

PC* 2023 / 2024

Belleuve

Devoir à rendre le 18 Décembre - Eléments de correction

Exercice 1 : Synthèse de la (+) artémisinine (Mines – Ponts , PC , 2023)

Q1. Les seuls centres stéréogènes pour la molécule sont des atomes de carbone asymétriques ; on en compte 7 : C₃ , C_{5a} , C₆ , C_{8a} , C₉ , C₁₂ , C_{12a} .

Rapport : Les candidats se contentent trop souvent de donner le nombre de centres stéréogènes sans préciser lesquels

Q2. La justification des stereodescripteurs suppose de déterminer le classement CIP des substituants , ce classement doit être justifié et clairement écrit sur la copie .

Atome C ₆	Atome C ₁₂
C_{5a} > C₇ > CH₃ > H	O > O₁₃ > C_{12a} > H
Descripteur R	Descripteur S

Rapport : Le classement des groupements selon les règles CIP ne suffisait pas à justifier de la configuration. Il fallait montrer le sens de rotation autour des carbones asymétriques.

Q3. (+) signifie que la molécule est **dextrogyre** autrement dit elle est optiquement active et fait dévier le plan de polarisation d'une lumière polarisée vers la droite (sens horaire) .

Technique expérimentale : **polarimétrie** ou mesure du pouvoir rotatoire α .

Protocole expérimental : un tube de longueur connue (usuellement 1 dm) est rempli avec une solution de l'espèce à analyser.

Le tube est placé dans le polarimètre de Laurent éclairé à l'aide d'une lumière polarisée . L'angle et le sens dont il faut tourner pour rétablir l'équipénombre est l'angle α .

Polarimètre de Laurent :



L'espèce analysée est en solution

Propriétés de l'angle de déviation α

Loi de Biot ; pour une espèce $\alpha = [\alpha]_{25}^D l C$

25 : température (°C) , D : lampe au sodium

$[\alpha]_{25}^D$ **pouvoir rotatoire spécifique** de l'espèce ,
valeurs opposées pour deux énantiomères

α est une grandeur additive

Rapport : Le caractère dextrogyre est parfois confondu avec lévogyre. Le fonctionnement du polarimètre de Laurent est mal connu et mal expliqué. On trouve des étudiants qui pensent que le passage dans la solution optiquement active polarise la lumière, ou même que la solution dévie la lumière. Un schéma est souvent plus parlant, précis et rapide pour illustrer son propos, même s'il n'est pas nécessairement attendu .

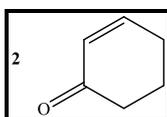
Q4. Lorsqu'il s'agit de déterminer la formule semi développée d'une espèce à partir de sa formule brute , il est intéressant (conseillé....) de calculer son indice d'insaturation :

$$i = \frac{1}{2}(2 * 6 + 2 - 8) = 3$$

Le motif énone contenant déjà 2 insaturations , le composé 2 cherché doit présenter une autre double liaison ou un cycle .

A partir du spectre RMN¹H et plus précisément de l'intégration , on ne peut envisager que des H isolés (1H) ou des groupes CH₂ .

En conclusion , les 3 groupes CH₂ et l'hypothèse de cycle conduisent à la formule :



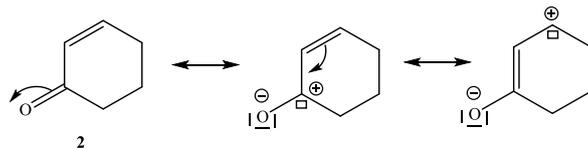
Q5. L'attribution des signaux d'un spectre RMN¹H est basée sur les 3 informations : intégration ,déplacement chimique , δ (lié au phénomène de blindage) et mutiplicité du signal (liée au phénomène de couplage) . Il faut aussi garder le souci de lisibilité pour ce type de réponse : utiliser une numérotation permettant de facilement identifier les protons et garder les groupes CH , CH₂ ou CH₃ facilement reliables à l'intégration .

Pour une bonne lisibilité , reproduire la formule du composé sur la copie et noter sur cette formule la valeur du déplacement chimique ou le numéro du signal pour chacun des H identifiés .

	Signal	I	δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
	5	1	7,00	dt	Proton fortement déblindé , δ attribuable à un H éthylénique Couplé à 1H ₄ (d) et à 2 H ₃ (t)
	4	1	6,01		Proton fortement déblindé , δ attribuable à un H éthylénique Coulé avec 1 H ₅
<i>Ou</i>	3	2	2,43	t	Couplé à 2H
	2	2	2,38 – 2,32	m	
	1	2	2,00-2,04	m	Protons les plus blindés

Rapport : Les attributions de signaux sont rarement justifiées, de même que les multiplicités qui sont couramment réduites à un simple « nombre de voisins ». Peu de candidats justifient le doublet de triplet par les constantes de couplage différentes.

Q6. Un organomagnésien est un exemple de nucléophile carboné, le composé 2 intervient alors comme électrophile. La question qui se pose est celle du site électrophile : pour cela on considère les effets électroniques.



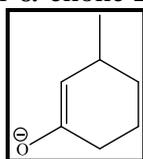
Ainsi, il apparaît deux sites carbonés électrophiles ...

En se plaçant dans le cadre de l'approximation des orbitales frontalières, la réactivité du composé 2 (électrophile) peut être prévue en considérant l'interaction

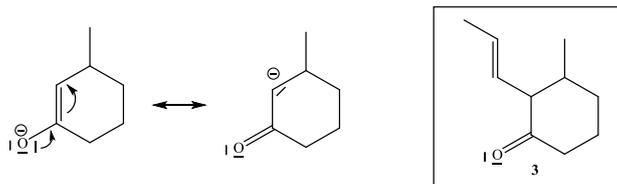
HO (organozincique) – BV (2)

La condition de recouvrement maximal entre orbitales frontalières se traduit par la fixation du nucléophile sur le site de la BV associé au plus gros coefficient, à savoir la carbone n° 4.

Ainsi par addition nucléophile de $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$ sur l' α -énone 2, on forme l'énolate



Conformément à ce qui sera vu par la suite, un ion énolate est un nucléophile potentiel et plus précisément un nucléophile carboné : en présence du dérivé bromé, il se produit une réaction de $\text{S}_\text{N}2$ qui conduit au produit 3 :



Rapport : la justification du contrôle frontalier est fréquemment fautive, avec un vocabulaire inadéquat ou incomplet. On trouve ainsi des HO ou des BV associées à des atomes

.....On retrouve une erreur déjà présente dans les questions précédentes, à savoir une confusion entre l'énergie d'une orbitale et les coefficients sur les atomes. On trouve aussi fréquemment que la réaction se produit entre les orbitales HO et BV ayant le plus gros coefficient sur leurs atomes. Le jury rappelle qu'une molécule ne réagit pas avec son orbitale frontalière mais interagit. La méthodologie de l'utilisation des orbitales frontalières est mal maîtrisée et représentée.

Q7. Le complexe du cuivre peut se fixer sur l'oxygène de la cétone comme un acide de Lewis : ceci a pour effet de diminuer le niveau d'énergie de la BV et donc de favoriser la réaction d'addition nucléophile de l'organozincique.

De plus, l'introduction d'un ligand chiral permet de différencier les deux faces du plan contenant la double liaison $\text{C}=\text{O}$ (et de l'énolate) : l'addition nucléophile ne fait plus de façon équiprobable sur les deux faces (comme pour un RMgX) mais sélectivement selon une face ; on réalise ainsi des réactions stéréosélectives à l'origine de la chiralité du composé 3.

Exercice 2

8. La réponse à cette question nécessite d'analyser les transformations réalisées au cours de chaque étape .

Etape	Caractéristiques Transformation	Conditions opératoires
A 8 → 7	Acétalisation 8 intervient comme diol : il faut introduire la propanone	6 On réalise une transacétalisation
B 7 → 6	Réduction d'un ester (lactone) en alcools primaire Réactif classique : LiAlH ₄	4
C 6 → 5	Formation d'ester sulfonique Schéma classique : ROH + MsCl (CH ₃ SO ₂ Cl) + base	2
D 5 → 4	Substitution nucléophile sur les mésylates à l'aide d'un nucléophile azoté	5
E 3 → 2	Réduction d'un aldéhyde en alcool primaire . LiAlH ₄ et NaBH ₄ sont des réducteurs potentiels Mais NaBH ₄ ne pourrait pas réduire l'ester : on associe LiAlH ₄ à l'ester et NaBH ₄ à cette étape	1
F 2 → 1	Il s'agit d'une étape de déprotection de l'amine analogue à celle d'un alcool protégé sous forme d'éther benzylique : le réactif à privilégier est H ₂	3

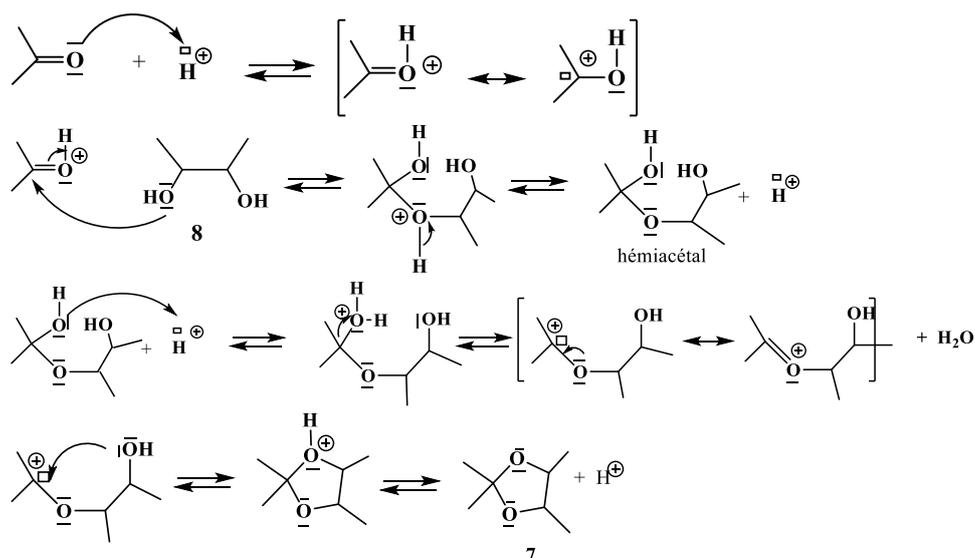
9. La transformation de 8 en 7 est une acétalisation pour laquelle on peut proposer les conditions classiques :

Réactif : acétone ou propanone CH₃COCH₃

Catalyseur : acide tel que l'APTS

Montage permettant d'optimiser le rendement en acétal : montage de Dean Stark .

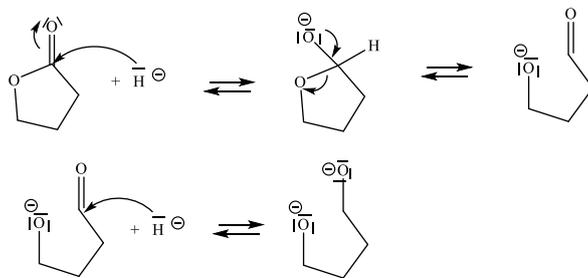
Mécanismeen se limitant aux parties utiles (le composé 8 intervient en tant que diol)



10. La transformation de 7 en 6 consiste à réduire la lactone ou ester cyclique , l'agent réducteur est LiAlH₄

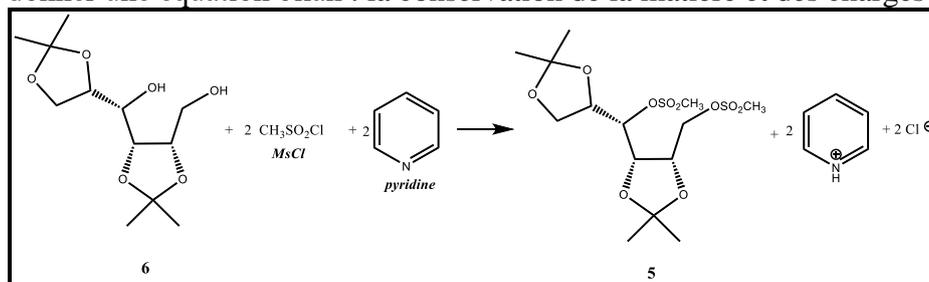
Mécanisme classique pour Nu + ester : addition suivie d'élimination .

En se limitant aux parties utiles et en assimilant LiAlH₄ à un ion hydrure :



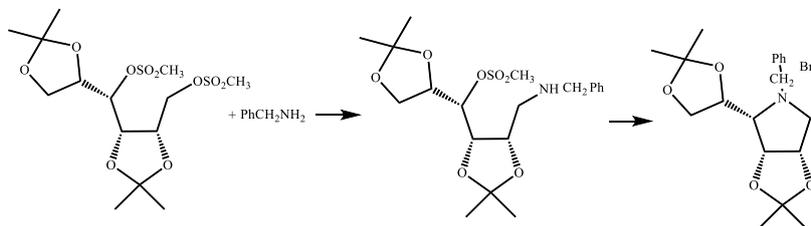
Une dernière étape d'hydrolyse acide permet de générer les deux fonctions alcool.

11. Il s'agit ici de donner une équation bilan : la conservation de la matière et des charges doit être respectée



La DMAP est un catalyseur, elle ne doit pas apparaître dans l'équation bilan.

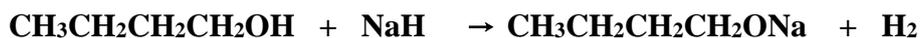
12. Les esters sulfoniques constituent une forme activée des alcools et plus précisément une activation électrophile, ce qui favorise les réactions de substitution nucléophile. La benzylamine PhCH_2NH_2 est une espèce nucléophile. Ainsi la transformation de 5 en 4 est une réaction de substitution nucléophile ; plus précisément, on doit envisager 2 substitutions nucléophiles successives, la deuxième étant intramoléculaire.



Le carbone porteur du groupe mésylate OMs étant primaire, le mécanisme le plus probable est un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$.

Exercice 3 : (centrale PC 2022)

Q13. L'hydruide de sodium intervient en tant que **base** ; par réaction acide-base avec le butan-1-ol il conduit au butanolate de sodium



Q42. Evaluation des quantités de matière :

$$\text{NaH} \quad M = 24 \text{ gmol}^{-1} \quad n = 200 \cdot 10^{-3} / 24 = \mathbf{8,33 \cdot 10^{-3} \text{ mol}}$$

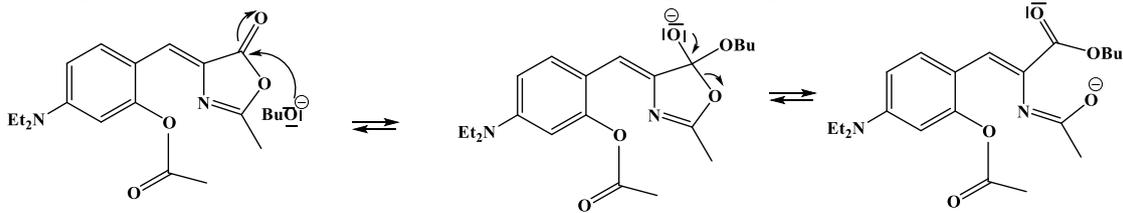
$$\text{Butanol } \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O} \quad M = 74 \text{ gmol}^{-1} \quad n = 500 \cdot 10^{-3} \cdot 0,83 / 74 = \mathbf{5,6 \cdot 10^{-3} \text{ mol}}$$

$$\mu = 0,83 \text{ gmol}^{-1}$$

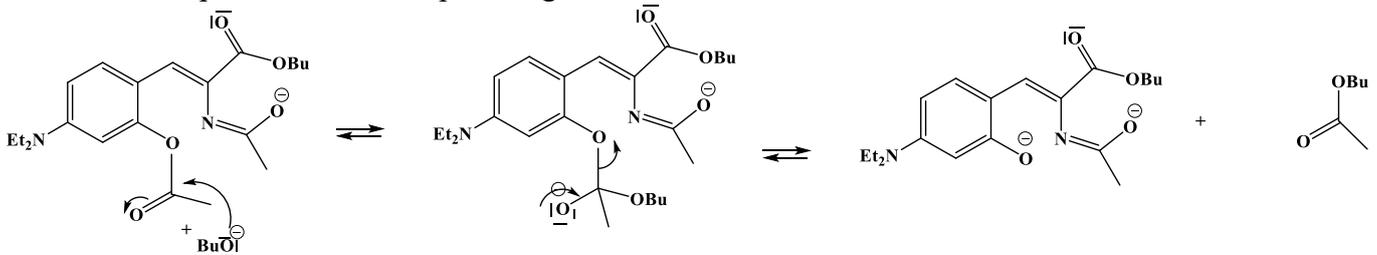
$$\text{Oxa } \text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \quad M = 316 \text{ gmol}^{-1} \quad n = 853 \cdot 10^{-3} / 316 = \mathbf{2,7 \cdot 10^{-3} \text{ mol}}$$

NaH est introduit en excès par rapport au butanol : on s'assure ainsi de la transformation quantitative du butanol.

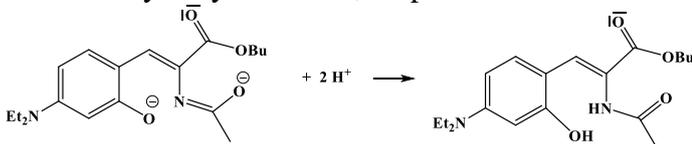
Le butanol et donc le butanolate est introduit en quantité deux fois supérieure à celle de Oxa , 2 équivalents sont nécessaires pour réaliser la transformation voulue : BuO^- peut réagir sur les deux fonctions ester :



Le deuxième équivalent de BuO^- peut réagir de même sur l'autre fonction ester :



Lors de l'hydrolyse acide , on protone tous les sites basiques



Remarque : l'hydrolyse acide doit être contrôlée pour éviter la protonation du groupe Et_2N -

Q15. Phase aqueuse : espèces ioniques H^+ , Na^+ , Cl^- , CH_3COOH et BuOH
Phase organique : Oxa n'ayant pas réagi , E' , THF , BuOH

Q16. L'extraction a pour objectif d'isoler en phase organique le produit d'intérêt , c'est-à-dire E'

La solubilité de BuOH est plutôt faible dans le dichlorométhane : on évite ainsi d'entraîner le butanol en phase organique .

Il est non miscible à l'eau et sa densité très différente de celle de l'eau permettra une meilleure séparation phase aqueuse -phase organique

La température d'ébullition pas très élevée permettra de faciliter son élimination .

A côté de ces avantages , on peut noter sa toxicité .

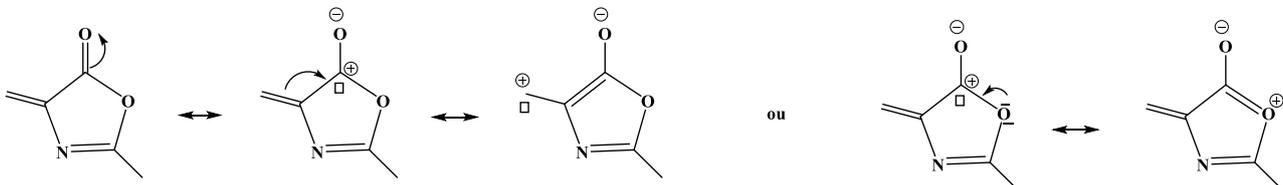
Q17. Oxa est le réactif limitant , le rendement s'exprime alors selon

$$rdt = \frac{n(E')}{n_0(Oxa)} = \frac{695 \cdot 10^{-3}}{348} \frac{1}{n_0(Oxa)} = \frac{2 \cdot 10^{-3}}{2,7 \cdot 10^{-3}}$$

$$\boxed{rdt = 74 \%}$$

Mécanisme d'ouverture du cycle à 5 chaînons

Q18. La localisation des sites électrophile et nucléophile est une conséquence des effets électroniques et essentiellement des effets mésomères :



On en déduit que :

- les sites électrophiles sont les atomes de carbone C₆ et C₁
- les sites nucléophiles sont l'azote et l'oxygène O₇

Q19. Si la réaction se produit sous contrôle orbitalaire , il faut d'abord identifier l'interaction HO – BV privilégiée . Ici , le nucléophile est clairement identifié : BuO⁻ , aussi l'interaction à considérer est HO (butanolate) – BV (oxa)

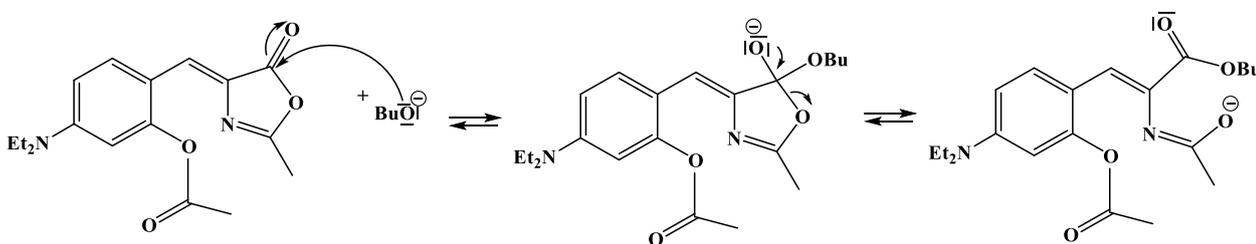
Ensuite la recherche du recouvrement maximal conduit à fixer l'ion butanolate sur le site de la BV de Oxa' ayant le plus gros coefficient , il s'agit du carbone C₁ .

Le modèle de contrôle orbitalaire ne permet donc pas d'interpréter les résultats .

Si la réaction se produit sous contrôle de charge , l'ion butanolate se fixe préférentiellement sur le site ayant la charge positive la plus importante , il s'agit du carbone C₆ , ce qui est compatible avec les résultats .

En conclusion , la régiosélectivité observée montre que la réaction se produit sous contrôle de charge .

Q20. On retrouve le mécanisme classique AN/E , cf ci-dessus :



Q21. En phase gazeuse , l'enthalpie standard de réaction peut s'exprimer en fonction des enthalpies standard de formation des liaisons formées et rompues. Il suffit de faire le bilan des liaisons formées et rompues :

$$\Delta_r H^\circ = D_{N-H} + D_{C=O} - D_{N=C} - D_{C-O} - D_{O-H} + D_{C-N}$$

$$\boxed{\Delta_r H^\circ = + 86 \text{ kJmol}^{-1}} : \Delta_r H^\circ > 0 : \text{reaction endothermique}$$

Q22. Compte tenu de l'approximation sur l'entropie standard :

$$\Delta_r G^\circ \approx \Delta_r H^\circ$$

$$D'autre part \Delta_r G^\circ = - RT \ln K^\circ$$

$$\text{On en déduit } K^\circ (10^\circ \text{ C}) = \exp (- 36,5) = 1,34 \cdot 10^{-16} \ll 1$$

Ainsi , à 10°C , la réaction ne se fait pratiquement pas et donc E' est stable .

Q23. La transformation E' = E'' étant endothermique , d'après la relation de Van't Hoff, elle est favorisée par une augmentation de température .

Pour augmenter la proportion de E' , il faut donc diminuer la température , ce qui est conforme aux conditions retenues .