 2.16 – Obtention de l'intermédiaire **17** à partir du mélange de **13** et **14** (les pointillés indiquent la présence d'une double liaison uniquement pour les composés **13** et **15**)

**Q 69** Proposer une méthode (réactifs, conditions opératoires) sélective de déprotection de l'étheroxyde benzylique particulièrement bien adaptée à la situation.

L'alcool **17** est traité par un mélange de chlorure d'oxalyle (1.5 éq) et de diméthylsulfoxyde (3.0 éq) dans le dichlorométhane à  $-78^\circ\text{C}$ ; on additionne ensuite de la triéthylamine (6.0 éq). Après extraction et purification le composé **18** est obtenu (Fig. 2.17).



FIGURE 2.17 – Fin de la synthèse du fragment B



**Q 70** Représenter la structure du composé **18** et le mécanisme de sa formation à partir du composé **17**. Donner le nom de cette réaction.

L'iodo-oléfination de Takai appliquée au composé **18** permet d'obtenir le **fragment B** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères E / Z (81 % / 19 %) séparables. Après séparation par chromatographie sur colonne de silice, le produit majoritaire est isolé et sa configuration confirmée par analyse cristallographique aux rayons X sur un monocristal du produit (Fig. 2.18).

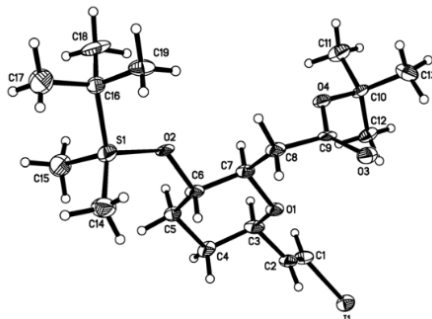


FIGURE 2.18 – Représentation ORTEPa du fragment **B4**

**Q 71** Après avoir explicité ce qu'est un monocristal, citer quelques propriétés physiques et chimiques d'un tel cristal. Donner un exemple concret de monocristal fabriqué industriellement.

**Q 72** Quelle donnée spectroscopique a-t-elle permis d'identifier le diastéréoisomère E par rapport au Z ? Préciser.

L'ORTEP (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot) est un mode de représentation des structures moléculaires telles qu'elles ont été déterminées par diffraction de rayon X.

## 2.3 Assemblage des fragments par couplage de Negishi en phase micellaire

Les deux fragments **A** et **B** formés sont associés par couplage de Negishi en phase micellaire en utilisant un surfactant approprié dont la structure est représentée sur la Fig. 2.20. Ces conditions opératoires pour réaliser la réaction de Negishi offre plusieurs avantages comme, par exemple, l'utilisation de l'eau comme solvant de réaction. Par ailleurs, elle ne nécessite pas de préparer l'organozincique en amont. Après optimisation, les deux fragments **A** et **B** sont couplés pour obtenir le composé **19** avec un rendement de 69 % et une excellente sélectivité E/Z de plus de 95/5 (Fig. 2.19).

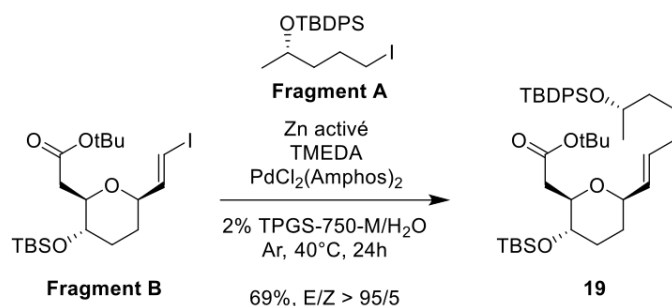


FIGURE 2.19 – Couplage de Negishi en phase micellaire

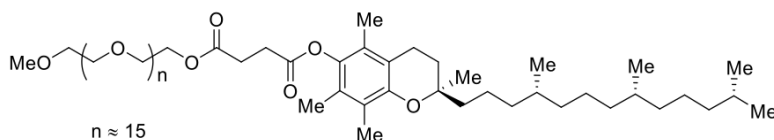


FIGURE 2.20 – Structure du surfactant TPGS-750-M utilisé pour le couplage de Negishi

Les micelles se forment à partir d'une certaine concentration en tensioactif appelée concentration micellaire critique (CMC), généralement comprise entre  $10^{-5}$  et  $10^{-2}$  mol L<sup>-1</sup>. Cette valeur de la CMC dépend essentiellement de la longueur de la chaîne hydrocarbonée, du degré d'insaturation et de ramification du tensio-actif.

**Q 73** Représenter un exemple de structure de micelle dans l'eau et citer quelques applications industrielles de réactions en phase micellaire.

**Q 74** Les interactions hydrophobes sont à l'origine de la formation des micelles. Expliquer la nature des interactions hydrophobes et pourquoi elles sont favorables à la formation de micelles dans l'eau.

**Q 75** Expliquer pourquoi le surfactant TPGS-750-M, représenté sur la Fig. 2.20, forme très aisément des micelles.

**Q 76** Représenter graphiquement l'allure de l'évolution de la concentration en tensioactif libre, en fonction de la concentration totale en tensioactif.

**Q 77** Expliquer, en justifiant précisément, comment varie la CMC en fonction respectivement de la longueur de la chaîne hydrocarbonée, du degré d'insaturation et de ramification de la chaîne du tensio-actif.

**Q 78** Citer une méthode permettant de déterminer la valeur de la CMC dans le cas du surfactant TPGS750-M. Expliquer succinctement le principe de cette méthode.

**Q 79** Expliquer comment une réaction peut être catalysée en milieu micellaire.

**Q 80** Sachant qu'un réactif organozincique se forme in situ à partir du **fragment A**, proposer un mécanisme pour le couplage de Negishi et justifier l'intérêt d'utiliser du *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) lors de cette réaction.

## 2.4 Fin de la synthèse de l'aspergillide A

### 2.4.1 Étude d'une stratégie de protection/déprotection

Le groupe éther de triméthylsilyl du composé **19** est ensuite clivé par utilisation du fluorure de tétran-butylammonium (TBAF) avant de reprotéger l'alcool **20** obtenu en éther de méthoxyméthyle (MOM) pour conduire au composé **21** avec un rendement de 83 % sur deux étapes. Le composé **21** est ensuite hydrolysé dans des conditions basiques pour conduire à l'hydroxyacide **22** (Fig. 2.21).

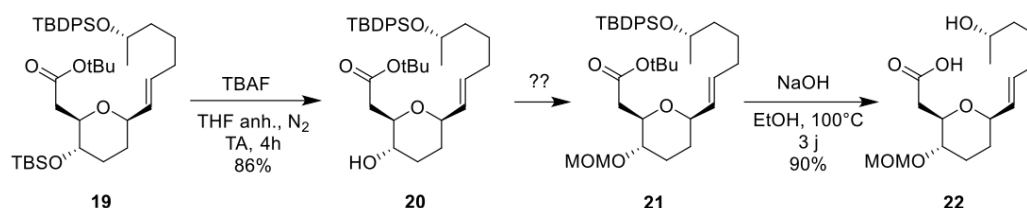


FIGURE 2.21 – Enchaînement de réactions de déprotection et de reprotection à partir du composé **19**

**Q 81** Justifier l'utilisation du TBAF pour la déprotection du composé **19** et proposer une justification sur la différence de réactivité entre les deux éthers silylés du composé **19**.

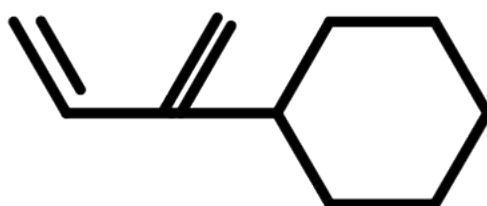
**Q 82** Proposer un ensemble de réactifs pour former l'éther de méthoxyméthyle lors du passage du composé **20** au composé **21**. Indiquer le groupe caractéristique créé lors de cette réaction.

**Q 83** Expliquer l'intérêt de la séquence de déprotection/reprotection au niveau de l'alcool du cycle tétrahydropyranique (passage du composé **19** au composé **21**).



END (Oui! Oui!! Oui!!! Que d'émotions ...)

I'm diene!



After Organic  
Exam

Bon week-end à tous et à bientôt pour plus de chimie !

# Annexe

## Signification des abréviations rencontrées en synthèse organique :

Ac : acétyl

Bn : benzyle

*t*-Bu : *tert*-butyle

*m*CPBA : acide *mé*ta-chloroperoxybenzoïque

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

Et : éthyle

LDA : diisopropylamidure de lithium

Me : méthyle

MOM : méthoxyméthyle

Ph : phényle

TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium

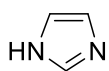
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyl

TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyl

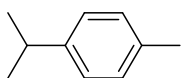
TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

Ts : tosyl ou *para*-toluènesulfonyl

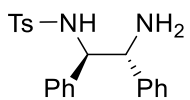
## Structure de quelques molécules rencontrées dans le sujet :



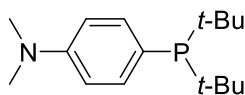
imidazole



*p*-cymène

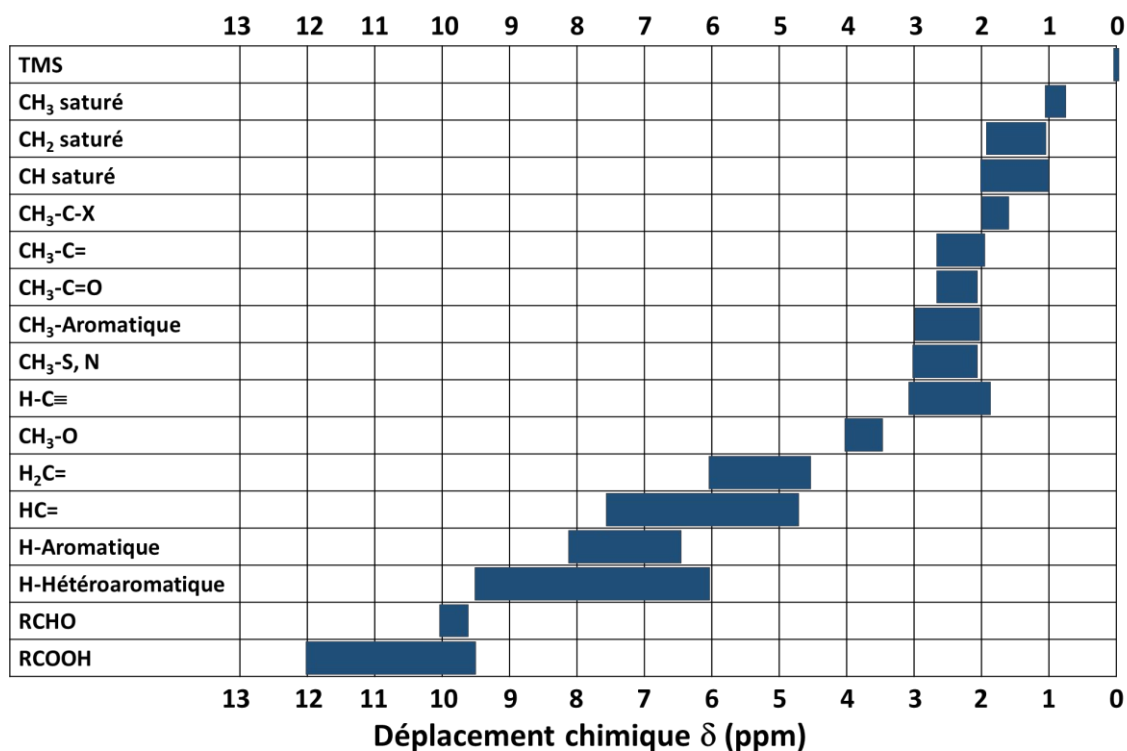


(*R,R*)-TsDPEN



amphos

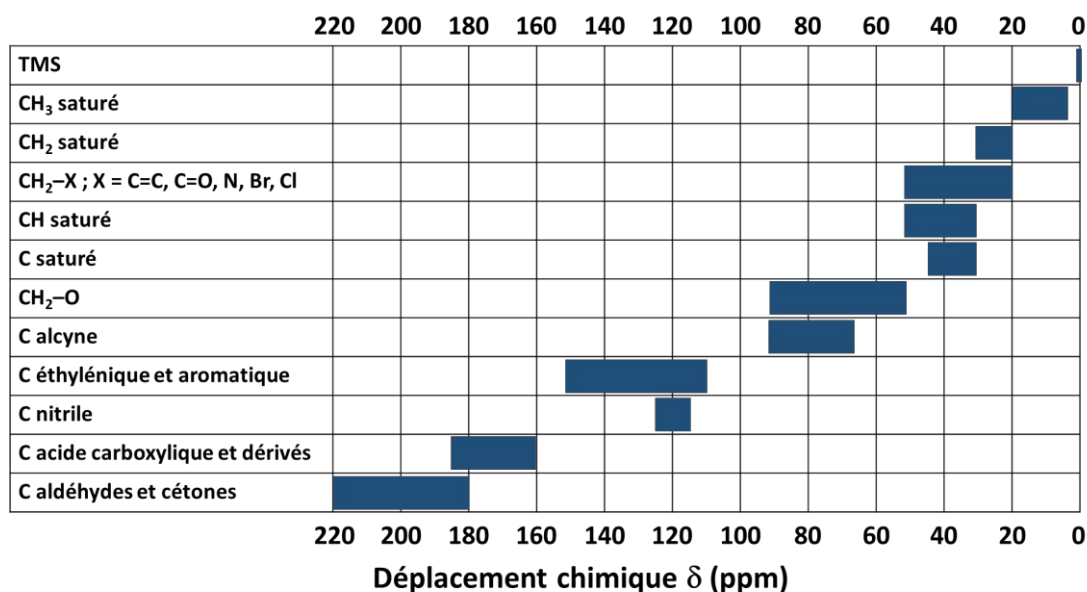
## Table de quelques déplacements chimiques en RMN $^1\text{H}$ :



## Constantes de couplage proton-proton en RMN $^1\text{H}$ :

Protons couplés							
$J$ / Hz	6 - 8	8 - 12	13 - 18	0 - 3	1 - 3	3 - 11	2 - 4

## Table de quelques déplacements chimiques en RMN $^{13}\text{C}$ :



# TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

<http://www.ktf-split.hr/periodni/fr/>

<

Copyright © 1998-2002 EniG. (eni@kit-spil.hr)

(1) Pure Appl. Chem., **73**, No. 4, 667-683 (2001)

La masse atomique relative est donnée avec cinq chiffres significatifs. Pour les éléments qui n'ont pas de nucléides stables, la valeur entre parenthèses indique le nombre de masse de l'isotope de l'élément ayant la durée de vie la plus grande.

Toutefois, pour les trois éléments Th, Pa et U qui ont une composition isotopique terrestre connue, une masse atomique est indiquée.

**Editor: Michel Dittia**

Actinides	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
	(227)	232.04	231.04	238.03	(237)	(244)	(243)	(247)	(247)	(251)	(252)	(257)	(258)	(259)	(262)
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	
ACTINIUM	THORIUM	PROTACTINIUM	URANIUM	NEPTUNIUM	PLUTONIUM	AMERICIUM	CURIUM	BERKELIUM	CALIFORNIUM	EINSTEINIUM	FERMIUM	MENDELEVIUM	NOBELIUM	LAWRENCIUM	