

Devoir Surveillé de Chimie Organique n° 1

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

9 octobre 2020



Before Organic
Exam

Résumé

Ce sujet résulte de la combinaison des parties de chimie organique de trois épreuves du concours X-ENS ou spécifique ENS.

Le sujet aborde des aspects modernes de la chimie organique à un niveau plus accessible que ce que vous auriez au concours de l'agrégation. Le sujet est volontairement long afin que vous puissiez changer de chapitre en cas de trop grande difficulté sur l'un d'entre eux. Chaque chapitre est indépendant.

Plusieurs aspects sont abordés tout au long du sujet : la réactivité des fonctions chimiques les plus classiques, les bases de la réactivité des organométalliques, l'interprétation de la réactivité sous le formalisme de Lewis et sous le formalisme 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 ressortir et être facilement 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).

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

Force et honneur !

Table des matières

1	Utilisation du monoxyde de carbone dans des procédés industriels et en chimie verte (tiré de X-ENS, sujet 2019, Section 4.)	2
1.1	Description du procédé Cativa	2
1.2	Procédé traditionnel de synthèse de l'ibuprofène	3
1.3	Procédé BHC et propriétés pharmaceutiques de l'ibuprofène	5
2	La Chimie Click : étude et applications de la réaction de Huisgen (tiré de X-ENS, sujet 2012, II^e problème)	6
2.1	Étude du mécanisme	6
2.2	Étude de la réaction	7
2.3	Synthèse par « Chimie Click »	8
2.3.1	Synthèse stéréosélective du composé 4a	8
2.3.2	Synthèse du composé 7	8
2.4	Utilisations de diazides	9
2.4.1	Synthèse de polymère par « Chimie Click »	9
2.4.2	Synthèse de macrocycles par « Chimie Click »	9
3	Synthèse totale de l'acide zaragozique A (tiré de ENS, sujet 2020, III^e problème)	12
3.1	Première cible : l'intermédiaire clé 31	12
3.2	Deuxième cible : chaîne latérale aliphatique C1 38	15
3.3	Troisième cible : chaîne latérale ester C ₆ 43	17
3.4	Couplages, réarrangement, finalisation de la synthèse	18

Chapitre 1

Utilisation du monoxyde de carbone dans des procédés industriels et en chimie verte (tiré de X-ENS, sujet 2019, Section 4.)

La carbonylation est l'insertion de CO dans une molécule. La carbonylation d'alcools permet par exemple d'obtenir les acides carboxyliques correspondants sans perte d'atomes. Ainsi, la carbonylation du méthanol catalysée par de l'iridium permet d'obtenir de l'acide éthanoïque, comme dans le procédé Cativa. Cette partie abordera successivement les caractéristiques de ce procédé, puis la synthèse traditionnelle de l'ibuprofène et enfin les améliorations apportées à cette dernière par le procédé Cativa, conduisant à une synthèse plus « verte ».

1.1 Description du procédé Cativa

Le schéma 1.1 présente le cycle catalytique de ce procédé.

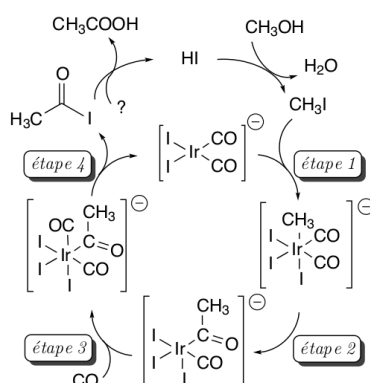


FIGURE 1.1 – Cycle catalytique du procédé Cativa

- Q 1** Donner la nature de chacune des 4 étapes représentées sur le schéma 2.
- Q 2** Indiquer la variation du degré d'oxydation du métal pour chaque étape du cycle catalytique.
- Q 3** Au début du cycle, le méthanol est transformé en iodure de méthyle. Expliquer la nécessité de cette étape et proposer un mécanisme pour cette transformation.
- Q 4** En fin de cycle, un iodure d'acétyle est obtenu. Proposer des conditions pour obtenir l'acide carboxylique correspondant.
- Q 5** Proposer une équation de réaction chimique globale du procédé Cativa.

Q 6 Proposer une suite de réactions classiques permettant de réaliser la transformation du méthanol en acide acétique.

Ce type de réaction est très utilisé industriellement et permet notamment la synthèse de l'ibuprofène qui est un analgésique et un anti-inflammatoire qui constitue le principe actif de nombreux produits commerciaux.

1.2 Procédé traditionnel de synthèse de l'ibuprofène

Développé et breveté par la société Boots dans les années 1960, il se compose de sept réactions décrites sur les schémas 1.2, 1.3 et 1.4. La production annuelle de 13000 tonnes d'ibuprofène génère plus de 20000 tonnes de déchets à détruire.

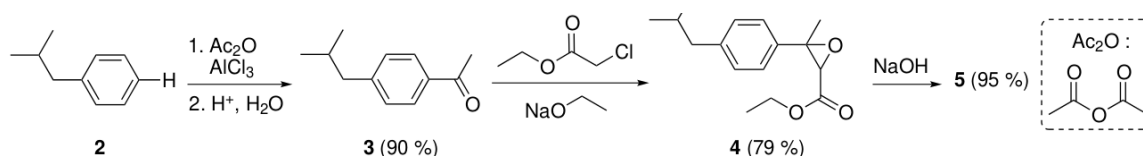


FIGURE 1.2 – Synthèse de l'ibuprofène par le procédé Boots (partie 1)

La première étape est une acylation de Friedel & Crafts : dans un premier temps, **2** est mis à réagir avec de l'anhydride acétique en présence de chlorure d'aluminium AlCl_3 , qui est un catalyseur. Dans un deuxième temps, une hydrolyse est réalisée et le composé **3** est alors obtenu avec un rendement de 90 % (1.2).

Q 7 Donner l'équation de cette réaction d'acylation.

Q 8 Proposer un mécanisme en trois actes élémentaires avec une addition nucléophile pour la deuxième étape permettant la formation du composé **4**. Préciser l'intérêt d'utiliser de l'éthanolate de sodium comme base.

Le composé **4** est ensuite mis à réagir avec de l'hydroxyde de sodium NaOH , permettant l'obtention de **5** avec un rendement de 95 %.

Q 9 Donner la structure de **5**, le nom ainsi que le mécanisme de la réaction.

Après hydrolyse acide de **5**, l'aldéhyde **6** est obtenu. Ce dernier est mis à réagir avec de l'hydroxylamine en milieu acide pour donner une oxime (**7**) (schéma 1.3).

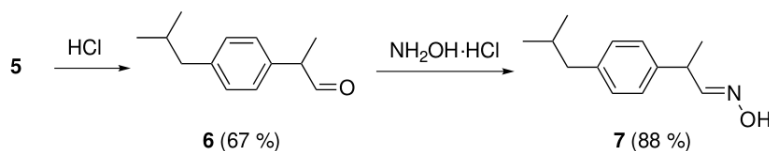


FIGURE 1.3 – Synthèse de l'ibuprofène par le procédé Boots (partie 2)

Q 10 Proposer un mécanisme pour l'obtention de l'aldéhyde **6** à partir du composé **5**, sachant que du dioxyde de carbone CO_2 est libéré lors de cette transformation.

Q 11 Par analogie avec la réaction d'acétalisation, proposer un mécanisme pour l'obtention de l'oxime **7**.

Q 12 Donner le nombre de stéréoisomères que l'on peut a priori obtenir pour **7** à partir d'un stéréoisomère de **6**. Justifier l'obtention majoritaire de **7**.

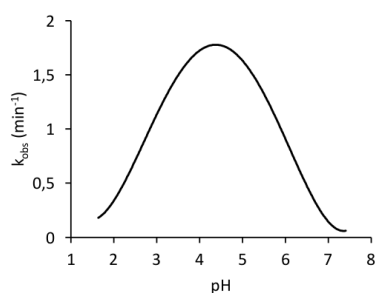


FIGURE 1.4 – Variation avec le pH de k_{obs} pour l'addition de l'hydroxylamine sur un carbonyle.

L'addition d'amines primaire sur des carbonyles a été le sujet de nombreuses études. Une caractéristique remarquable de ce type de réaction est la présence d'un maximum sur la courbe représentant la constante de vitesse k_{obs} en fonction du pH , comme représenté sur la figure 3.

Q 13 Proposer une explication pour cette observation. On pourra déterminer quelle étape du mécanisme est cinétiquement déterminante pour des pH élevés (entre 5 et 7) et pour des pH inférieurs à 5.

Après traitement par de l'anhydride acétique Ac_2O , l'oxime **7** est convertie en nitrile pour donner le composé **8**. Ce dernier donne de l'ibuprofène **9** après hydrolyse en milieu acide (schéma 1.4).

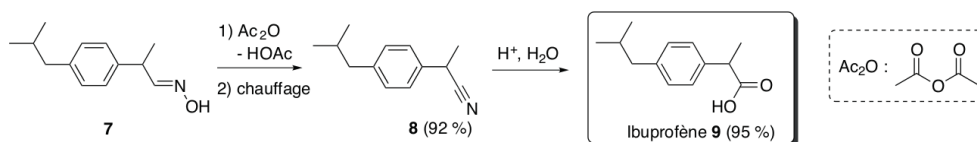


FIGURE 1.5 – Synthèse de l'ibuprofène par le procédé Boots (partie 3)

Q 14 Proposer la structure de l'intermédiaire réactionnel **7a** obtenu par réaction entre l'oxime **7** et l'anhydride acétique, sachant qu'une bande de vibration d'élongation autour de 1750 cm^{-1} , non présente dans le composé **7**, apparaît en infrarouge.

Le nitrile **8** est ensuite obtenu en une étape supplémentaire, par chauffage de l'intermédiaire **7a**.

Q 15 Donner la nature de la réaction mise en jeu (le mécanisme n'est pas demandé).

Enfin, nous nous intéressons à la transformation du composé **8** en ibuprofène **9**. Dans une première étape, la fonction nitrile est transformée en fonction amide par hydrolyse acide. Pour ce faire, la fonction nitrile de **8** subit une activation électrophile par H^+ pour donner un intermédiaire **8a**. Une molécule d'eau s'additionne ensuite sur ce dernier pour former une fonction amide en deux étapes mécanistiques supplémentaires et conduire au composé **8b**.

Q 16 Représenter une formule de Lewis de la fonction nitrile. Identifier quel atome est susceptible de capter un proton et justifier la réponse.

Q 17 En dessinant une formule mésomère pertinente de **8a**, justifier la réactivité observée.

Q 18 Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation du composé **8b**.

Q 19 Donner le mécanisme permettant d'obtenir l'ibuprofène **9** à partir de **8b**.

1.3 Procédé BHC et propriétés pharmaceutiques de l'ibuprofène

Dans les années 1990, la société Boots-Hoechst-Celanese (BHC) a mis au point un procédé de synthèse de l'ibuprofène « vert » fondé sur trois réactions catalysées et dont le seul produit secondaire est l'acide acétique. Comme ce dernier est valorisé, on peut le considérer comme un produit recherché. Le rendement global par ce procédé est de 46 %.

Q 20 En vous aidant des questions précédentes et de vos connaissances, proposer des conditions opératoires pour obtenir l'ibuprofène **9** en trois étapes à partir de **2**, en ne produisant comme sous-produit que de l'acide éthanoïque.

Q 21 Indiquer le nombre de stéréoisomères possibles de l'ibuprofène et préciser la relation de stéréoisomérisation entre eux.

Des études ont montré que seul l'isomère S de l'ibuprofène (notée **9S**) est pharmacologiquement actif.

Q 22 Représenter le composé **9S** en justifiant la configuration absolue du(des) centre(s) stéréogène(s).

Q 23 Proposer une méthode pour séparer les différents stéréoisomères de l'ibuprofène.

Même si le stéréoisomère S est la seule forme active, l'ibuprofène est en réalité administré sous la forme d'un mélange racémique. En effet, les dérivés de type arylpropionique (ou profène) subissent une inversion de la configuration du centre stéréogène *in vivo*. Dans un premier temps, l'isomère R (noté **9R**) réagit avec la coenzyme A CoA-SH de manière énantiosélective pour donner le thioester correspondant **10R**. Ce dernier est transformé en son isomère S **10S** grâce à une enzyme appelée épimérase. Enfin, le composé **10S** est hydrolysé pour permettre l'obtention de l'isomère S de l'ibuprofène **9S**.

Q 24 Indiquer pourquoi la première étape (**9R** → **10R**) doit nécessairement être énantiosélective.

Q 25 Représenter les molécules **10R** et **10S**.

Q 26 Justifier la nécessité de former un thioester intermédiaire pour réaliser cette transformation stéréochimique.

Q 27 La figure 1.6 présente les 12 principes de la chimie verte, énoncés par Paul Anastas en 1998. Expliquer quels principes sont exploités dans le procédé Cativa.



FIGURE 1.6 – Les 12 principes de la chimie verte.

Chapitre 2

La Chimie Click : étude et applications de la réaction de Huisgen (tiré de X-ENS, sujet 2012, II^e 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...

2.1 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 π délocalisés sur 3 atomes) et un alcène (cf Fig. 2.1).

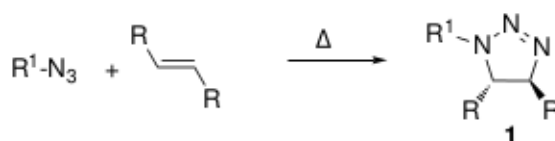


FIGURE 2.1 – Principe de la réaction de Huisgen.

On considère tout d'abord la réaction entre l'azidométhane ($R_1=CH_3$) et le propène.

Q 28 Décrire l'azidométhane (CH_3-N_3) dans le formalisme de Lewis et donner les formes mésomères principales.

Q 29 Donner la structure des produits susceptibles d'être formés lors de la réaction entre l'azidométhane et le propène. Quelle relation d'isomérisation existe-t-il entre eux ?

Q 30 Citer une réaction analogue à la réaction étudiée.

2.2 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 π du propène est donné ci-après.

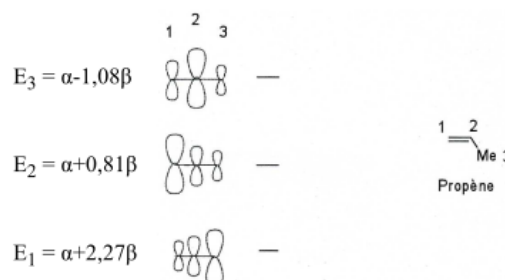


FIGURE 2.2 – Diagramme orbitalaire du propène calculé par une méthode de type Hückel.

Q 31 Construire le déterminant séculaire associé au système π 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 32 En déduire l'équation qui permet de déterminer l'énergie des orbitales moléculaires π du propène. Vous n'en chercherez pas les solutions.

Q 33 Compléter le diagramme d'orbitales moléculaires en indiquant le signe des fonctions d'onde et le remplissage électronique.

Q 34 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.

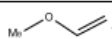

Molécule	Ph-N ₃ Azidobenzène		Molécules	 méthoxyéthène	 propénoate de méthyle			
Orbitale	HO	BV		Orbitale	HO	BV	HO	BV
Energie (eV)	-11,1	3,1		Energie (eV)	-13,6	5,5	-13,9	2,7
N(1) N terminal	0,42	-0,50		C(1)	0,58	-0,68	0,33	0,61
N(2)	0	0,53		C(2)	0,37	0,72	0,26	-0,41
N(3) N lié au phényle	-0,60	-0,17						

FIGURE 2.3 – Tableau 1 & 2

Q 35 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 36 En justifiant votre réponse, donner la structure du produit formé majoritairement.

Q 37 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.

2.3 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 ».

2.3.1 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. 2.4). 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.

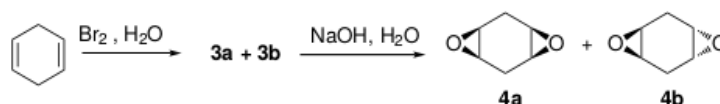


FIGURE 2.4 – Formation de **4a**.

Q 38 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 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 39 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 40 Représenter tous les stéréoisomères de **3a** et **3b** obtenus à la fin de la réaction en utilisant le formalisme de Cram (comme présenté Fig. 2.4), et préciser ceux qui sont chiraux.

Q 41 Proposer un mécanisme de formation du 2,5-dibromocyclohexane-1,4-diol dont tous les centres stéréogènes ont un descripteur stéréochimique R.

Q 42 Proposer un mécanisme de formation de **4a** à partir du stéréoisomère précédent. La réaction est-elle stéréosélective, stéréospécifique ? Justifier.

Q 43 Proposer des conditions réactionnelles permettant d'obtenir les composés **4** en une seule étape à partir du cyclohexa-1,4-diène.

2.3.2 Synthèse du composé 7

Le composé **4a** est ensuite engagé dans la séquence réactionnelle suivante pour aboutir à la formation de **7** (cf Fig. 2.5) :

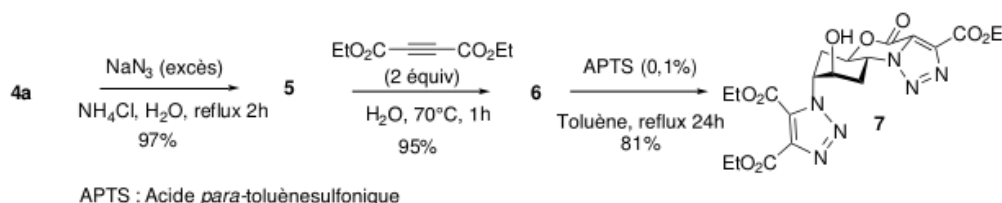


FIGURE 2.5 – Étapes **4a** à **7**.

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

Q 44 Représenter le composé **5** en utilisant le formalisme de Cram (selon Schéma 4).

Q 45 Proposer un mécanisme pour la formation de **5** à partir de **4a**. Quel autre composé se forme en plus de **5** ?

Q 46 Représenter le composé **6** en utilisant le formalisme de Cram (selon Fig. 2.5).

Q 47 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 48 Proposer un mécanisme pour la transformation de **6** en **7**, et justifier l'obtention du seul composé **7**.

2.4 Utilisations de diazides

2.4.1 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**.

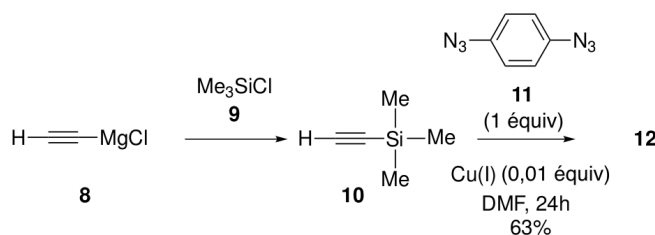


FIGURE 2.6 – Étapes **8** à **12**.

Q 49 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 50 Le spectre RMN ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 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 (1H). Proposer une structure pour **12** et interpréter au mieux les signaux RMN.

Q 51 A quelle condition l'emploi d'un diazide pourrait conduire à la synthèse d'un polymère ?

2.4.2 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. 2.7) :

Q 52 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. 2.8).

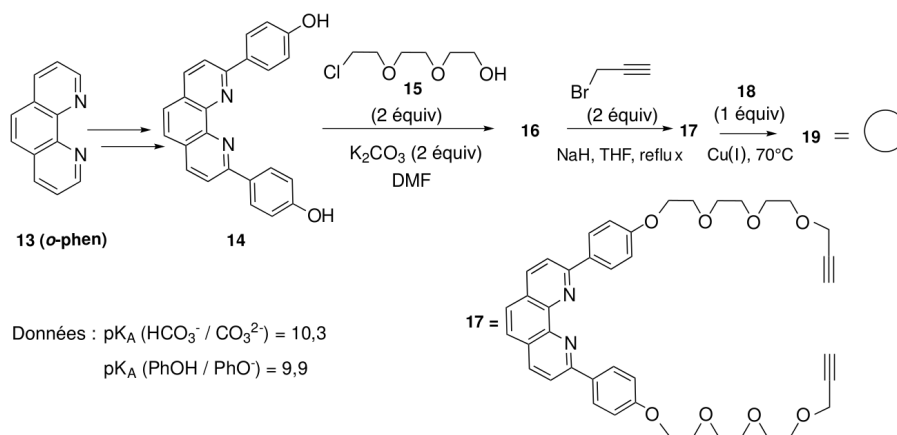


FIGURE 2.7 – Étapes 13 à 19.

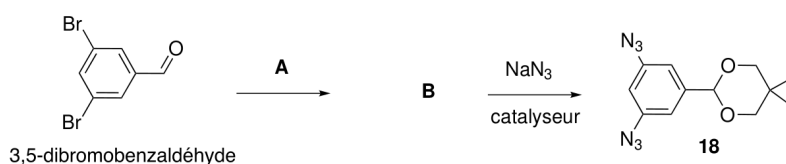


FIGURE 2.8 – Formation de 18.

Q 53 Le benzaldéhyde ($\text{C}_6\text{H}_5\text{—CHO}$) traité par un excès de dibrome et de tribromure de fer (FeBr_3) conduit à la formation majoritaire d'un produit monobromé et de traces de produit de polybromation.

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

53.2 Justifier la régiosélectivité de la réaction.

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

Q 54 Proposer une structure pour **A** et **B**.

Q 55 Proposer un mécanisme de formation de **B**. De quel type de réaction s'agit-il ?

Q 56 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 :

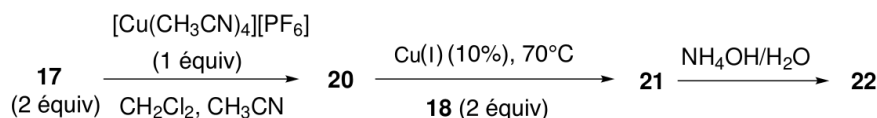


FIGURE 2.9 – Étapes 17 à 22.

Q 57 Combien de sites coordinants possèdent **13** et **17** ?

Q 58 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 59 Proposer une structure spatiale de **20**. Ce complexe est-il chiral ? Justifier votre réponse.

Q 60 *Quel est l'intérêt de la dernière étape (**21** \rightarrow **22**) ? Proposer d'autres réactifs permettant de réaliser cette étape.*

Q 61 *En considérant que **19** peut être symbolisé par un cercle, proposer une représentation schématique du caténane **22** résultant de cette séquence.*

Chapitre 3

Synthèse totale de l'acide zaragozique A (tiré de ENS, sujet 2020, III^e problème)

Les acides zaragoziques sont une famille de molécules naturelles produites par deux champignons : *Sporomielles intermedia* et *L. elatius*. Ils ne sont cependant accessibles qu'en petite quantité via ces champignons, et il a été nécessaire de mettre au point la synthèse totale de l'acide zaragozique A.

3.1 Première cible : l'intermédiaire clé 31

Le premier réactif est très peu coûteux car il est utilisé pour la préparation industrielle du solvant THF, il s'agit du but-2-yne-1,4-diol **16**.

Q 62 Proposer les conditions permettant la préparation du di-éther **17** correspondant, à partir du chlorure de para-méthoxybenzyle Cl-PMB **16'**. Vous discuterez du choix de la base. Proposer la structure de **17**.

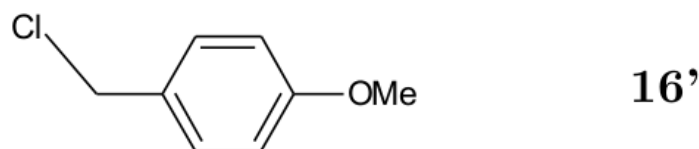


FIGURE 3.1 – Structure de **16'**.

La seconde étape correspond à l'hydrostannation de la fonction alcyne de **17**, par réaction du tributylstannane Bu_3SnH , en présence de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, générant l'alcène **18**. Le cycle catalytique est proposé à la figure 3.2.

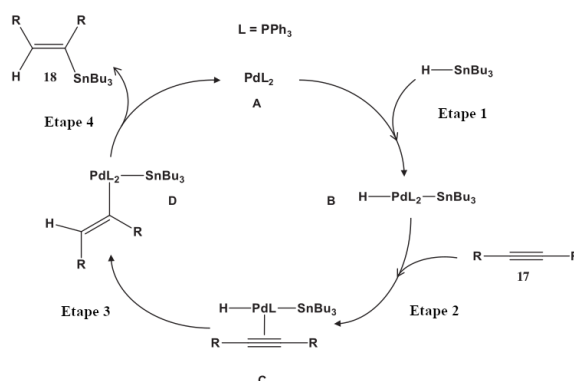


FIGURE 3.2 – Cycle catalytique de la réaction d'hydrostannation.

Q 63 Nommer les étapes 1 et 4 du cycle et donner le degré d'oxydation du palladium dans les intermédiaires **A**, **B**, **C** et **D**. Préciser la structure du produit **18** formé.

Q 64 Illustrer à l'aide d'orbitales moléculaires les phénomènes de σ -donation et de π -rétrodonation ayant lieu lors de la coordination d'un alcyne avec le palladium. On limitera l'étude aux orbitales π de l'alcyne pointant vers le palladium. En déduire alors si un appauvrissement électronique du complexe de palladium permet de favoriser cette coordination.

Le deuxième réactif est l'alpha-aldol protégé **19**. Il réagit avec l'ylure de phosphore **20**, générant le produit **21**.

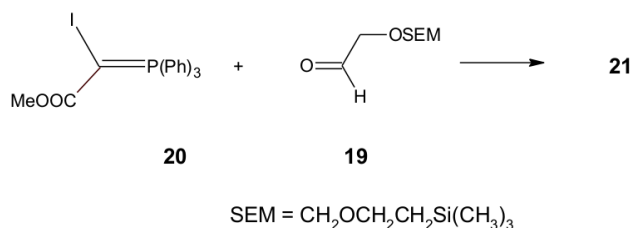


FIGURE 3.3 – Étapes **19** à **21**.

Q 65 Donner la structure du produit **21** formé, sachant qu'il est de stéréochimie *Z*. Expliquer pourquoi le groupe hydroxyle du réactif **19** doit être protégé.

Les produits **18** et **21** sont ensuite couplés par réaction de Stille, catalysée au palladium, conduisant au produit **22** suivant :

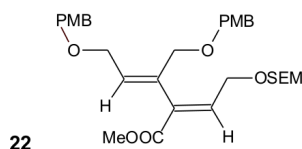


FIGURE 3.4 – Structure de **22**.

L'étape suivante met en œuvre une réaction de dihydroxylation asymétrique, utilisant OsO₄ en présence d'un ligand optiquement actif.

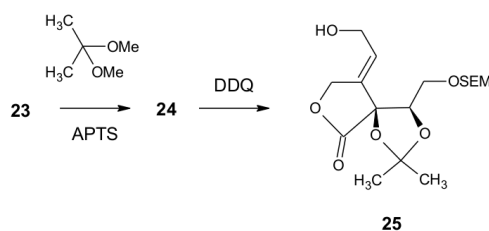
Q 66 Préciser le degré d'oxydation du métal osmium et en déduire son caractère électrophile ou nucléophile, et donc la double liaison de l'intermédiaire **22** qui devrait réagir préférentiellement lors de la dihydroxylation

En réalité, c'est l'autre double liaison qui réagit très sélectivement. L'étude de la structure cristalline de **22** par diffraction des rayons X montre que le groupement ester est perpendiculaire à l'alcène.

Q 67 Expliquer pourquoi ce n'est pas la géométrie attendue, et quelle pourrait être la cause de cette déformation. Expliquer en quoi cela modifie significativement les propriétés électroniques de l'alcène voisin, et proposer la structure du produit **23** formé.

Le composé **23** réagit avec le 2,2-diméthoxypropane, en présence d'une quantité catalytique de l'acide para-toluènesulfonique APTS, pour former le cétal **24**.

Q 68 Donner la structure du produit **24**. Par analogie avec le mécanisme de la cétalisation par une cétone, proposer un mécanisme pour la formation de **24**. Quel est le rôle de l'APTS ? Quels avantages y a-t-il à utiliser l'APTS ?

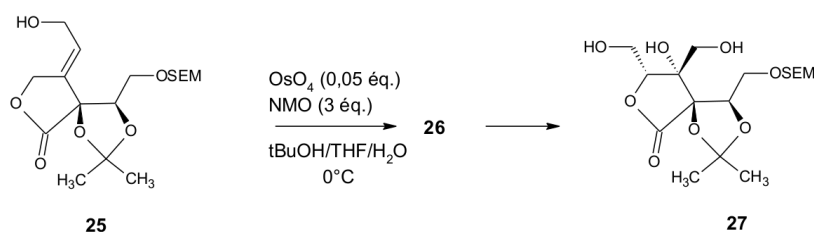
FIGURE 3.5 – Étapes **23** à **25**.

L'étape suivante est la déprotection sélective du produit **24**, par oxydation douce en employant la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (**DDQ**). Après hydrolyse *in situ*, le diol obtenu se cyclise et génère le produit **25**.

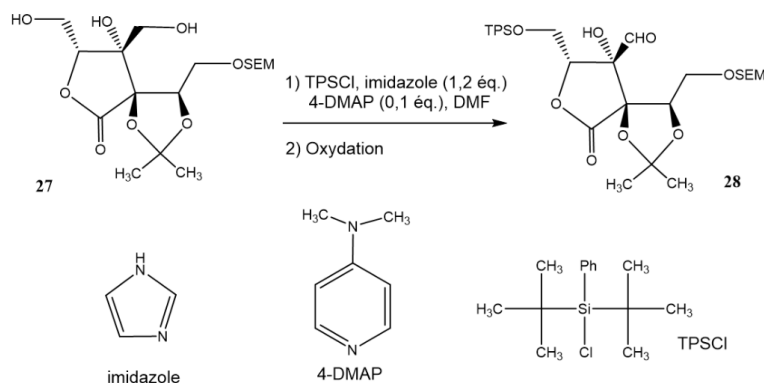
Q 69 Indiquer le rôle de l'étape formant **24**. Comment se nomme la réaction de cyclisation générant **25** ? Expliquer pourquoi elle est régiosélective.

L'étape suivante met en jeu le tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique et l'oxydant N-oxo-N-méthylmorpholine **NMO**. Le produit **26** obtenu présente un seul diastéréoisomère.

Q 70 Donner les deux stéréoisomères de **26** que l'on peut obtenir. Proposer le mécanisme pour la formation de **27** en milieu acide, en tenant compte de la stéréochimie. En déduire le stéréoisomère de **26** qui se forme effectivement.

FIGURE 3.6 – Étapes **27** à **28**.

La première étape de la réaction suivante met en œuvre le di-tert-butylchlorophénylsilane **TPSCl**, en présence d'imidazole et de 4-diméthylaminopyridine (4-DMAP).

FIGURE 3.7 – Étapes **27** à **28**.

Q 71 Quel type de transformation s'établit lors de la première étape ? Expliquer l'importance de l'encombrement des substituants du silicium pour la régiosélectivité de la réaction.

Q 72 Donner le mécanisme de la réaction. Quel sont les rôles respectifs du 4-DMAP et de l'imidazole.

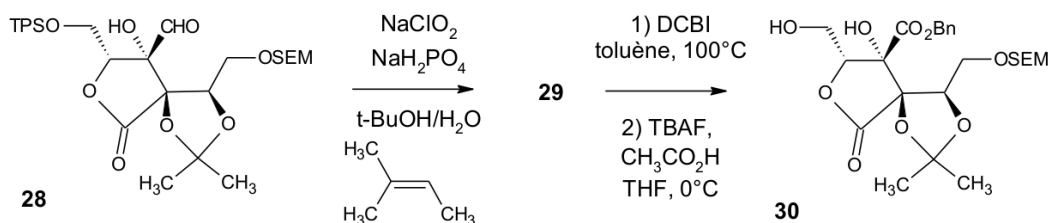
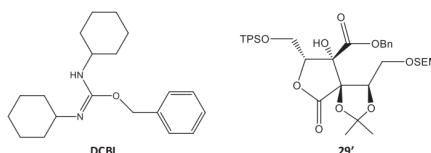


FIGURE 3.8 – Étapes 28 à 30.

L'étape, représentée à la Fig. 3.8, forme l'intermédiaire **29** par réaction d'oxydoréduction.

Q 73 Calculer les degrés d'oxydation du chlore et du phosphore, dans les réactifs employés. Les degrés d'oxydation stables du phosphore et du chlore sont respectivement : +III, +IV, +V et 0, -I. En déduire le réactif actif en oxydoréduction. Préciser le site réactif de **28**. Le 2-méthylbut-2-ène piège le dichlore. Proposer les 2 couples redox mis en jeu, les demi-réactions redox impliquées et la réaction bilan. En déduire la structure de **29**.

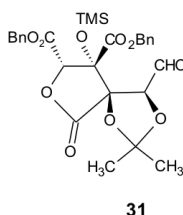
La réaction suivante conduit à la formation de l'ester benzylique **30**. Dans une première étape, **29** réagit avec le **DCBI** (N,N'-dicyclohexyl-O-benzylisourée), en libérant l'alcool benzylique pour former **29'**.

FIGURE 3.9 – Structures de **DCBI** et de **29'**.

La seconde étape correspond à la déprotection de l'alcool silylé, par réaction avec le fluorure de tétrabutylammonium TBAF, pour former le produit **30**.

Q 74 Comparer la réactivité de TBAF par rapport à celle de NaF.

Une dernière série d'ajustements fonctionnels conduit à la formation de l'intermédiaire clé **31**, pour la synthèse de l'acide zaragozique A :

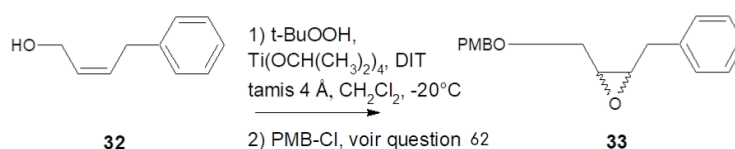
FIGURE 3.10 – Structures de **31**.

3.2 Deuxième cible : chaîne latérale aliphatique C1 38

L'alcool allylique **32** subit dans un premier temps une époxydation asymétrique, puis dans un second temps, la protection de la fonction alcool, dans les mêmes conditions que celles développées à la question 62, générant le produit **33**.

Le réactif utilisé dans l'époxydation asymétrique permet d'associer un hydroperoxyde (t-BuOOH) au titane, avec un ligand énantiomériquement pur, le (-)-D-tartrate de diisopropyle **DIT**.

Q 75 Expliquer pourquoi cet hydroperoxyde présente une réactivité analogue à celle des peroxyacides.

FIGURE 3.11 – Étapes **32** à **33**.

Q 76 Sachant que cet hydroperoxyde réagit en tant qu'électrophile, identifier l'orbitale frontalière de l'alcène avec laquelle il interagit. En déduire la direction d'approche optimale de l'oxygène vers l'alcène.

En présence du ligand **DIT**, l'état de transition de la réaction d'époxydation peut être représenté par le complexe suivant, en figure 3.12.

Q 77 À l'aide du mode de coordination de l'alcool allylique sur le titane représenté figure 3.11, et de la question précédente, représenter l'approche la plus favorable entre l'oxygène et l'alcène dans le complexe de titane représenté figure 3.11. En déduire la stéréochimie de l'énantiomère majoritairement obtenu (excès énantiomérique de 81 %).

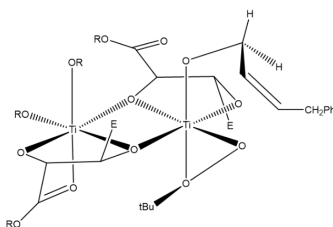


FIGURE 3.12 – Proposition d'état de transition pour l'époxydation asymétrique.

L'époxyde obtenu peut être qualitativement décrit par les orbitales moléculaires (O.M.) du cycle de l'oxirane $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ (figure 3.11). Elles sont générées par recouvrement des O.M. de l'alcène participant à l'interaction avec les orbitales atomiques (O.A.) de valence de l'oxygène, positionnées comme indiqué sur la figure.

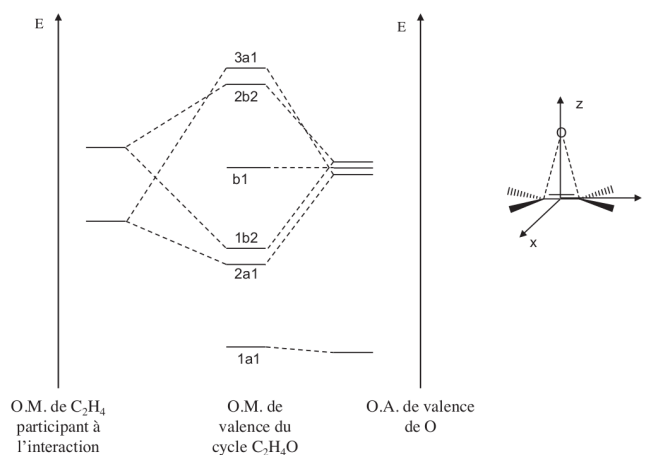


FIGURE 3.13 – Diagramme des orbitales moléculaires de valence du cycle de l'oxirane.

Q 78 En considérant la symétrie et les niveaux d'énergie des O.M. de C_2H_4 , justifier que seules deux O.M. soient à prendre en compte dans ce diagramme. Effectuer le remplissage électronique du diagramme d'O.M., identifier les orbitales frontalières et les représenter. Préciser pour les orbitales H.O. (plus haute occupée) et B.V. (plus basse vacante) sur quel fragment l'O.M. est la plus développée.

Q 79 À partir de l'analyse des orbitales, expliquer quel site du cycle présentera une réactivité nucléophile, et lequel présentera une réactivité électrophile. Indiquer alors l'angle d'approche optimal vers le cycle.

Des étapes supplémentaires permettent de passer de **33** à **35**.

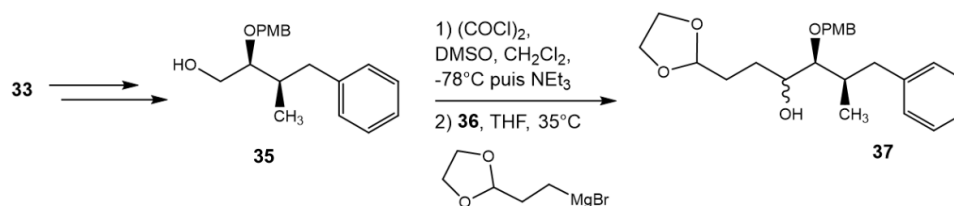


FIGURE 3.14 – Étapes **33** à **35**.

Q 80 Préciser la structure du produit formé après la première étape de transformation de **35**. Quel type de réaction est mis en jeu ?

Q 81 La seconde étape fait réagir le composé organométallique **36**. Préciser le mécanisme réactionnel et les précautions opératoires importantes à suivre. Justifier la représentation de la liaison C–O en zigzag, dans le produit **37** formé.

Les derniers aménagements fonctionnels conduisent à la chaîne latérale aliphatique C1 **38**.

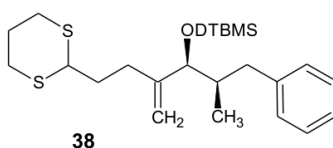


FIGURE 3.15 – Structure de **38**.

3.3 Troisième cible : chaîne latérale ester C₆ **43**

Le réactif **39** (voir schéma réactionnel ci-dessous) est disponible commercialement sous forme énantiomériquement pure. Le réactif **40** est obtenu par déprotonation de l'hydrazone **SAMP**, énantiomériquement pure, en employant le diisopropylamidure de lithium.

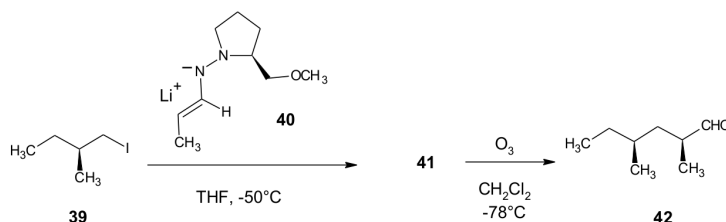


FIGURE 3.16 – Étapes **39** à **42**.

Q 82 Par analogie avec la réactivité des cétones, indiquer quel type de réaction conduit au produit intermédiaire **41**. Représenter la structure de **41**.

Q 83 Cette réaction produit **41** avec un excès diastéréoisomérique de 92 %. Montrer que la double coordination de l'ion lithium par l'anion hydrazone **40**, permet de former un cycle à 6 membres incluant l'atome d'oxygène. Représenter les conformations possibles du cycle. À partir de la conformation la plus

stable, représenter la face favorable pour l'approche de l'iodure **39** sachant que les atomes $Li-N-C=C$ sont dans un même plan, vérifier l'obtention du diastéréoisomère majoritaire. Quelle est la proportion de cet isomère ?

Q 84 Représenter la structure de Lewis de l'ozone O_3 et expliquer la première étape du mécanisme conduisant à l'aldéhyde **42**. Quelle a été l'utilité de l'hydrazone **40** dans cette séquence de la synthèse ?

L'extension de la chaîne de ce produit est ensuite réalisée, par réaction de Wittig, puis l'hydrolyse de la fonction ester introduite, pour générer la chaîne latérale C_6 **43**.

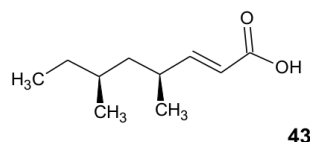


FIGURE 3.17 – Structure de **43**.

3.4 Couplages, réarrangement, finalisation de la synthèse

Le traitement de **38** par un équivalent de butyllithium dans le THF, à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, conduit à la formation de l'organolithié **44**. Il réagit ensuite à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sur le produit **31**, afin de générer le mélange de stéréoisomères **45** et **46**, après hydrolyse.

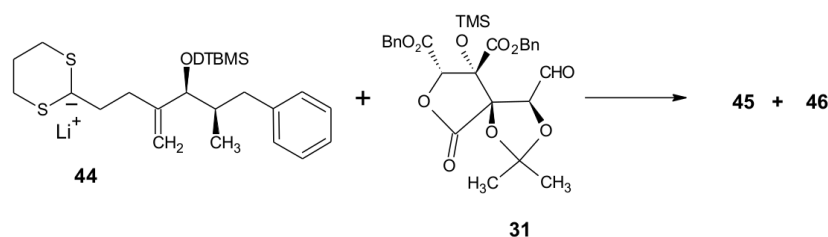


FIGURE 3.18 – Étapes **44** à **46**.

Q 85 Expliquer quelle réaction s'établit, en justifiant sa chimiosélectivité. Préciser quel centre stéréogène distingue les isomères formés. L'isomère **46** est séparé par chromatographie et utilisé pour la suite de la synthèse. Le représenter, avec la configuration *R* sur le centre distinctif.

Q 86 La fonction éther silylé la moins encombrée, $R-OTMS$, du produit **46** est déprotégée. Proposer un mode opératoire adéquat.

Q 87 Ensuite, la fonction dithiane (figure 3.16) est hydrolysée. En raisonnant par analogie avec la réactivité des acétals déduire la fonction alors libérée dans le produit **47** ? Représenter la structure de **47**.

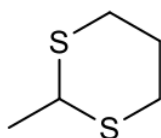


FIGURE 3.19 – Structure d'un dithiane.

Le produit **47** se cyclise spontanément dans le milieu acide, par hémicétalisation intramoléculaire, générant le tricycle **48** (représenté dans le schéma réactionnel ci-dessous).

Q 88 Proposer le mécanisme de cyclisation.

Le produit **48** se réarrange en milieu acide, à reflux dans le méthanol durant 21 h, formant le produit **50** qui présente la structure du cœur de l'acide zaragozique. L'étude cinétique et les essais de piégeage mettent en évidence l'apparition de nombreux produits intermédiaires ; en particulier l'intermédiaire **49** qui apparaît en fin du processus de réarrangement.

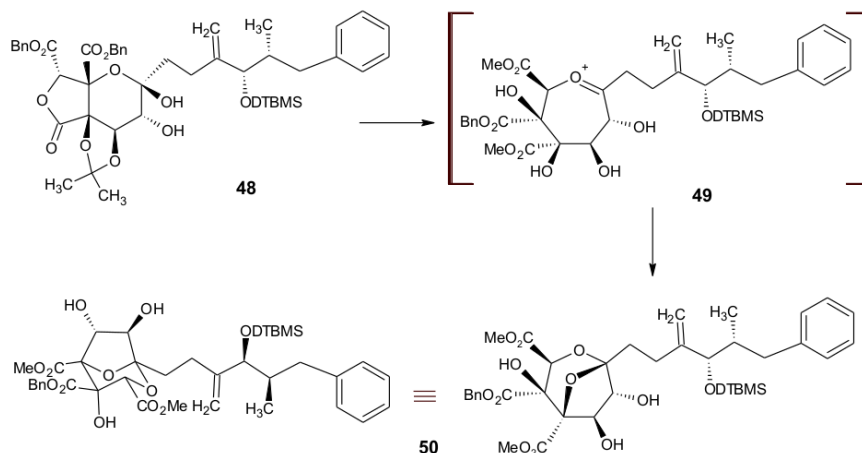


FIGURE 3.20 – Étapes **48** à **50**.

Q 89 Proposer un mécanisme pour la cyclisation de l'intermédiaire **49** vers le produit **50**. Justifier la régiosélectivité de cette réaction.

L'étape suivante consiste en une déprotection/reprotection du produit **50**, avec conversion de toutes les fonctions esters en esters benzyliques RCO_2Bn dans le produit **51**.

Q 90 Expliquer pourquoi des fonctions esters méthyliques sont apparues dans le produit **50**. Pour quelle raison est-il nécessaire de modifier la nature des esters ?

Les deux étapes suivantes procèdent à des ajustements de groupes protecteurs ainsi qu'au couplage de la chaîne latérale **43** estérifiant l'alcool en C_6 , générant le produit **52**. Le groupement **TES** correspond à l'éther de triéthylsilyle.

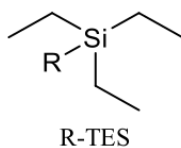


FIGURE 3.21 – Structure de **TES**.

Q 91 Proposer une méthode efficace et adaptée pour cette estérification.

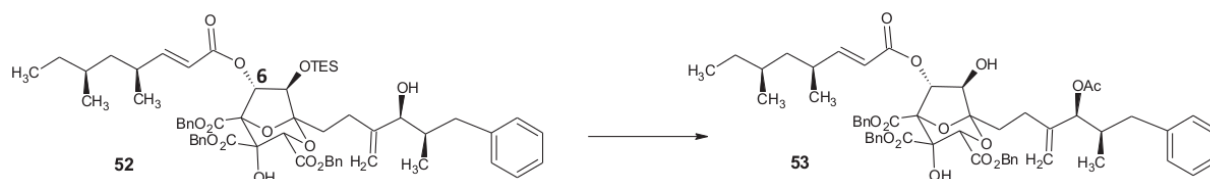


FIGURE 3.22 – Étapes **52** à **53**.

Q 92 L'étape suivante comprend deux réactions, proposer les conditions opératoires pour les réaliser et expliquer dans quel ordre les effectuer, afin d'obtenir le produit **53**.

Q 93 L'étape finale conduit à l'acide zaragozique **A 1**. Proposer les conditions opératoires pour la réaliser, de manière analogue au traitement des éthers benzyliques.

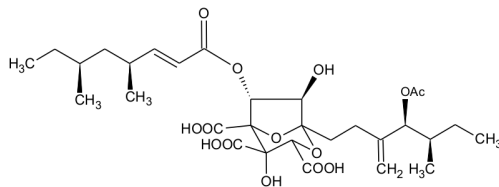
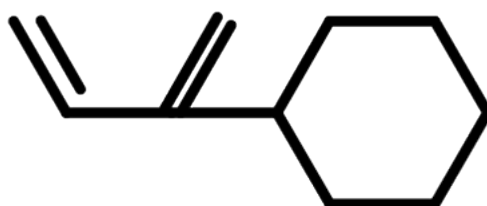


FIGURE 3.23 – Structure de A **1**.

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

I'm diene!



After Organic
Exam

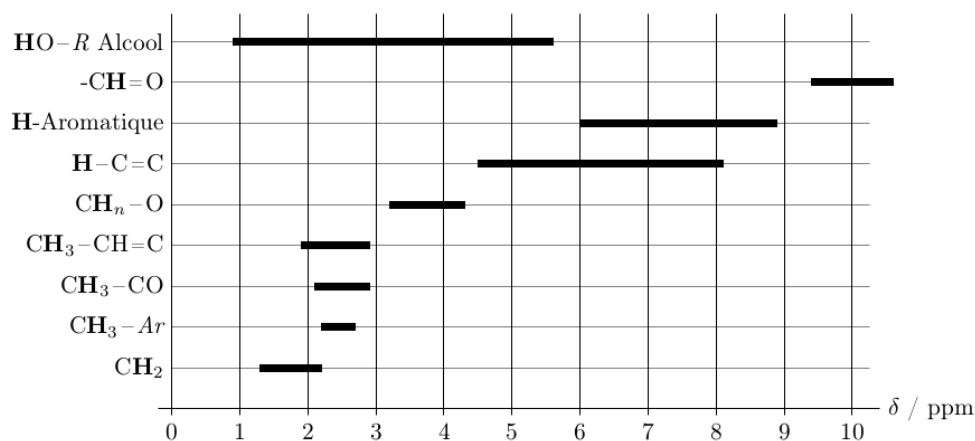
Bon week-end à tous et à bientôt pour plus de chimie !

Annexe

1		2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
1		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30		31		32		33		34		35		36		37		38		39		40		41		42		43		44		45		46		47		48		49		50		51		52		53		54		55		56		57		58		59		60		61		62		63		64		65		66		67		68		69		70		71		72		73		74		75		76		77		78		79		80		81		82		83		84		85		86		87		88		89		90		91		92		93		94		95		96		97		98		99		100		101		102		103		104		105		106		107		108		109		110		111		112		113		114		115		116		117		118		119		120		121		122		123		124		125		126		127		128		129		130		131		132		133		134		135		136		137		138		139		140		141		142		143		144		145		146		147		148		149		150		151		152		153		154		155		156		157		158		159		160		161		162		163		164		165		166		167		168		169		170		171		172		173		174		175		176		177		178		179		180		181		182		183		184		185		186		187		188		189		190		191		192		193		194		195		196		197		198		199		200		201		202		203		204		205		206		207		208		209		210		211		212		213		214		215		216		217		218		219		220		221		222		223		224		225		226		227		228		229		230		231		232		233		234		235		236		237		238		239		240		241		242		243		244		245		246		247		248		249		250		251		252		253		254		255		256		257		258		259		260		261		262		263		264		265		266		267		268		269		270		271		272		273		274		275		276		277		278		279		280		281		282		283		284		285		286		287		288		289		290		291		292		293		294		295		296		297		298		299		300		301		302		303		304		305		306		307		308		309		310		311		312		313		314		315		316		317		318		319		320		321		322		323		324		325		326		327		328		329		330		331		332		333		334		335		336		337		338		339		340		341		342		343		344		345		346		347		348		349		350		351		352		353		354		355		356		357		358		359		360		361		362		363		364		365		366		367		368		369		370		371		372		373		374		375		376		377		378		379		380		381		382		383		384		385		386		387		388		389		390		391		392		393		394		395		396		397		398		399		400		401		402		403		404		405		406		407		408		409		410		411		412		413		414		415		416		417		418		419		420		421		422		423		424		425		426		427		428		429		430		431		432		433		434		435		436		437		438		439		440		441		442		443		444		445		446		447		448		449		450		451		452		453		454		455		456		457		458		459		460		461		462		463		464		465		466		467		468		469		470																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
H		He		Li		Be		B		C		N		O		F		Ne		Na		Mg		Al		Si		P		S		Cl		Ar		K		Ca		Sc		Ti		V		Cr		Mn		Fe		Co		Ni		Cu		Zn		Ga		Ge		As		Se		Br		Kr		Rb		Sr		Y		Zr		Nb		Mo		Tc		Ru		Rh		Pd		Ag		Cd		In		Sn		Sb		Te		I		Xe		Ba		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir		Pt		Au		Hg		Tl		Pb		Bi		Po		At		Rn		Fr		Ra		Ac		Th		Pa		U		Np		Pu		Am		Cm		Bk		Cf		Es		Fm		Md		No		Lr		La		Ce		Pr		Nd		Pm		Sm		Eu		Gd		Tb		Dy		Ho		Er		Tm		Yb		Lu		Hf		Ta		W		Re		Os		Ir	

Type de liaison	$\bar{\nu} / \text{cm}^{-1}$
O-H alcool	$\approx 3200\text{-}3700$
O-H acide carboxylique	$\approx 2500\text{-}3200$
C-H (H aromatique)	3000-3100
C-H (H aliphatique)	2800-3000
C=O (ester)	1700-1760
C=O (aldéhyde et cétone)	1650-1730
	(abaissement de 20 à 30 cm^{-1} si conjugaison)
C=O (acide carboxylique)	1680-1710
C=C (cycle aromatique)	1450-1600
C-O (alcools)	1000-1250

FIGURE 3.24 – Nombres d'onde associés aux modes de vibrations d'élongation usuels.

FIGURE 3.25 – Quelques déplacements chimiques en RMN ^1H par rapport au **TMS**.