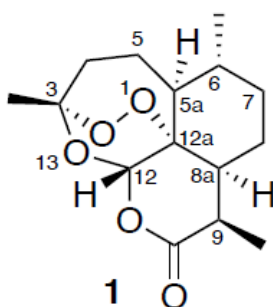


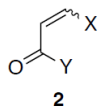
Devoir 4 à rendre le lundi 18 Décembre

Exercice 1 : La (+)-artémisinine (**1**) (Figure 10), molécule isolée de la plante *Artemisia annua* (utilisée depuis très longtemps dans la pharmacopée chinoise), est actuellement une des molécules les plus efficace dans la lutte contre le paludisme. Sa synthèse a fait l'objet de multiples publications, dont celle de S. Cook et C. Zhu qui va être étudiée par la suite..

Figure 10. La (+)-artémisinine (**1**)

- Q1-** Dénombrer les centres stéréogènes de la (+)-artémisinine (**1**).
Q2- Déterminer les stéréodescripteurs des centres stéréogènes 6 et 12 de cette molécule.
Q3- Quel est le sens du préfixe (+) devant le nom de la molécule ? Nommer et décrire en quelques lignes la technique expérimentale permettant la mesure de la grandeur physique associée à ce phénomène.

Le composé de départ de la synthèse est le composé carbonyle α,β -insaturé **2**, de formule brute C_6H_8O , qui présente les caractéristiques spectroscopiques RMN 1H suivantes :

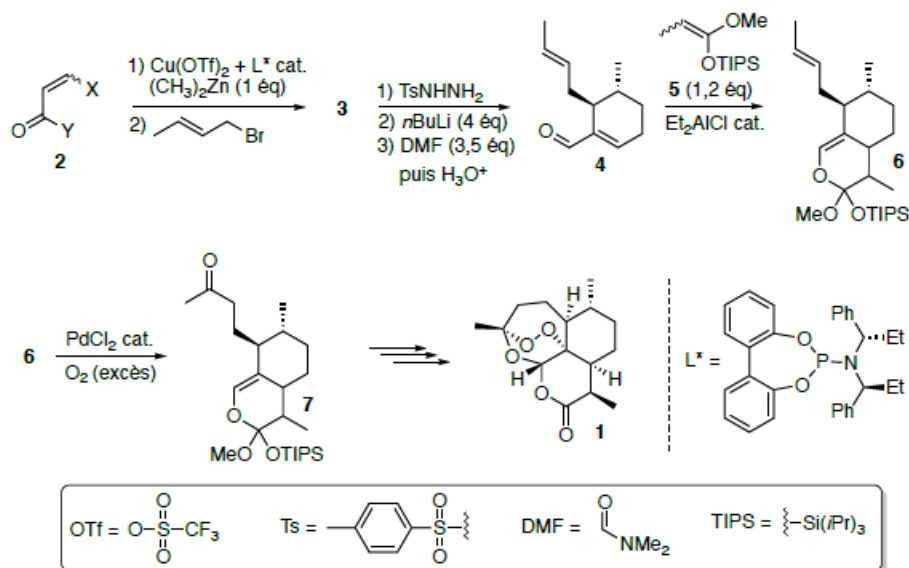


Signal	δ (ppm) ^a	I ^b	Multiplicité ^c
1	2,00–2,04	2	m
2	2,38–2,32	2	m
3	2,43	2	t, $J = 7,2$ Hz
4	6,01	1	d, $J = 10,1$ Hz
5	7,00	1	dt, $J = 10,1$ et $4,2$ Hz

^a Déplacement chimique. ^b Intégration. ^c m : multiplet, s : singulet, d : doublet, t : triplet.

- Q4-** Proposer une structure pour le précurseur **2** et donner son nom en nomenclature systématique.
Q5- Attribuer chacun des signaux aux différents protons de la molécule **2** (la multiplicité du signal RMN 1H n°5 devra être justifiée).

La synthèse de la (+)-artémisinine (**1**) a été réalisée à partir de l'énone **2** (Schéma 1).



La formation de **3** à partir de **2** se fait en deux étapes, menées continûment, dans le toluène anhydre (la réactivité de l'organozincique $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$ sera considérée comme similaire à celle d'un organomagnésien). Pour en comprendre le déroulement, les caractéristiques des orbitales frontalières HO et BV de l'énone **2** ont été déterminées par la méthode de Hückel simple (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des orbitales frontalières du précurseur **2**.

Tableau 1. Caractéristiques des orbitales frontalières du précurseur **2**.^a

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°					
	1	2	3	4	5	6
HO	0,54	-0,068	-0,62	-0,48	0,30	0,043
BV	0,37	-0,56	-0,20	0,66	-0,19	0,16

^a Chaque coefficient est associé à la contribution d'une orbitale atomique d'axe perpendiculaire au plan moyen de la molécule. X et Y ont été modélisés comme des méthyles.

Q6- En s'aidant des données (Tableau 1), décrire la réactivité de la molécule **2** dans le contexte de la synthèse (Schéma 1).

[5/2] Proposer un mécanisme réactionnel simplifié justifiant la formation du composé **3** en précisant l'intermédiaire formé à l'issue de la première étape.

Q7- Préciser le rôle possible du complexe de cuivre et l'origine de la chiralité observée pour le composé **3**.

Exercice 2 :

L'**immuciline H** a été identifiée comme inhibiteur potentiel des enzymes de type PNP – figure 11. Sa structure étant proche de celle du substrat dans l'état de transition, elle forme un complexe stable avec la protéine. Cela permet d'inhiber l'action de l'enzyme et d'assurer une régulation qui peut apporter des améliorations sur le plan physiologique.

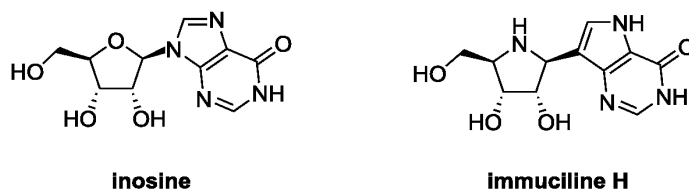


FIGURE 11 – Structure de l'inosine, substrat des enzymes de type PNP, et de l'**immuciline H**, qui les inhibe.

Cette partie s'intéresse aux premières étapes de la synthèse de l'**immuciline H**. La première partie correspond à la synthèse d'un dérivé de l'iminoribitol **1** à partir de la gulono-1,4-lactone **8** (figure 12).

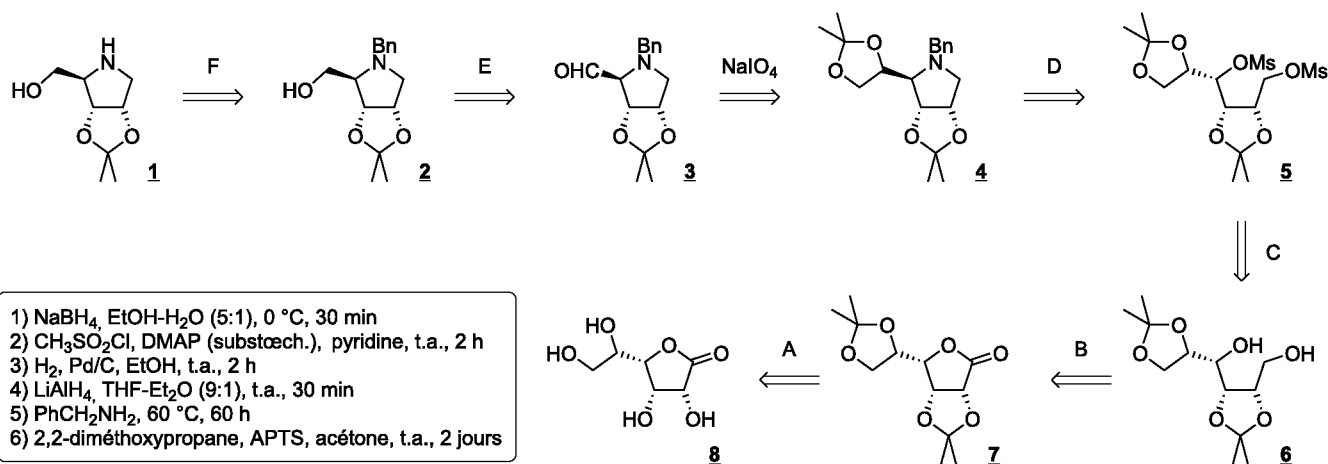


FIGURE 12 – Schéma rétrosynthétique **1** => **8**. Le symbole => indique que la molécule à gauche de la flèche a été synthétisée à partir de la molécule à droite de la flèche. Tous les acronymes sont explicités à la fin du sujet.

8. Faire correspondre les étapes (A–F) du schéma rétrosynthétique donné en figure 12 aux conditions opératoires 1) à 6) qui y sont détaillées. Aucune justification n'est attendue. *On admettra que les conditions 4) sont utilisées avant les conditions 1) dans l'ordre chronologique de la synthèse.*

9. Proposer d'autres conditions opératoires pour effectuer la transformation **8** → **7**. Donner le mécanisme correspondant à cette proposition.

10. [5/2] Représenter le mécanisme schématique de la transformation **7** → **6**. Pour cela, le réactif utilisé pourra être assimilé à un ion hydrure.

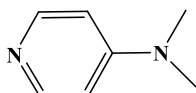
11. Donner l'équation de réaction de la transformation **6** → **5**. Commenter le fait de ne pas opérer en milieu acide lors de cette réaction.

12. Représenter le mécanisme réactionnel le plus probable de la transformation **5** → **4** au vu des structures.

Abréviations

 Δ à reflux**iPr** groupement isopropyle**Ac-** acétyle, $\text{CH}_3\text{CO}-$ **anh.** anhydre**APTS** acide paratoluènesulfonique**aq.** aqueux**Bn-** benzyle, Ph-CH_2- **Bz-** benzoyle, $\text{Ph-CHO}-$ **Cbz-** carboxybenzyl-**DBU** 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène**DMAP** 4-diméthylaminopyridine

DMAP

**DMF** N,N-diméthylformamide**Ms-** mésyl ou méthylsulfonyl, $\text{CH}_3\text{-SO}_2-$ **NCS** N-chlorosuccinimide**Ph-** Phényle, H_5C_6- **substœch.** substœchiométrique**t.a.** température ambiante**THF** tétrahydrofurane

Exercice 3 : l'oxazolone Oxa a été synthétisée à partir du 4-diéthylaminosalicylaldéhyde lors d'une séquence qui ne sera pas étudiée. Oxa a ensuite été mis en présence du butan-1-olate de sodium formé in situ à partir du butan-1-ol pour donner E' (figure 19).

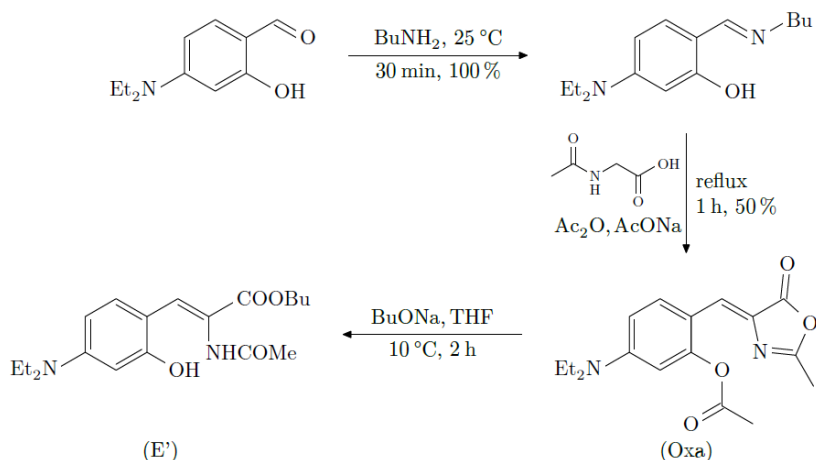


Figure 19

1) Étude du protocole expérimental de la dernière étape

On donne le protocole de synthèse de l'ester E' à partir de l'oxazolone Oxa.

Sodium hydride (200 mg) was washed with cyclohexane and suspended in freshly distilled tetrahydro furane (10 mL) at 0 °C. Butan-1-ol (500 μL) was slowly added at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then Oxa (853 mg) was carefully added at 0 °C. The mixture was stirred for another 2 h at 10 °C. Water (5 mL) was added and the solution was neutralized with 1 mol·L⁻¹ HCl. The mixture was extracted with dichloromethane and the organic layer was washed with saturated NaCl, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to an orange oil. The oil was triturated in cyclohexane to give a pale yellow powder which was filtered and dried in vacuo. The product was recrystallized in dichloroethane. 695 mg of E' were isolated.

Q 13. Indiquer le rôle de l'hydruure de sodium NaH dans ce protocole.

Q 14. Justifier le choix des quantités de matière des espèces chimiques introduites.

Q 15[facultative] . Lister les entités chimiques présentes d'une part dans la phase aqueuse et d'autre part dans la phase organique à la suite de l'extraction liquide-liquide.

Q 16. [facultative] Commenter le choix du dichlorométhane comme solvant d'extraction. Plusieurs caractéristiques du solvant seront à prendre en compte dans la réponse.

Q 17. Déterminer le rendement de la synthèse de l'ester E'.

2) Mécanisme d'ouverture du cycle à 5 chaînons

Oxa', représentée figure 20, a été utilisée pour modéliser l'ouverture du cycle à 5 chaînons de l'oxazolone Oxa par l'ion butan-1-olate.

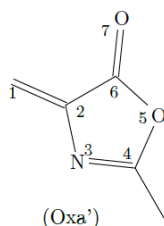
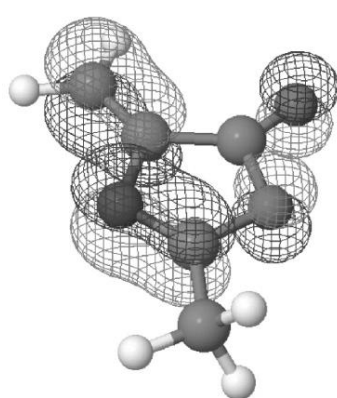


Figure 20

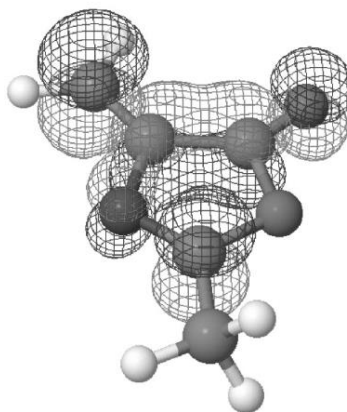
Q 18. Localiser les sites électrophiles de la molécule Oxa' en justifiant.

Les surfaces d'isodensité des orbitales moléculaires frontalières de la molécule Oxa' sont reproduites en figure 21.

Le tableau 4 précise les coefficients portés par chaque atome dans la HO (plus haute orbitale moléculaire occupée) et dans la BV (plus basse orbitale moléculaire vacante) ainsi que les charges électroniques partielles de chaque atome.



HO



BV

Figure 21

Atome	1	2	3	4	5	6	7
Coefficient dans la HO	-0,46	-0,31	0,49	0,36	-0,41	0,05	0,34
Coefficient dans la BV	0,64	-0,39	-0,26	0,46	-0,03	-0,38	0,45
Charge partielle	-0,10	0,04	-0,28	0,24	-0,25	0,30	-0,22

Tableau 4 Valeurs calculées à l'aide du site MolCalc

Q 19. Interpréter la régiosélectivité de l'ouverture du cycle à 5 chaînons de la molécule Oxa par l'ion butan-1-olate.

Q 20. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette ouverture de cycle. On pourra l'écrire sur la molécule Oxa'.

On aurait pu imaginer la formation de l'espèce E'' au lieu de la formation de E' (figure 22)

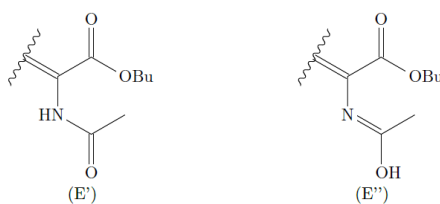


Figure 22

Q 21. Estimer la valeur de l'enthalpie standard de la réaction $E' = E''$. Commenter.

Q 22. En supposant que les entropies molaires standard des formes E' et E'' sont égales, montrer que l'équilibre entre E' et E'' est fortement en faveur de E' à 10 °C.

Q 23. Indiquer s'il faut augmenter ou diminuer la température pour augmenter la proportion de E'. Démontrer ce résultat. Commenter alors la valeur de température choisie.

Données :

Énergies de dissociation de liaison à 298 K

Liaison A – B	N – H	N – C	N = C	O – H	O – C	O = C
$D_{A-B} \text{ (kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	389	292	615	362	368	750

Densité de liquides à 0 °C

Espèce	Butan-1-ol
d	0,83

Masses molaires moléculaires

Espèce	NaH	Butan-1-ol	Oxa	E'
$M \text{ (g} \cdot \text{mol}^{-1})$	24	71	316	348

Constantes physiques

Constante d'Avogadro $NA = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Charge élémentaire $e = 1,6 \times 10^{-19} \text{ C}$

Célérité de la lumière dans le vide $c = 3,0 \times 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$

Constante de Planck $h = 6,63 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$

Constante des gaz parfaits $R = 8,314 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$

Sujet relatif à la stéréochimie et à la chiralité : intéressant et donné à titre indicatif : il n'est pas à traiter dans le cadre du DL4 , la correction sera disponible sur PrepaBellevue .

Depuis la découverte, par BIOT, de la rotation du plan de polarisation de la lumière par des cristaux de quartz en 1812 et par des solutions (de sucrose, de camphre et d'acide tartrique) en 1815 puis le premier dédoublement (du tartrate double de sodium et d'ammonium) réalisé par Pasteur en 1848, la stéréochimie n'a cessé de se développer : de l'identification en 1874 du « carbone asymétrique » comme cause de chiralité par LE BEL et VAN'T HOFF (premier prix Nobel de chimie en 1901), aux synthèses asymétriques les plus modernes (prix Nobel 2001 à KNOWLES, SHARPLESS et NOYORI pour le développement de catalyseurs d'hydrogénation et d'oxydation chiraux) qui sont exploités dans un large éventail de synthèses industrielles de produits pharmacologiques tels les antibiotiques, les anti-inflammatoires et les cardiotoniques. Ainsi, la stéréochimie constitue aujourd'hui un domaine d'études central pour toute la chimie du vivant (chimie prébiotique, sucres, protéines, ADN,...), la synthèse organique (synthèse sélective d'énantiomères) et la recherche de mécanismes de réactions.

Cette partie est consacrée à la caractérisation de la stéréoisométrie en chimie organique, puis à des synthèses et à des séparations de molécules chirales par trois méthodes : synthèse à partir d'un « réservoir chiral » (ensemble de molécules chirales aisément accessibles, souvent extraites de la nature), synthèse asymétrique et dédoublement par cristallisation directe.

I.A – Excès énantiomérique et pureté optique

I.A.1) Proposer une définition pour chacune des notions suivantes : une molécule chirale, deux molécules énantiomères l'une de l'autre et deux molécules diastéréoisomères l'une de l'autre. Illustrer ces définitions par des exemples concrets.

I.A.2) On définit l'excès énantiomérique (noté ee) d'un mélange de deux énantiomères E_d et E_l d'un même couple par la relation :
où n_d est la quantité de matière d'énantiomère dextrogyre E_d et n_l la quantité de matière d'énantiomère lévogyre E_l dans l'échantillon.

$$ee = \frac{n_d - n_l}{n_d + n_l}$$

a) Entre quelles bornes l'excès énantiomérique ee peut-il varier ? Dans quels cas ces bornes sont-elles effectivement atteintes ?

b) On note $|\alpha_{\max}|$ le pouvoir rotatoire (en valeur absolue) d'une solution contenant un énantiomère pur d'une substance chirale à concentration massique c_m donnée. On définit la pureté optique po d'un mélange de deux énantiomères d'un même couple dont la somme des deux concentrations massiques est égale à c_m par la valeur absolue du rapport du pouvoir rotatoire α de ce mélange à celle d'un énantiomère pur à la concentration c_m :

$$po = \left| \frac{\alpha}{\alpha_{\max}} \right|$$

Établir le lien très simple entre po et ee .

Quel intérêt voyez-vous à avoir introduit ces deux grandeurs pour caractériser un mélange d'énantiomères ?

c) Pour le (S)-acide 2-éthyl-2-méthylbutanedioïque énantiomériquement pur à la concentration massique $c_m = 11,9 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ dans le chloroforme, on mesure un pouvoir rotatoire $\alpha = +3,0 \times 10^{-2}^\circ$ dans une cuve de longueur $l = 1,00 \text{ dm}$, à la température de 22°C et à la longueur d'onde $\lambda = 589 \text{ nm}$.

Représenter le (S)-acide 2-éthyl-2-méthylbutanedioïque. Cet acide est-il dextrogyre ou lévogyre ?

d) Calculer la valeur de l'excès énantiomérique pour un mélange constitué de 75% de l'énantiomère S et 25% de l'énantiomère R du même acide et une somme des concentrations massiques des deux énantiomères toujours égale à $c_m = 11,9 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

e) Expérimentalement, pour l'échantillon décrit à la question d), on mesure, dans les mêmes conditions qu'à la question c), $\alpha'_{\text{exp}} = +2,4 \times 10^{-2}^\circ$. En déduire, à partir de cette mesure expérimentale, la valeur de la pureté optique de cet échantillon.

f) Un important écart est observé entre l'excès énantiomérique et la pureté optique mesurée pour des acides carboxyliques en solvants apolaires ou peu polaires ; ce phénomène est appelé « effet Horeau ». Proposer une interprétation pour rendre compte de ce phénomène.

I.B – Augmentation de l'excès énantiomérique

L' α -pinène est un terpène présent dans de nombreux végétaux ou extraits de végétaux (menthe, lavande, essence de térébenthine...). Une de ses formes commerciales est le mélange des deux énantiomères enrichi en isomère dextrogyre (d - α -pinène) avec un excès énantiomérique de 91,0 %. On étudie une méthode pour augmenter l'excès énantiomérique de ce mélange.

I.B.1) Le *d*- α -pinène réagit avec le borane-diméthylsulfure H_3BSMe_2 dans le solvant tétrahydrofurane (THF) pour donner le diisopinocamphéylborane, noté Ipc_2BH , selon la réaction de la **figure 1**.

À partir des formules de Lewis du borane BH_3 et du sulfure de diméthyle Me_2S , proposer une formule de Lewis du composé H_3BSMe_2 faisant apparaître une liaison covalente entre l'atome de bore et l'atome de soufre et d'éventuels doublets libres, lacunes électroniques et charges formelles.

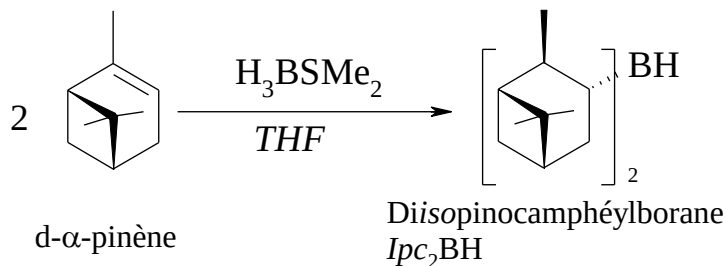


Figure 1

I.B.2) On considère un mélange des

deux énantiomères de l' α -pinène de fraction molaire x en *d*- α -pinène et $(1 - x)$ en *l*- α -pinène, tel que $x > 0,50$. Lorsqu'un excès de ce mélange réagit avec le complexe borane-diméthylsulfure par la même réaction qu'en **I.B.1**), il peut se former trois stéréoisomères de configurations différentes, que l'on note (*dl*)BH lorsque l'atome de bore s'est associé à une molécule de pinène dextrogyre et une molécule de pinène lévogyre, (*dd*)BH lorsque l'atome de bore s'est associé à deux molécules de pinène dextrogyre et (*ll*)BH lorsque l'atome de bore s'est associé à deux molécules de pinène lévogyre. On admet que, dans les conditions expérimentales utilisées, (*dl*)BH est totalement soluble dans le THF alors que (*dd*)BH et (*ll*)BH précipitent.

a) Exprimer l'excès énantiomérique du mélange initial, noté ee_i , en fonction de la fraction molaire x en *d*- α -pinène.

b) On suppose que le borane réagit de façon équiprobable avec les deux énantiomères de l' α -pinène et que la fixation de la seconde molécule de pinène sur un atome de bore ne dépend pas de la configuration de la première molécule de pinène fixée. Justifier le fait que la probabilité pour qu'un atome de bore soit relié à deux groupes d' α -pinène dextrogyre est égale à x^2 . En déduire la probabilité pour qu'un atome de bore soit relié à deux groupes d' α -pinène lévogyre et la probabilité pour qu'un atome de bore soit relié à deux groupes énantiomères différents.

c) Le précipité obtenu après la réaction avec le complexe borane-diméthylsulfure est constitué d'un mélange des deux énantiomères (*dd*)BH et (*ll*)BH, d'excès énantiomérique noté ee_p . À l'aide de la question **b**), établir la relation donnant l'excès énantiomérique du précipité en fonction de celui du mélange initial :

$$ee_p = \frac{2ee_i}{1 + ee_i^2}$$

d) Comparer ee_p à ee_i . Justifier l'évolution de l'excès énantiomérique.

e) On peut obtenir les deux énantiomères de l' α -pinène par réaction du mélange de (*dd*)BH et (*ll*)BH avec du benzaldéhyde, avec rétention de configuration. HC BROWN (Prix Nobel 1979) l'a réalisé à partir du mélange des deux énantiomères de l' α -pinène d'excès énantiomérique 91,0 % : il a obtenu un mélange d'excès énantiomérique 99,6 %. Les hypothèses faites lors du calcul précédent vous semblent-elles correctes ?

I.D – Chiralité axiale et synthèse asymétrique

La chiralité axiale est une chiralité particulière liée à la répartition asymétrique de deux paires de substituants autour d'un « axe de chiralité ». Cette partie est consacrée à l'étude d'un exemple de ce type de chiralité.

I.D.1) La *N*-méthylpseudoéphédrine réagit avec le potassium métallique pour former un alcoolate de potassium.

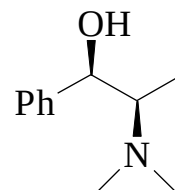


figure 3

a) La structure de la *l*-*N*-méthylpseudoéphédrine est donnée **figure 3**. Préciser les descripteurs stéréochimiques (configurations) des atomes asymétriques de cette molécule, en justifiant brièvement la méthode utilisée.

b) Le potassium K a pour numéro atomique $Z = 19$. En déduire la configuration électronique de l'atome de potassium dans son état fondamental. À quelle famille d'éléments le potassium appartient-il ? Citer un autre élément de cette famille.

c) Écrire l'équation de la réaction entre la *l*-*N*-méthylpseudoéphédrine et le potassium et justifier la nature de la réaction. On notera **B** le produit organique de cette réaction.

I.D.2) L'espèce chimique **12** réagit avec 2,5 équivalents de **B** dans le tétrahydrofurane *THF* pour conduire très majoritairement, après traitement du mélange réactionnel, à l'alcène **13** (cf **figure 4**).

a) Quel est le type de réaction mis en oeuvre ici ? Justifier brièvement sa régiosélectivité.

b) Quel est le rôle de **B**? Pourquoi convient-il d'en utiliser au moins deux équivalents plutôt qu'un seul ? Quel traitement permet d'obtenir finalement la molécule **13** ?

c) La molécule **12** est-elle chirale ? Si tel est le cas dessiner son énantiomère. Mêmes questions pour la molécule **13**.

d) Représenter la conformation la plus stable de la molécule **12**.

e) Qu'aurait-on obtenu comme produit de réaction en remplaçant **B** par de l'éthanolate de potassium ?

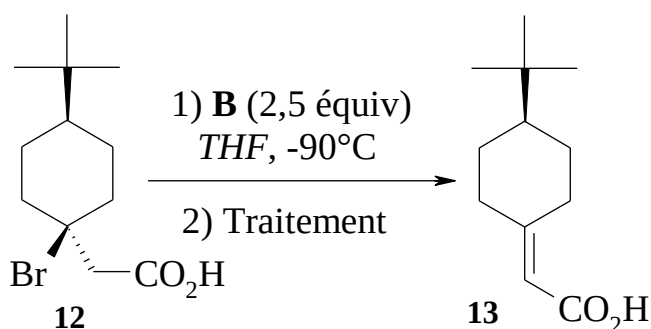


figure 4