PC*2021/2022
Bellevue

DS de Chimie – 4 février
Sujet 2

N.B. : le candidat attachera la plus grande importance à la clarté, à la précision et à la concision de la rédaction. Si un candidat est amené à repérer ce qui peut lui sembler être une erreur d'énoncé, il le signalera sur sa copie et devra poursuivre sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il a été amené à prendre.
L'utilisation de la calculatrice est autorisée
Écrire le mot FIN à la fin de votre composition.

Première partie : Complexes des métaux de transition

Cette partie est constituée de 2 sous parties indépendantes

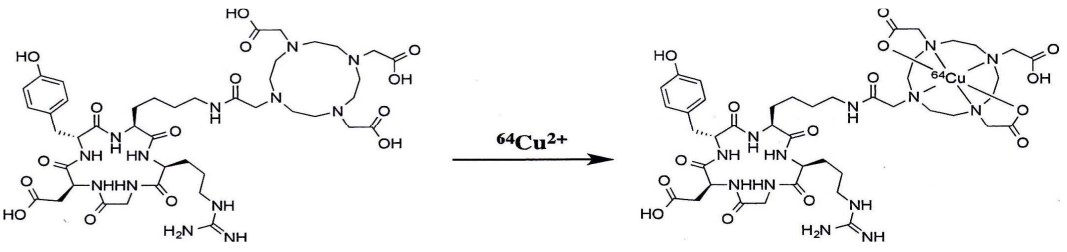
A- Radioetiquetage par complexation avec des ions $^{64}Cu^{2+}$

Le cancer qui regroupe les maladies caractérisées par une croissance cellulaire non régulée constitue la première cause de décès dans les pays développés. Dans les pays en développement, c'est aussi une cause de mortalité très importante, notamment parce que la détection et le traitement du cancer y sont beaucoup moins efficaces. Selon l'OMS, le nombre de nouveaux cas de cancer devrait augmenter d'environ 70 % dans le monde au cours des deux prochaines décennies. Actuellement la détection et l'évaluation des tumeurs cancéreuses se font surtout par imagerie moléculaire, notamment par tomographie à émission de positrons (TEP). La TEP nécessite l'utilisation de sondes émettrices de positrons obtenues par radioétiquetage. Le radioétiquetage d'une molécule judicieusement conçue (appelée « précurseur ») consiste à y introduire un radionucléide émetteur de positrons pour obtenir une molécule à son tour émettrice de positrons (appelée « radiosonde »). Schématiquement, on peut représenter le radioétiquetage comme suit :

Précurseur	+	Radionucléide	→	Radiosonde
(non-radioactif)		(radioactif)		(radioactive)

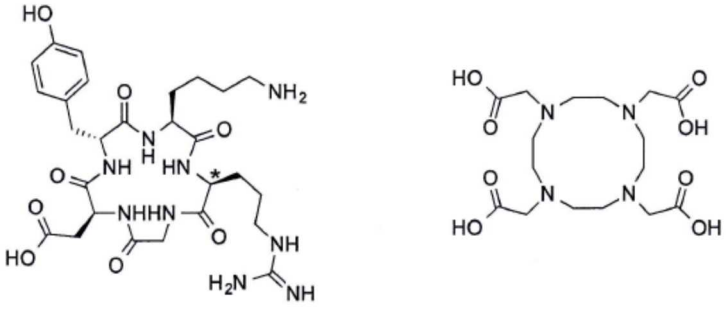
L'injection de ces radiosondes dans le système sanguin d'un patient entraîne leur accumulation locale par fixation au niveau des récepteurs membranaires des cellules tumorales. La TEP permet alors, grâce à la présence des radiosondes fixées au niveau de la tumeur en grande quantité, d'imager certains processus biologiques spécifiques à la maladie.

Le schéma de préparation d'une radiosonde au cuivre-64 est représenté sur la figure **1a** à partir du précurseur **PPC-DOTA**. Ce dernier est obtenu à partir du pentapeptide cyclique artificiel **PPC** et du macrocycle **DOTA** (**figure 1b**) en vue d'un radioétiquetage par complexation avec des ions $^{64}Cu^{2+}$.



PPC-DOTA		[64Cu]Cu-PPC-DOTA
(Précurseur)	(Radionucléide)	(Radiosonde)

Figure 1a : Schéma d'obtention d'une radiosonde au cuivre-64



PPC **DOTA**

Figure lb : Structure des composés PPC et DOTA

La partie macrocycle tétraazoté (provenant du **DOTA**) est essentielle dans la structure du précurseur **PPC-DOTA**, car c'est elle qui permet l'incorporation du cuivre-64 par complexation. Le chemin de synthèse du dérivé de **DOTA** partiellement protégé noté **4**, est décrit sur la **figure 3**.

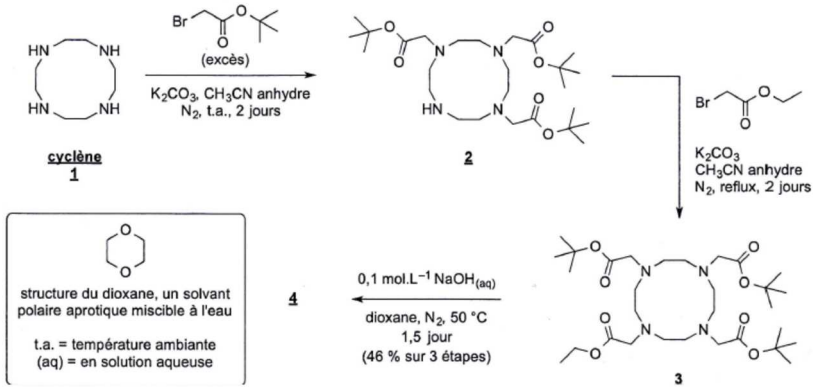


Figure 3 : Chemin de synthèse pour l'obtention d'un dérivé de DOTA partiellement protégé

Q1. Identifier et détailler le mécanisme de la transformation **1** → **2** ; on se limitera à l'écriture du mécanisme pour un seul centre réactionnel.

Le composé **3** possède dans sa structure deux types d'ester : un ester éthylique ($-CO_2-CH_2CH_3$) et un ester tert-butylique ($-CO_2-C(CH_3)_3$). Lors de la transformation **3** → **4**, l'ion hydroxyde HO^- réagit préférentiellement sur un type d'ester plutôt qu'un autre.

Q2. Indiquer quel paramètre physique est à l'origine de cette sélectivité. Préciser l'incidence de cette sélectivité sur le modèle cinétique précédent.

Radioactivité

Q3 . Le noyau de l'ion $^{64}_{29}Cu^{2+}$. se désintègre spontanément notamment en un noyau de $^{64}_{28}Ni$. Montrer que le cuivre 64 est un noyau adapté à la tomographie par émission de positrons (TEP), puis préciser à quel type de radioactivité cela correspond.

Typiquement, une réaction de radioétiquetage se fait à partir d'un échantillon de $3{,}7.10^{10}$ Bq, soit 37 GBq, d'ions $^{64}_{29}Cu^{2+}$ et 1 µmol de précurseur **PPC-DOTA** dans un volume de 300 µL d'eau. On précise que le becquerel (de symbole Bq) est une unité d'activité pour un échantillon radioactif, un becquerel correspondant à une désintégration par seconde.

Q4. En admettant que le temps de demi-vie $t_{1/2}$, aussi appelé période, est égal à 12 h pour le cuivre-64, calculer la quantité de matière en ions $^{64}_{29}Cu^{2+}$ correspondant à une radioactivité de 37 GBq.

Q5. Tracer l'évolution temporelle de la radioactivité d'un échantillon de 37 GBq de cuivre-64.

Q6. Montrer que dans les conditions expérimentales décrites, la réaction de radioétiquetage est complète. La constante globale β de la complexation entre **PPC-DOTA** et l'ion Cu^{2+} est définie par la grandeur log(β) qui vaut 22,5.

De nombreuses espèces chimiques sont capables de complexer l'ion Cu^{2}+. Comme on l'a vu précédemment, le choix des scientifiques s'est porté sur le **DOTA**, un macrocycle polydentate qui forme avec Cu^{2}+ des complexes particulièrement stables par rapport à ses homologues linéaires ou monodentates. Ceci est dû à deux effets thermodynamiques qui sont étudiés par la suite sur un modèle : l'effet chélate et l'effet macrocycle. Le problème est ainsi simplifié en modélisant le précurseur à complexer **PPC-DOTA** par le cyclène **1** représenté sur la **figure 3** (et dans le **tableau 4**).

Effet chélate

L'effet chélate correspond au fait qu'un complexe formé d'un métal et d'un ligand polydentate, c'est-à-dire présentant plusieurs sites de complexation, est plus stable qu'un complexe formé du même métal et de ligands monodentates, pour des environnements semblables d'atomes directement liés au métal. Autrement dit, si l'on veut former un complexe de cuivre avec quatre atomes d'azote, mieux vaut, en matière de stabilité du complexe, que les quatre atomes d'azote se trouvent sur une même molécule plutôt que sur quatre molécules distinctes.
Afin de mieux comprendre cet effet, des données thermodynamiques relatives à la formation de certains complexes, ainsi que la structure des différents complexes dont il est question, sont présentées dans le **tableau 3**. Le ligand éthylène-diamine qui est symbolisé par « en » a pour structure H_2N-CH_2-CH_2-NH_2.

Q7. Écrire les équations des réactions de formation des quatre complexes du **tableau 3** à partir de $[Cu(OH_2)_6]^{2+}$ sans utiliser leur représentation spatiale afin de simplifier les écritures.
N.B. : pour la suite, les grandeurs thermodynamiques standard de réaction se rapportent aux réactions de formation des complexes à partir de $[Cu(OH_2)_6]^{2+}$ et des ligands azotés (NH_3, en, etc.…).

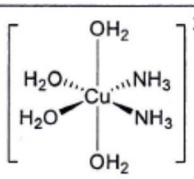
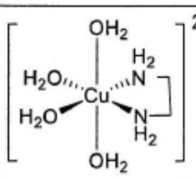
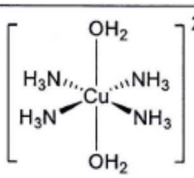
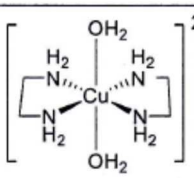
Complexe	 $[Cu(OH_2)_4(NH_3)_2]^{2+}$ (a)	 $[Cu(OH_2)_4(en)]^{2+}$ (b)	 $[Cu(OH_2)_2(NH_3)_4]^{2+}$ (c)	 $[Cu(OH_2)_2(en)_2]^{2+}$ (d)
Environnement du métal	quatre O et deux N	quatre O et deux N	deux O et quatre N	deux O et quatre N
log(β)	7,2	8,1	11,9	14,6
$\Delta_r H°$ (kJ.mol^{-1})	–43,3	–43,5	–79,8	–82,3
$-T.\Delta_r S°$ (kJ.mol^{-1})	+2,2	–2,5	+11,9	–1,2

Tableau 3 : Données relatives à la formation de certains complexes à partir de $[Cu(OH_2)_6]^{2+}$ à 298 K

Q8. Donner, à une température T, l'expression mathématique qui relie la grandeur log(β) relative à la constante globale de formation du complexe étudié aux enthalpie et entropie standard de réaction de formation.

Q9. Envisager quel facteur, enthalpique ou entropique, contribue le plus à l'effet chélate à 298 K. La contribution entropique est quantifiée par la grandeur - $T.\Delta_r S°$.

Q10. Justifier le résultat précédent à l'aide d'arguments physiques sur des considérations moléculaires. Il est conseillé de s'appuyer sur le bilan des réactions de complexation.

Effet macrocycle

L'effet macrocycle correspond au fait qu'un complexe formé d'un métal et d'un ligand macrocyclique est plus stable qu'un complexe formé du même métal et d'un ligand linéaire, pour des environnements semblables d'atomes directement liés autour du métal. Autrement dit, si l'on veut former un complexe de cuivre avec un ligand présentant quatre atomes d'azote, mieux vaut, pour ce qui est de la stabilité du complexe, que les quatre atomes d'azote se trouvent sur un ligand cyclique plutôt que sur un ligand linéaire. Afin de mieux comprendre cet effet, les structures des différents ligands et complexes, et des données thermodynamiques relatives à la formation de deux complexes sont présentées dans les **tableaux 4** et **5**.

De plus, la formation de ces complexes est modélisée par deux étapes successives :
- Première étape : le ligand se réorganise géométriquement autour du métal •
- Seconde étape : le ligand réorganisé forme avec le métal des liaisons chimiques métal-ligand.

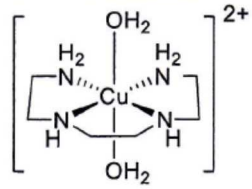
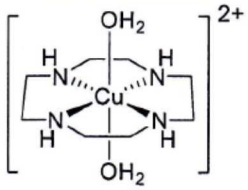
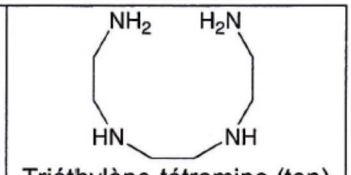
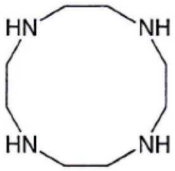
Complexe	 $[Cu(OH_2)_2(ten)]^{2+}$	 $[Cu(OH_2)_2(cyclène)]^{2+}$	 Triéthylène-tétramine (ten)  cyclène
Environnement du métal	deux O et quatre N	deux O et quatre N	
log(β)	14,9	24,5	
$\Delta_r H°$ (kJ.mol^{-1})	–62,2	-	
$-T.\Delta_r S°$ (kJ.mol^{-1})	–23,1	-	

Tableau 4 : Données relatives à la formation à 298 K des complexes $[Cu(OH_2)_4(ten)]^{2+}$ et $[Cu(OH_2)_4(cyclène)]^{2+}$ à partir de $[Cu(OH_2)_6]^{2+}$ et structures de la triéthylene-tétramine et du cyclène

	278	*288*	*298*	*308*	*318*
log(β)	*25,73*	*25,11*	*24,54*	*24,00*	*23,49*

Tableau 5 : Évolution de la constante globale de formation du complexe $[Cu(OH_2)_4(cyclène)]^{2+}$ à partir de $[Cu(OH_2)_6]^{2+}$ à différentes températures

Q11. À partir des données fournies dans le **tableau 5**, retrouver les valeurs de l'enthalpie et de l'entropie standard de formation du complexe $[Cu(OH_2)_4(cyclène)]^{2+}$.

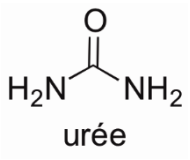
Q12. Il est d'usage de considérer que la seconde étape est thermodynamiquement identique pour chacun des deux ligands ten et cyclène. Proposer une explication à cette affirmation basée sur les équations de formation des complexes *$[Cu(OH_2)_4(ten)]^{2+}$ et $[Cu(OH_2)_4(cyclène)]^{2+}$* du **tableau 4**.

Q13. En comparant les réorganisations qui ont lieu dans la première étape pour les ligands ten et cyclène, expliquer les différences de valeurs d'enthalpie et d'entropie standard de réaction entre les deux ligands, puis déduire la nature entropique et/ou enthalpique de l'effet macrocycle.

Ainsi, de plus en plus de radiosondes sont conçues sur le modèle de **PPC-DOTA** radioétiqueté au cuivre-64, permettant d'obtenir des outils pour imager spécifiquement certains processus biologiques, notamment liés aux différents stades de l'évolution des tumeurs.

B- Synthèse d'un complexe titane (III) – urée

La synthèse de l'urée par Friedrich Wöhler en 1828 marque une rupture dans l'histoire de la chimie . Une application dans le domaine de la chimie organométallique est ici proposée .



urée

Protocole expérimental :
Sous une hotte, 1,0 g de chlorure de titane (III) anhydre est ajouté à une solution aqueuse d'urée (6,2 g, 7 mL d'eau). La solution prend une coloration bleue et s'échauffe. Cette solution est filtrée à chaud pour éliminer un solide blanc identifié à du dioxyde de titane TiO_2 . Le filtrat est ajouté à une solution aqueuse préparée préalablement en chauffant légèrement 12,5 g d'iodure de potassium dans 7 mL d'eau. Le mélange réactionnel est alors refroidi à 0°C. Après essorage et séchage sur verre fritté, on obtient 3,9 g de solide bleu monocristallin, constitué du composé **C** (ion complexe et contre-ions).

Afin de déterminer la formule brute et développée du complexe du titane formé, des analyses spectroscopiques (UV-visible, infrarouge) sont effectuées.

Les spectres UV-visible, enregistrés avec une cuve de 1 cm de longueur, de trois solutions de concentration 50 $mmol.L^{-1}$ en élément titane, préparées par dissolution de 986 mg du solide bleu obtenu, respectivement dans 25 mL d'eau (solution S_1, rose), 25 mL d'une solution d'iodure de potassium saturée (solution S_2, rose) et 25 mL de solution d'urée saturée (solution S_3, bleue), sont représentés sur la figure 7.

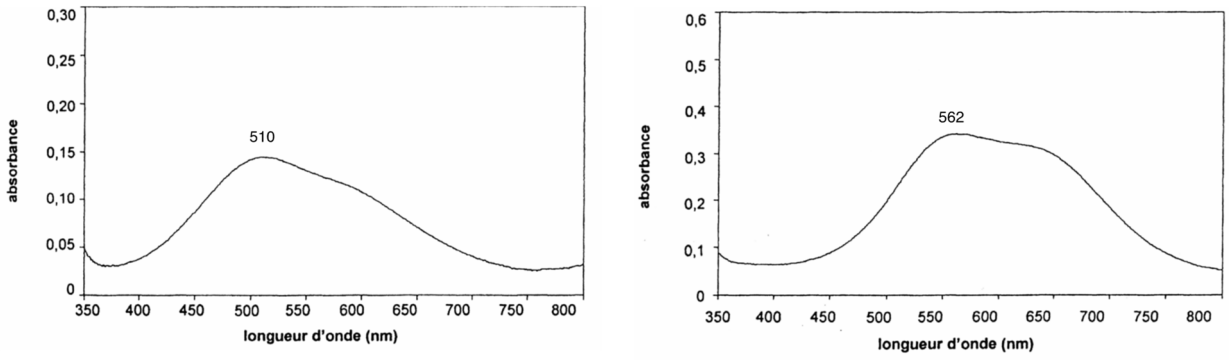


Figure 7 : Spectres UV-visible des solutions S_1 et S_2 (gauche) et de la solution S_3 (droite).

Q14.Déduire de ces données la nature et le nombre de ligands présents dans la sphère de coordination du titane dans le composé **C**.

Q14.Écrire l'équation de la réaction entre l'urée et le chlorure de titane (III). Quel est le rôle des ions iodure ?

Q15. Donner la formule du composé **C** et calculer le rendement de cette synthèse.

Q16. Interpréter la formation du TiO_2 .

Le complexe formé étudié ici est, en première approximation, de symétrie octaédrique.
Q17. Le diagramme d'orbitales moléculaires (OM) fourni ci dessous s'obtient à partir de deux fragments. Préciser quels sont les deux fragments considérés.
Expliquer pourquoi les orbitales e_g du métal interagissent avec des orbitales de fragment alors que les orbitales t_{2g} n'interagissent avec aucune.

Q18. Quelle est la configuration électronique de l'ion libre Ti^{3+} ? Quelle est la configuration électronique du complexe de titane (III) étudié ?

Q19.Interpréter le spectre visible de la solution S_3 et expliquer sa couleur.
Estimer la valeur du coefficient d'absorption molaire à 562 nm du complexe de titane (III) étudié. Commenter.

Q20. Le paramètre Δ_O correspond à l'écart entre les orbitales t_{2g} et e_g (Figure 8). Déterminer la valeur du paramètre Δ_O (en cm^{-1}) pour les complexes des différentes solutions S_1, S_2 et S_3. On précisera la nature de ces complexes.

Q21. Interpréter l'instabilité dans l'eau du complexe présent dans le composé **C**.

Q22. Expliquer comment sont modifiés les niveaux d'énergie du bloc d si deux ligands sont rapprochés du centre métallique selon l'axe z.

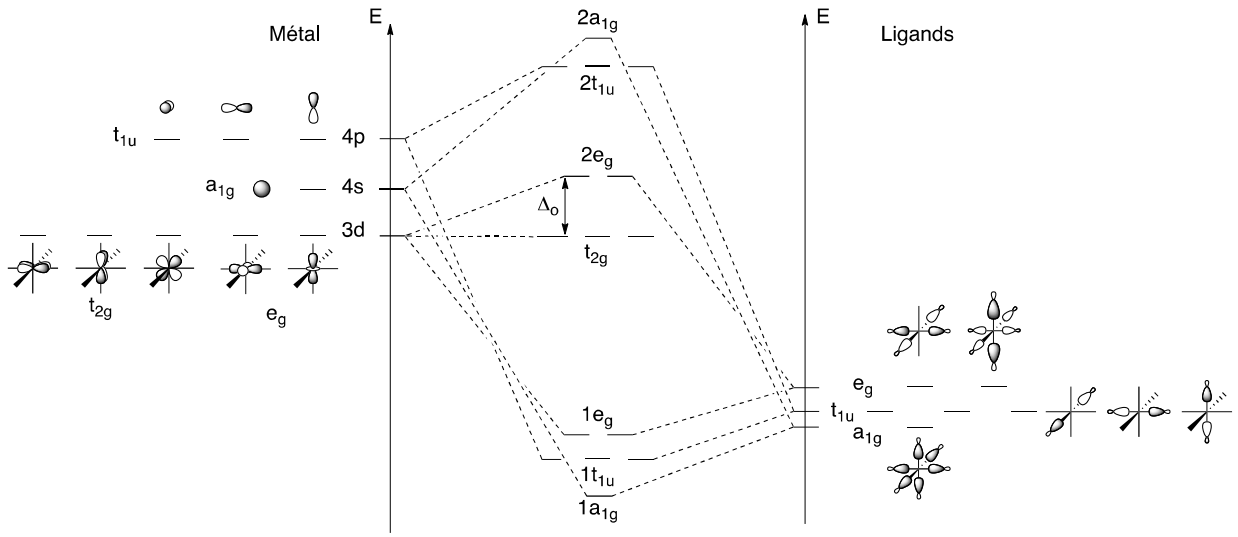


Figure 8 : Diagramme d'OM d'un complexe de symétrie octaédrique.

Les données des spectres infrarouge de l'urée et du complexe présent dans le composé **C** sont rassemblées dans le tableau 2.

Urée σ (cm^{-1})	Complexe σ (cm^{-1})	Attribution
3200-3500 F (3 bandes)	3200-3500 F (3 bandes)	
1680 F	1556 F	
1626 F	1632 F	Déformation N-H
1465 F	1498 m	Élongation C-N

1154 m	1148 m	*Déformation* NH_2
1005 f	1031 f	Élongation C-N

Tableau 2 : Données infrarouge de l'urée et du complexe étudié (F : fort ; m : moyen ; f : faible).

Q23. Écrire toutes les formes mésomères de l'urée.

Q24. Attribuer les bandes des deux premières lignes du tableau et indiquer quelles sont les modifications dues à la complexation avec le titane qui sont observées en infrarouge .
Conclure sur le mode de coordination de l'urée en interprétant ces modifications.

Données :

- **Constante des gaz parfaits : R = 8,314 $JK^{-1}mol^{-1}$**
- **Nombre d'Avogadro $N_A = 6{,}02.10^{23}mol^{-1}$**
- Masses molaires atomiques ($gmol^{-1}$)

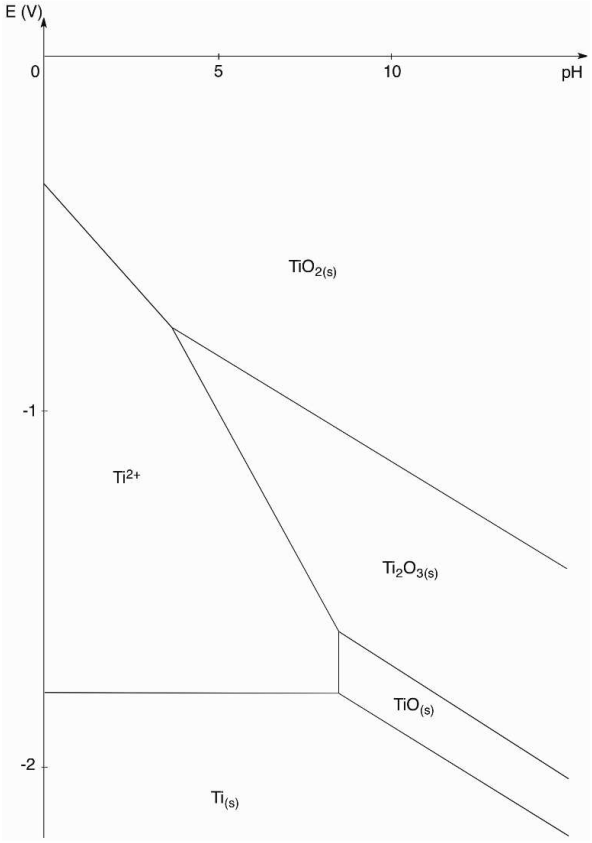
  H : 1 C : 12 N : 14 Ti : 48 K : 39 Cl : 35,5 I : 127
- **Potentiels standard d'oxydo-réduction à 298 K, pH = 0 :**

  $E_1°$ (O_2/H_2O) = 1,23 V
  $E_2°$ (I_3^-/I^-) = 0,54 V
  $E_3°$ (H^+/H_2) = 0,00 V

- **Solubilités dans l'eau à différentes températures :**

  $s_{urée}$(273 K) = 670 $g.L^{-1}$; $s_{urée}$(293 K) = 1080 $g.L^{-1}$; $s_{urée}$(333 K) = 2460 $g.L^{-1}$
  s_{TiO_2}(298 K) = $1{,}57.10^{-5}$ $g.L^{-1}$

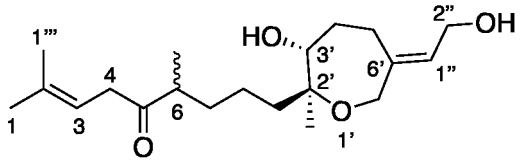
- **Diagramme potentiel-pH du titane pour une concentration totale en titane égale à $1{,}0.10^{-6}$ $mol.L^{-1}$ à 298 K**



Deuxième partie : synthèse du Zoapatanol

Pour l'écriture des mécanismes, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules, lui permettant de se concentrer sur les groupes caractéristiques interagissant. Des données utiles à la résolution du problème sont fournies à la fin de l'énoncé en pages 9 pour la première partie et 21 et 22 pour la deuxième.

Le (+)-zoapatanol est un oxépane diterpénoïde isolé des feuilles de la plante mexicaine zoapatle (*Montanoa tomentosa*), que les femmes mexicaines utilisent depuis des siècles en décoction pour provoquer les règles, faciliter l'accouchement ou mettre fin à une grossesse précoce. Des études récentes confirment que le zoapatanol et ses métabolites pourraient être responsables de l'activité antifertile observée. En 1979, l'isolement et la structure (ci-dessous) du (+)-zoapatanol ont été décrits.



(+)-Zoapatanol

En raison de son profil biologique et de sa structure complexe, plusieurs approches synthétiques ont été envisagées pour sa préparation. Au total, sept synthèses du zoapatanol ont été publiées parmi lesquelles deux sont énantiosélectives.

La première partie de ce problème se focalise sur une synthèse racémique décrite par l'équipe de R. Chen. La deuxième partie aborde une synthèse plus récente, également racémique, décrite par l'équipe de J. Cossy.

Questions préliminaires

1- Donner la configuration absolue des centres stéréogènes 2' et 3' du (+)-zoapatanol en justifiant votre réponse.

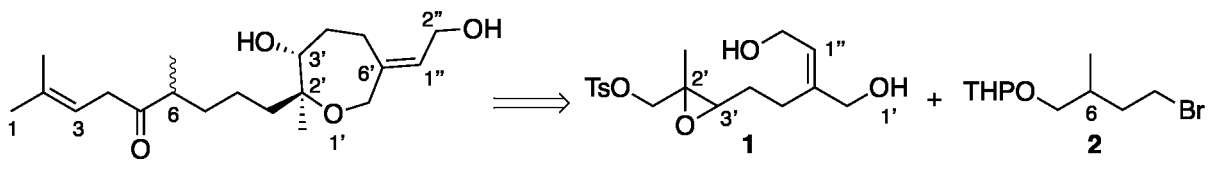
Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^{1}H) à 300 MHz dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$) du (+)-zoapatanol comporte, entre autres, les signaux suivants :

δ (ppm)	Intégration	Multiplicité	δ (ppm)	Intégration	Multiplicité
5,30	1	t, ^3J = 7,0 Hz	3,16	2	d, ^3J = 7,0 Hz
5,47	1	t, ^3J = 7,0 Hz	1,73	3	s
4,20	2	d, ^3J = 7,0 Hz	1,63	3	s

2- Attribuer les différents signaux du tableau à un ou des atomes d'hydrogène caractéristiques du (+)-zoapatanol en justifiant les multiplicités observées (voir les données RMN en page 9).

Synthèse de R. Chen (1980)

La première synthèse totale du (±)-zoapatanol, décrite par l'équipe de R. Chen, nécessite de préparer à la fois l'époxy-diol **1** et le bromure aliphatique **2**, comme le suggère le plan rétrosynthétique du Schéma 1. Une fois ces deux précurseurs obtenus, ils sont assemblés, puis quelques transformations supplémentaires permettent d'aboutir à la molécule de (±) zoapatanol.



(±)-Zoapatanol

Schéma 1

L'époxy-diol **1** a été préparé à partir du myrcène, un monoterpène naturel, selon la séquence du Schéma 2.

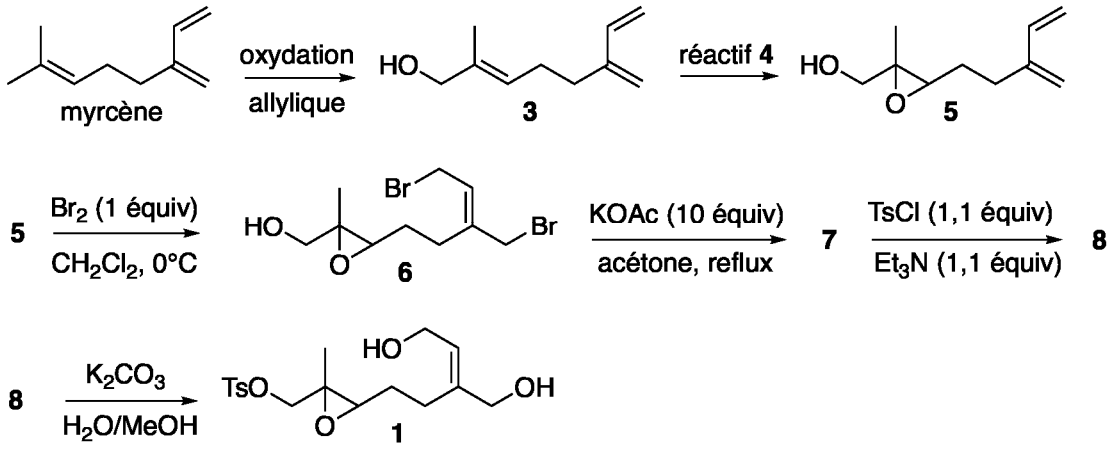


Schéma 2

3-Proposer un réactif **4** permettant la formation de l'époxy-alcool **5** à partir de l'alcool allylique **3**. Justifier la régiosélectivité observée lors de cette réaction. Montrer qu'il s'agit d'une réaction d'oxydation.

4-A l'aide du Document 1, en page 3, proposer un mécanisme justifiant la formation du composé dibromé **6** à partir de l'époxy-alcool **5** (la stéréochimie de la double liaison du composé dibromé ne sera pas discutée). Pourquoi est-il important de n'utiliser qu'un équivalent de dibrome dans cette réaction ?

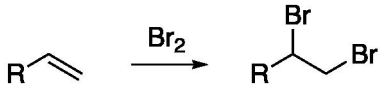
5-Donner la structure du composé **7** obtenu par traitement du dibromé **6** par un excès d'éthanoate de potassium (KOAc soit $KOC(=O)CH_3$).

6-Donner la structure du composé **8** obtenu par traitement du composé **7** par du chlorure de tosyle (TsCl) en présence de triéthylamine. Quel est l'intérêt de cette étape ? En raisonnant par analogie avec la réaction d'un alcool et d'un chlorure d'acide, proposer un mécanisme pour cette réaction.

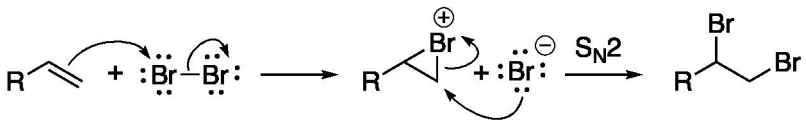
7-Quel type de réaction a lieu lors de la formation de l'époxy-diol **1** à partir du composé **8** ? Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Document 1

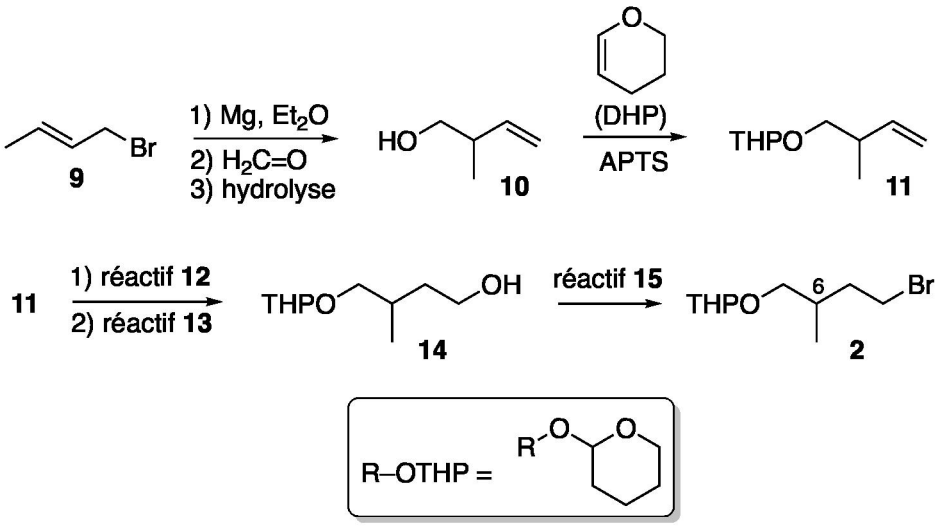
La réaction de bromation des alcènes permet d'accéder à des alcanes 1,2-dibromés (ces derniers pouvant, entre autres, être utilisés pour la formation d'alcynes). La réaction s'effectue par traitement d'un alcène par du dibrome, dans un solvant inerte et à l'abri de la lumière pour éviter des réactions radicalaires parasites.



D'un point de vue mécanistique, il y a, dans une première étape, formation d'un ion bromonium ponté, issu de l'attaque de la double liaison sur le dibrome. Il s'ensuit une attaque nucléophile du bromure formé (Br^-) sur l'ion bromonium via un mécanisme S_N2.



Le bromure aliphatique **2**, dont la fonction alcool est protégée par un groupement tétrahydropyrane (THP), a été synthétisé à partir du bromure allylique **9** (Schéma 3).



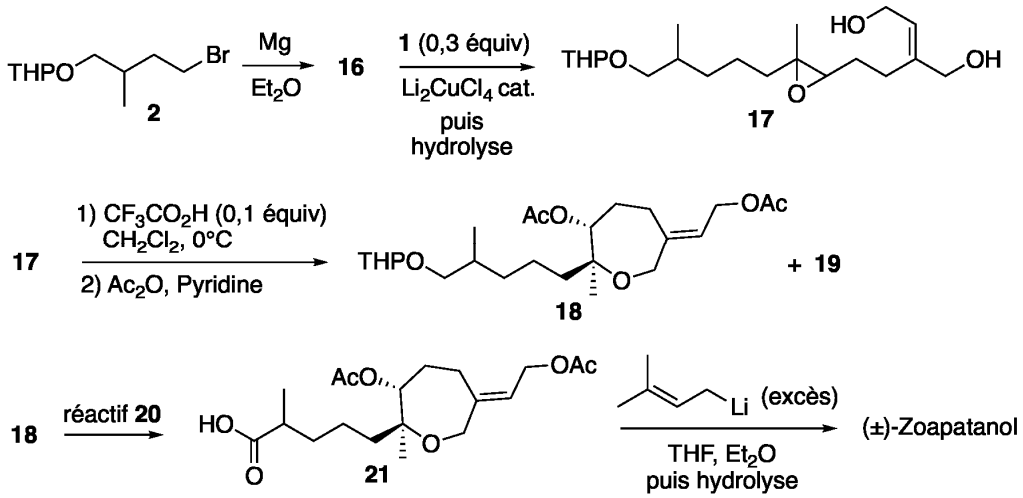
8-Le traitement du bromure allylique **9** par du magnésium, suivi de l'addition de méthanal ($H_2C=O$) conduit après hydrolyse à la formation de l'alcool **10**. A l'aide d'un modèle approprié, expliquer la formation de l'alcool **10** à partir du bromure allylique **9**.

9-Proposer un mécanisme réactionnel pour la protection de l'alcool **10** en présence de dihydropyrane (DHP) et d'acide 4-toluènesulfonique (APTS). Justifier la régiosélectivité de la réaction.

10-En deux étapes, l'alcène **11** est transformé en alcool primaire **14**. Indiquer les conditions réactionnelles pour ces deux réactions : réactif **12** et réactif **13**.

11-Le dérivé bromé attendu **2** est finalement obtenu par traitement de l'alcool **14** par un réactif approprié. Proposer des conditions réactionnelles pour effectuer cette réaction (réactif **15**). Quel autre produit peut être formé lors de cette étape ?

Dans la suite de la synthèse les fragments **1** et **2** sont assemblés, puis après quelques fonctionnalisations, le cycle à 7 chaînons est créé pour finalement conduire au (±)-zoapatanol (Schéma 4).



THF :tétrahydrofurane.

Schéma 4

12-Donner la structure du composé **16** et indiquer les principales conditions à respecter (en les justifiant) pour réaliser sa préparation avec succès.

13-Dans la formation de l'époxy-diol **17**, pourquoi est-il nécessaire d'utiliser un excès de composé **16 ?** Proposer une alternative qui aurait pu permettre d'éviter l'utilisation d'un tel excès.

14-L'époxy-diol **17** est ensuite cyclisé en présence d'une quantité catalytique d'acide 2,2,2 trifluoroéthanoïque (CF_3CO_2H). Quel est le rôle de cet acide ? Comparer son pK_A à celui de l'acide éthanoïque (CH_3CO_2H). Justifier votre réponse.

15-A côté du produit attendu **18** se forme un autre composé cyclique à six chaînons, **19**. Proposer une structure pour ce composé (on ne s'intéressera pas à la stéréochimie du composé **19**). Proposer une méthode pour séparer les composés **18** et **19**.

16-Sachant que le groupement THP**O** se déprotège facilement en milieu acide aqueux , proposer des conditions réactionnelles (réactif **20**) pour préparer le précurseur **21** directement à partir du composé **18**.

17-Lors de la dernière étape qui aboutit à la formation du zoapatanol, les auteurs utilisent un excès d'organolithien (dont la réactivité est proche de celle de l'organomagnésien correspondant). Proposer une explication.

Synthèse de J. Cossy (2005)[2]

Une autre synthèse racémique du zoapatanol décrite par l'équipe de J. Cossy fait intervenir une réaction de cyclisation efficace pour la formation du cycle à sept chainons.[2] La synthèse débute avec la préparation des deux précurseurs **26** et **32** (Schéma 5 et Schéma 6 en page 6), qui sont ensuite assemblés.

Schéma 5

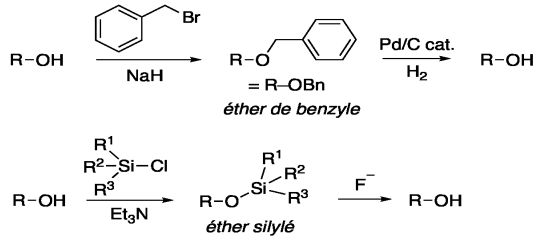
Une des fonctions alcool du diol **22** est protégée via la formation d'un éther silylé (Document 2) avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl), puis la fonction alcool restante est mise à réagir avec le réactif **23** pour conduire au composé **24**. L'analyse du composé **24** par spectroscopie infrarouge (IR) et par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) à 300 MHz dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$) fournit des spectres qui présentent, entre autres les caractéristiques suivantes :

- IR : bande d'absorption intense à 1730 cm^{-1} ;
- RMN ^1H : un triplet à 9,78 ppm intégrant pour un hydrogène dont la constante de couplage ^3J a pour valeur 1,8 Hz.

18- A l'aide de ces données spectroscopiques, proposer, en justifiant votre réponse, une structure pour le composé **24** (voir les données RMN et IR en page 9). Proposer un réactif (réactif **23**) permettant de former le produit **24**.

***Document 2** : Protection de la fonction alcool via la formation d'éthers*

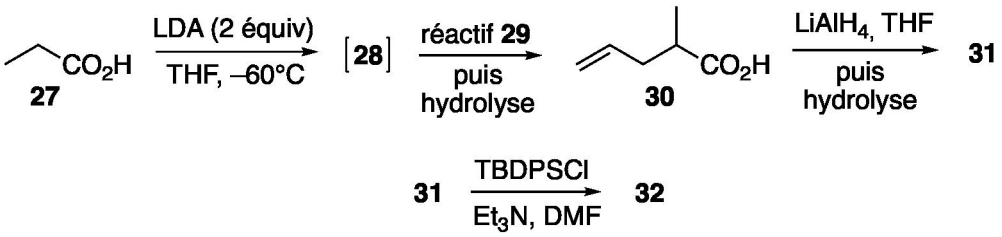
Dans une synthèse, les groupements hydroxyles sont très souvent protégés. Les groupements protecteurs couramment utilisés pour réaliser ces protections sont les éthers de benzyle (R– OBn) et/ou les éthers silylés ($R–OSiR^1R^2R^3$). Les conditions correspondant à leur formation via des réactions de substitution, ainsi que celles de leur déprotection, sont décrites ci-dessous.



Les éthers de benzyle sont facilement déprotégés par hydrogénolyse (H_2, Pd/C cat.), alors que les éthers silylés sont coupés en présence d'ions fluorures. Les éthers silylés fréquemment utilisés sont ceux comportant un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (R^1 = *t*Bu, R^2 = R^3 = Me) abrégé TBS, ou un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (R^1 = *t*Bu, R^2 = R_3 = C_6H_5) abrégé TBDPS.

19-Proposer un réactif (réactif **25**) permettant la formation de l'iodure vinylique **26** à partir du composé **24**. Écrire l'équation bilan de cette réaction et en donner le nom.

La synthèse du deuxième fragment (composé **31**) débute par le traitement de l'acide carboxylique **27** par deux équivalents de diisopropylamidure de lithium (LDA, *i*Pr_2NLi) pour conduire à l'intermédiaire **28** (Schéma 6).



THF : tétrahydrofurane. DMF : *N*,*N*-diméthylformamide

Schéma 6

20-Proposer une structure pour l'intermédiaire **28**. Pourquoi utilise-t-on deux équivalents de diisopropylamidure de lithium (LDA) ?

21-Proposer un réactif (réactif **29**) permettant la formation de l'acide **30** à partir de l'intermédiaire **28**.

22-Proposer une structure pour le composé **31**, obtenu par réaction de l'acide carboxylique **30** avec $LiAlH_4$.

23-A l'aide du Document 2 en page 5, proposer une structure pour le composé **32** obtenu à partir du composé **31** par traitement avec du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPSCl) en milieu basique.

Par la suite, le composé **32** est traité par du 9-BBN pour conduire au composé **33**. Ce dernier est engagé dans une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura en présence de l'iodure vinylique **26** et d'une quantité catalytique de palladium en milieu basique (K_3PO_4, Schéma 7).

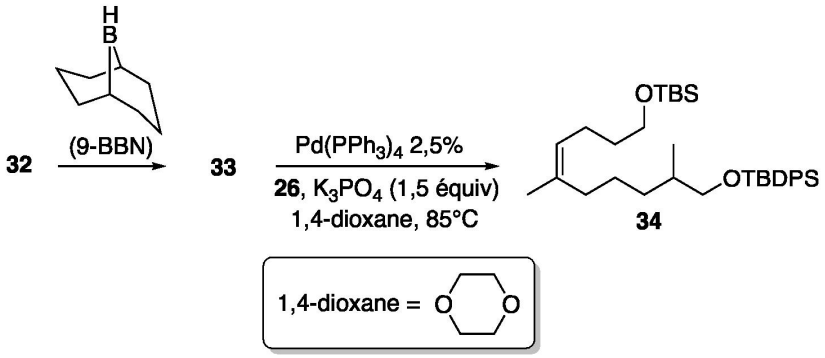


Schéma 7

24-Proposer une structure pour le composé **33**.

La réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, dont l'un des auteurs a obtenu le prix Nobel de chimie en 2010, est une réaction très utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Le mécanisme simplifié de la réaction fait intervenir trois étapes élémentaires (Schéma 8).

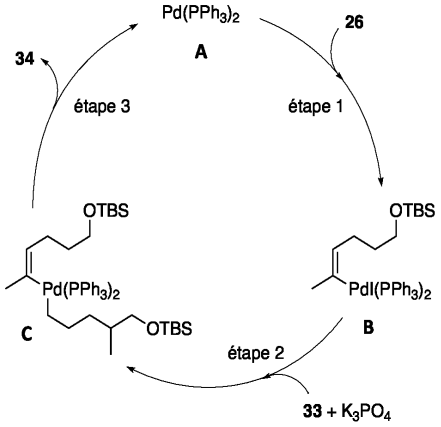


Schéma 8

25-Donner les nombres d'oxydation formels du palladium dans les intermédiaires **A**, **B** et **C**.

26-Nommer les étapes élémentaires 1 et 3.

Une fois le couplage de Suzuki-Miyaura réalisé, le composé **33** est, après différentes étapes, transformé en éther **43** (Schéma 9, ci-dessous).

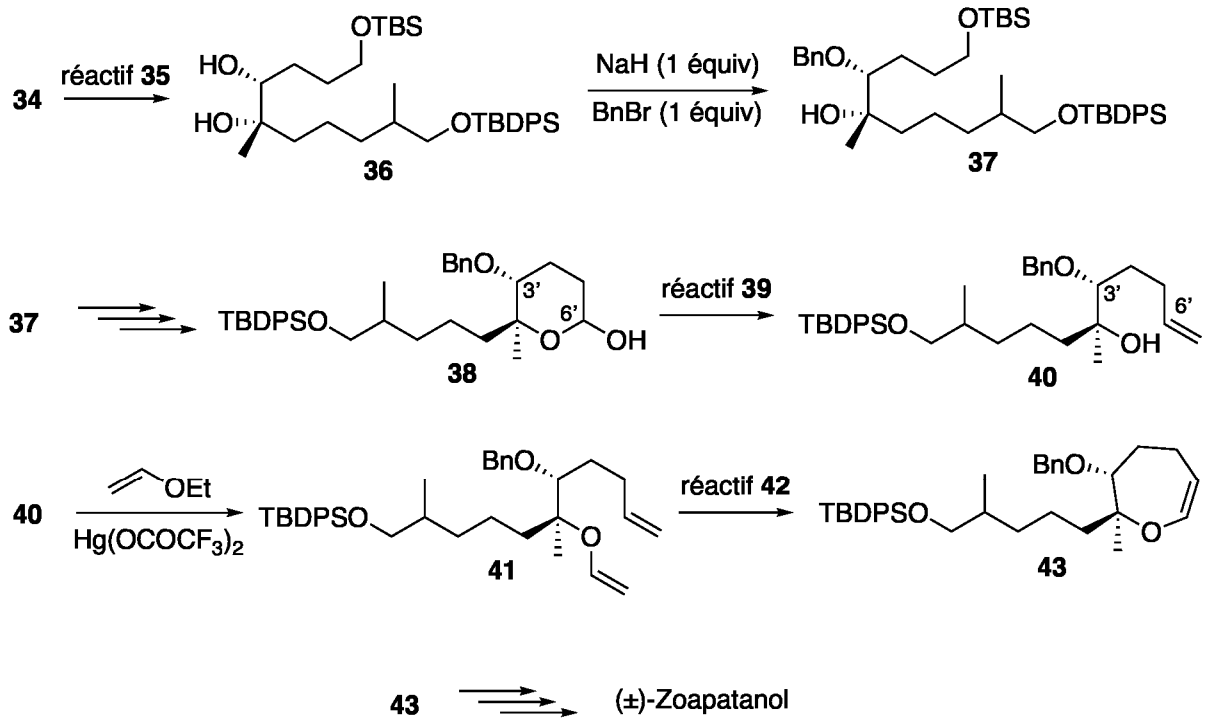


Schéma 9

27-Proposer des conditions (réactif **35**) pour préparer le diol *syn* **36** à partir de l'alcène **34**.

28-Justifier la régiosélectivité de la protection par le benzyle (Bn) du diol **36** (Document 2).

Par départ du groupe *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS), oxydation de l'alcool libéré en acide carboxylique, puis semi-réduction de la lactone résultante par l'hydrure de diisobutylaluminium, l'alcool **37** est transformé en lactol **38** en trois étapes.

29-Quel est le nom de la fonction chimique portée par l'atome de carbone fonctionnel C6' du lactol **38** ? Cette molécule est en équilibre avec une forme minoritaire ouverte. Proposer une structure pour cette forme ouverte du lactol **38**.

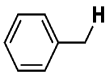
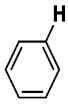
30-Proposer un réactif **39** permettant de former l'alcène **40** à partir de la forme ouverte précédente. Donner une synthèse en deux étapes du réactif **39**.

31-Proposer un catalyseur (réactif **42**) permettant d'effectuer la cyclisation de l'éther **41** en éther **43**. Quel est le nom de cette réaction ?

Finalement, le (±)-zoapatanol est obtenu en quelques étapes non étudiées ici à partir du composé **43**.

DONNEES

RMN ^1H (gamme de déplacements chimiques)

Proton	δ (ppm)
	1,5–2,4
	2,3–2,9
	2,3–3,7
	3,4–4,2
	4,5–7,2
	6,5–9,0
	9,0–10,5

IR (gamme de fréquences de vibration)

Liaison	v (cm^{-1})	Intensité
OĐH alcool	3650–3200	forte, large
C=O ester aliphatique	1750–1730	forte
C=O ester conjugué	1730–1715	forte
C=O aldéhyde aliphatique	1740–1720	forte
C=O cétone aliphatique	1725–1705	forte
C=O aldéhyde conjugué	1705–1680	forte
C=O cétone conjuguée	1705–1680	forte
C=C alcène	1675–1645	moyenne
C=C alcène conjugué	1650–1635	moyenne

pK_A de quelques acides dans l'eau.

Couple	pK_A
$CF_3CO_2H/CF_3CO_2^-$	Đ 0,8
$CH_3CO_2H/CH_3CO_2^-$	4,8
HCO_3^-/CO_3^{2-}	10,3
Et_3NH^+/Et_3N	10,8
ROH/RO^-	16 (alcool primaire)
	16,5 (alcool secondaire)
	17 (alcool tertiaire)
$(i\text{Pr})_2NH/(i\text{Pr})_2N^-$	36
$R\text{-}H/R^-$	~ 50