

### Devoir à rendre le mercredi 18 Décembre

#### Première partie :

1. Donner le nombre de carbones asymétriques de la Spirochensilide A puis indiquer le nombre de stéréoisomères de configuration que cette molécule possède *a priori*.

Donner la configuration du carbone asymétrique noté 1 en justifiant la réponse.

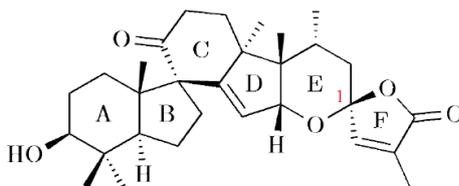


Figure 1: Structure de la (-)-Spirochensilide A

2. L'ibuprofène® est commercialisé sous forme d'un mélange racémique. Néanmoins, seul le (S)-ibuprofène est responsable de l'effet clinique (160 fois plus efficace que le (R)-ibuprofène *in vitro*). De plus, pris seul, le (S)-ibuprofène agit plus rapidement et diminue les effets secondaires par rapport à la prise du mélange racémique. Il est donc opportun d'effectuer le dédoublement. Le principe est d'estérifier l'ibuprofène par le méthanol en présence d'une enzyme, la *Candida Rugosa Lipase*, notée CRL7. Dans ces conditions l'énantiomère (S) réagit plus vite que l'énantiomère (R). Le protocole de séparation des énantiomères de l'ibuprofène est indiqué ci-dessous :

— on laisse réagir pendant 5h et sous agitation un mélange réactionnel contenant 5,0 mL d'isooctane ; 0,10 mmole d'ibuprofène® ; 1,00 mmol de méthanol et 0,100 g de CRL7 introduit à l'instant  $t = 0$  ;

— au bout de 5h, les esters formés à partir de chaque énantiomère sont séparés par chromatographie sur colonne chirale ;

— les esters sont totalement hydrolysés ce qui permet de récupérer 0,040 mmol de (S)-ibuprofène et 0,010 mmol de (R)-ibuprofène.

On modélise la cinétique réactionnelle de la manière simplifiée suivante :

transformation	constante de vitesse apparente
Énantiomère R → ester ER	$k_R$
Énantiomère S → ester ES	$k_S$

Les réactions sont supposées d'ordre apparent 1 par rapport au substrat (R) ou (S). Les constantes de vitesse apparentes tiennent compte de la présence du méthanol et de l'enzyme. On note  $C_0$  la concentration initiale totale en ibuprofène racémique. La caractérisation du système nécessite l'introduction des trois grandeurs suivantes :

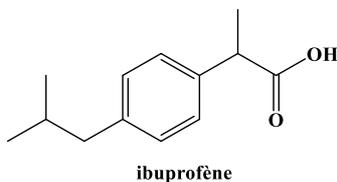
Facteur de sélectivité	Excès énantiomérique	Taux de conversion
$s = k_S/k_R \geq 1$	$ee = \frac{ (S)-(R) }{ (S)+(R) }$	$\tau = 1 - \frac{(S)+(R)}{C_0}$

On se propose d'étudier le facteur de sélectivité de la réaction d'estérification de l'ibuprofène dans ces conditions.

2a. Déduire des quantités d'ibuprofène récupérées après hydrolyse des esters, les quantités d'ibuprofène (R et S) non transformées lors de la réaction d'estérification.

**2b.** Calculer la valeur de l'excès énantiomérique d'ibuprofène restant lors de la réaction d'estérification et le taux de transformation d'ibuprofène lors de la réaction d'estérification.

**2c.** Démontrer la relation suivante :  $s = \frac{\ln[(1-\tau)(1-ee)]}{\ln[(1-\tau)(1+ee)]}$  puis calculer le facteur de sélectivité de la réaction d'estérification de l'ibuprofène.



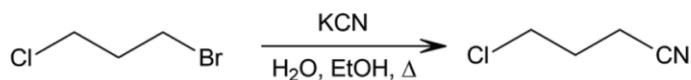
### Deuxième partie :

Les isonitriles sont des espèces chimiques organiques de formule générale R-NC. Ces isomères des nitriles ont été découverts en 1867 mais n'ont été réellement étudiés qu'à partir de 1960. Cette partie s'intéresse à quelques aspects de la chimie des isonitriles en utilisant des modèles de structure et de réactivité.

#### **B.1. De l'ion cyanure au nitrile et à l'isonitrile**

L'espèce chimique la plus simple liant le carbone et l'azote est l'ion cyanure  $\text{CN}^-$

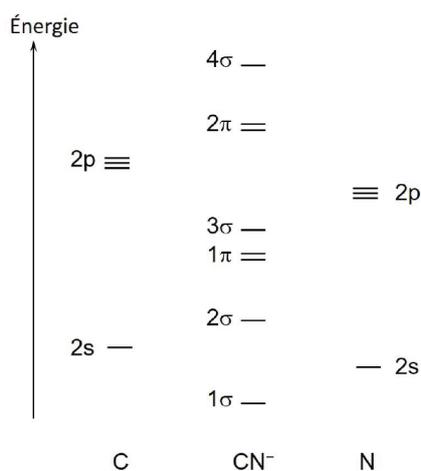
**Q54** - Proposer les schémas de Lewis représentatifs pour l'ion cyanure  $\text{CN}^-$  et pour un nitrile de votre choix. On détaillera la méthode utilisée pour l'ion cyanure. On considère la transformation chimique suivante permettant d'obtenir un nitrile à partir de l'ion cyanure :



**Q55** - Proposer un mécanisme réactionnel pour modéliser cette transformation à l'échelle microscopique.

**Q56** - Proposer une explication rendant compte de la sélectivité de cette réaction.

L'ion cyanure possède deux sites nucléophiles, mais c'est le site carboné qui réagit en général avec les électrophiles plutôt que le site azoté. Une interprétation de la réactivité nucléophile de l'ion cyanure peut s'effectuer à l'aide du modèle quantique des orbitales moléculaires (OM) (**fig. 10**).

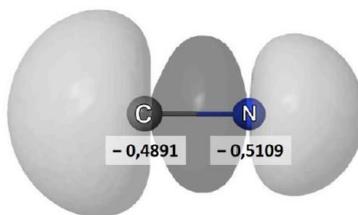


**Q57** - Justifier la position relative des orbitales atomiques de valence du carbone et de l'azote.

**Q58** - Donner les principes de construction du diagramme d'orbitales moléculaires. On expliquera de manière succincte ce qui différencie une orbitale moléculaire  $\sigma$  d'une orbitale moléculaire  $\pi$ .

**Q59** - Reproduire le diagramme (**fig. 10**) puis effectuer le remplissage électronique des différents niveaux atomiques et moléculaires, à l'état fondamental. L'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HO) de l'ion cyanure est

schématisée ci-dessous (**fig. 11**). Les valeurs numériques indiquées sont les valeurs des charges nettes des atomes (Mulliken).

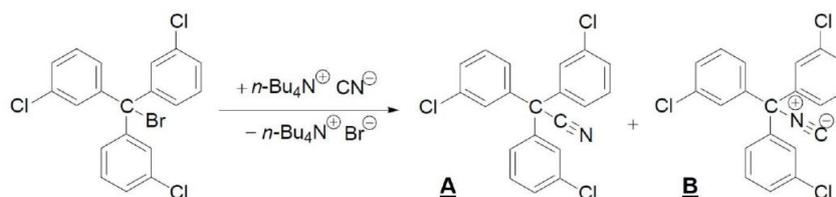


**Fig. 11.** Orbitale moléculaire HO de l'ion cyanure (d'après *Orbimol v4.1*).

**Q60** - Expliquer l'allure de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HO) de l'ion cyanure et représenter les interactions orbitales à l'origine de celle-ci.

Le site nucléophile carboné de l'ion cyanure est le site nucléophile qui réagit préférentiellement avec les électrophiles, comme dans les substitutions nucléophiles par exemple. On fait l'hypothèse (H) que des conditions expérimentales (nature des réactifs, solvant, etc.) favorisant un mécanisme  $S_N1$  par rapport à un mécanisme  $S_N2$ , conduiraient à une réaction préférentielle avec le site nucléophile azoté.

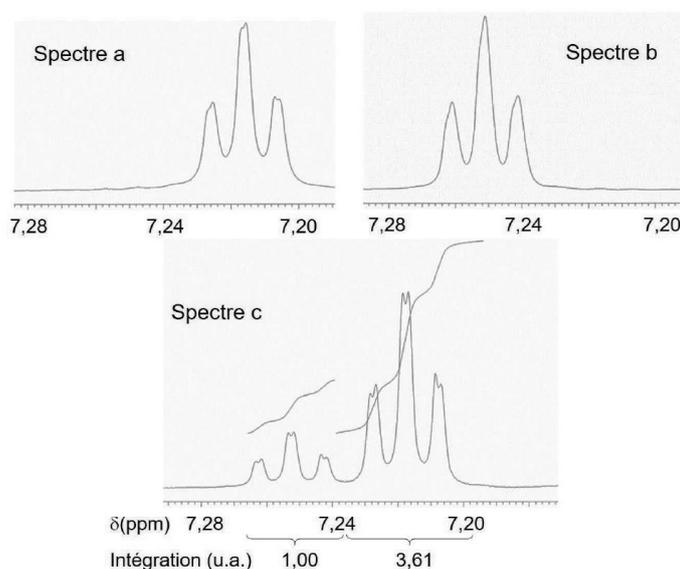
**Q61** - À l'aide du modèle orbitalaire, discuter de la réactivité relative des deux sites nucléophiles de l'ion cyanure ainsi que de l'hypothèse (H) effectuée. Pour valider cette hypothèse, une série d'expériences est réalisée, dont celle décrite ci-après. À une solution de cyanure de tétra-*n*-butylammonium dans l'acétonitrile MeCN anhydre, on ajoute une solution de bromo-tris(3-chlorophényl)méthane dans le benzène anhydre. Après une heure d'agitation à 20 °C, les solvants sont évaporés et le résidu est extrait. La transformation est schématisée ci-dessous:



**Q62** - Expliquer pourquoi la structure du bromo-tris(3-chlorophényl)méthane est compatible avec un mécanisme réactionnel du type  $S_N1$ .

Préciser le rôle du tétra-*n*-butylammonium.

Les extraits des spectres de RMN  $^1H$  du nitrile A, de l'isonitrile B, et du produit obtenu lors de cette synthèse sont donnés ci-après (**fig. 12**).



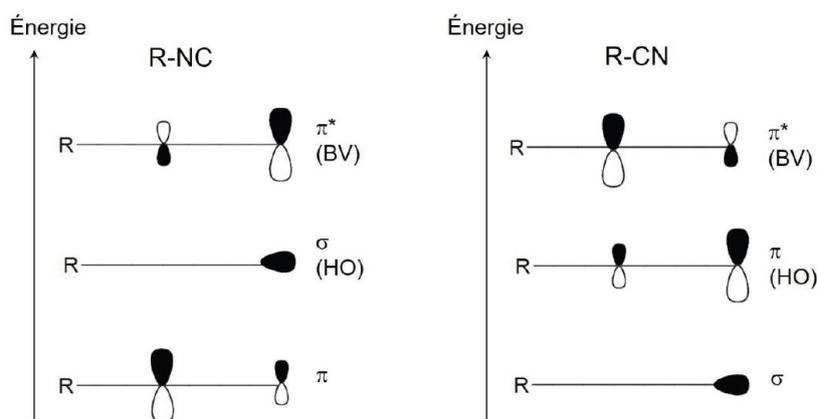
**Fig. 12.** Extraits des spectres de RMN  $^1H$  (200 MHz,  $C_6D_6$ ) du nitrile A (spectre a), de l'isonitrile B (spectre b) et du résidu obtenu lors de la synthèse (spectre c)

**Q63** - Attribuer le signal étudié dans les extraits de spectre de RMN  $^1\text{H}$  précédents (**fig. 12**). On expliquera sa multiplicité et la différence de valeur du déplacement chimique entre le nitrile A et l'isonitrile B.

**Q64** - À l'aide des spectres de RMN  $^1\text{H}$  précédents, déterminer le pourcentage d'isonitrile B dans le produit obtenu. Conclure sur l'hypothèse (H) effectuée. Dans la suite de cette partie, on s'intéresse à la réactivité comparée des isonitriles et des nitriles.

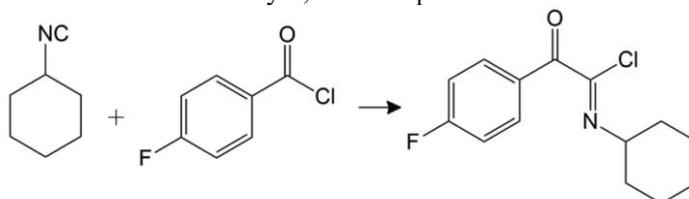
**Q65** - Donner deux schémas de Lewis représentatifs de la structure du méthylisonitrile de formule  $\text{CH}_3\text{NC}$ .

**Q66** - En déduire pourquoi l'atome de carbone du groupe isonitrile peut être considéré à la fois comme un site nucléophile et un site électrophile, à l'origine de la réactivité ambivalente des isonitriles. Ci-après sont schématisés les diagrammes d'orbitales moléculaires, limités aux orbitales frontalières, pour un isonitrile  $\text{R-NC}$  et un nitrile  $\text{R-CN}$  (**fig. 13**). On note HO l'orbitale moléculaire la plus haute occupée et BV l'orbitale moléculaire la plus basse vacante.



**Q67** - Comparer la réactivité d'un isonitrile à celle d'un nitrile, vis-à-vis d'un réactif nucléophile et vis-à-vis d'un réactif électrophile.

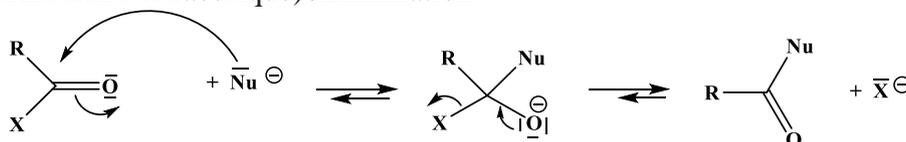
La réaction d'insertion de Nef entre un isonitrile et un chlorure d'acyle a connu peu d'applications depuis sa découverte au 19<sup>ème</sup> siècle. Le renouveau de la chimie des isonitriles, suite à l'intérêt croissant de la recherche sur les réactions multicomposants, lui a donné un regain d'intérêt. On s'intéresse dans cette dernière partie à la réaction entre le cyclohexylisonitrile et le chlorure de 4-fluorobenzoyl, dont l'équation est donnée ci-dessous :



L'écriture simplifiée des formules chimiques des espèces chimiques et de l'équation de la réaction pourra être utilisée avec *Cy* pour le cyclohexyle et *pFPh* pour le groupe parafluorophényle.

**Q68** - Donner le mécanisme réactionnel usuellement rencontré qui modélise la réaction entre un nucléophile anionique noté  $\text{Nu}^-$  et un dérivé d'acide du type  $\text{R-CO-X}$ .

*Reponse :*  $\text{RCOX} + \text{Nu}^- \rightarrow \text{RCONu} + \text{X}^-$  Mécanisme en deux étapes : Addition nucléophile de  $\text{Nu}^-$  (formation d'un intermédiaire tétraédrique) /Élimination



**Q69** - En déduire la formule du produit qu'on devrait obtenir suite à la réaction entre le cyclohexylisonitrile, considéré comme seulement nucléophile, et le chlorure de 4-fluorobenzoyl.

La recherche du mécanisme réactionnel de la réaction d'insertion de Nef par des méthodes issues de la chimie théorique<sup>13</sup>, n'a pas permis d'obtenir une structure tétraédrique stable comme dans le mécanisme usuellement rencontré. Cet écart avec le mécanisme attendu proviendrait de la proximité entre le chlorure nucléophile et l'acylnitrilium électrophile qui déstabilise la structure tétraédrique au point qu'elle devienne un complexe activé et non un intermédiaire réactionnel.

**Q70** - \* Expliquer ce qui différencie un complexe activé d'un intermédiaire réactionnel. L'étude théorique conduit donc à envisager un mécanisme concerté pour la réaction d'insertion de Nef.

**Q71** - Proposer un mécanisme réactionnel.

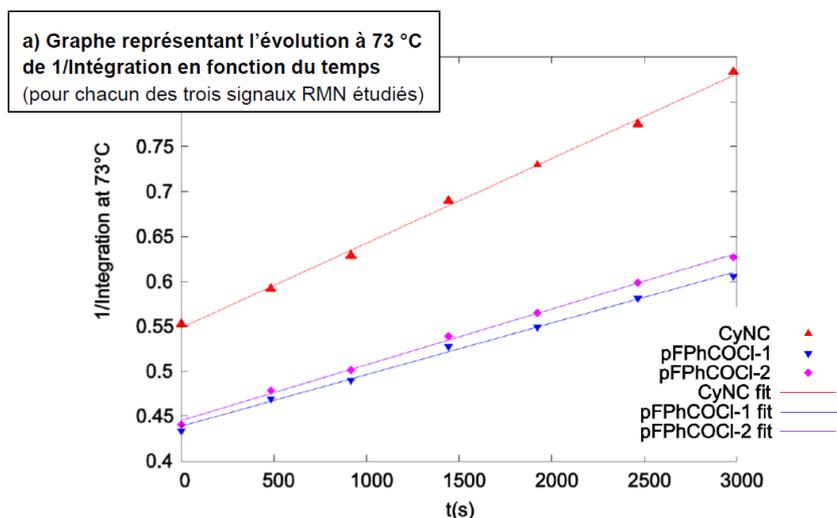
**Q72** - Proposer une représentation du complexe activé. La valeur de la barrière énergétique de la réaction étudiée ici est évaluée théoriquement à  $19,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . La publication ne fournit pas d'estimation de l'incertitude associée.

Une étude cinétique est réalisée afin d'évaluer la validité de l'étude théorique, en comparant la valeur de l'énergie d'activation issue des calculs de chimie théorique à celle obtenue expérimentalement. On réalise le suivi cinétique de la réaction entre le cyclohexylisonitrile et le chlorure de 4-fluorobenzoyl, dans le benzène deutéré  $\text{C}_6\text{D}_6$ . Chaque mélange réactionnel initial est réalisé dans les proportions stoechiométriques.

**Q73** - \* En supposant un mécanisme réactionnel comportant un seul acte élémentaire, établir l'expression de la loi cinétique, avec  $k$  la constante de vitesse, puis proposer une méthode de traitement des données obtenues qui permettrait de déterminer la valeur de la constante de vitesse  $k$ .

**Q74** - \* Expliquer comment peut être déterminée expérimentalement la valeur de l'énergie d'activation pour une réaction, connaissant les valeurs de la constante de vitesse à différentes températures.

L'évolution de la concentration des réactifs et du produit est obtenue grâce à l'intégration de signaux de RMN 1H particuliers : le signal de l'atome d'hydrogène lié à l'atome de carbone fonctionnel du cyclohexyle ( $\delta = 2,01 \text{ ppm}$  pour le réactif et  $\delta = 3,83 \text{ ppm}$  pour le produit), et les deux signaux associés aux quatre atomes d'hydrogène aromatiques ( $\delta = 6,49 \text{ ppm}$  pour le réactif et  $\delta = 6,65 \text{ ppm}$  pour le produit pour le premier signal, et  $\delta = 7,61 \text{ ppm}$  pour le réactif et  $\delta = 7,88 \text{ ppm}$  pour le produit pour le second signal). Les expériences sont menées pour cinq valeurs de température différentes. Quelques extraits représentatifs des résultats obtenus lors de l'étude<sup>14</sup> sont reproduits ci-après (**fig. 14**).



b) Valeurs de $10^7 \times k$ (pour chacun des trois signaux RMN étudiés) (unités arbitraires)	Temperature (°C)	CyNC	pFPhCOCl-1	pFPhCOCl-2
	73	948	290	316
	63	655	133	140
	52	204	75	76
	41	87	31	30
	25	15	6	6

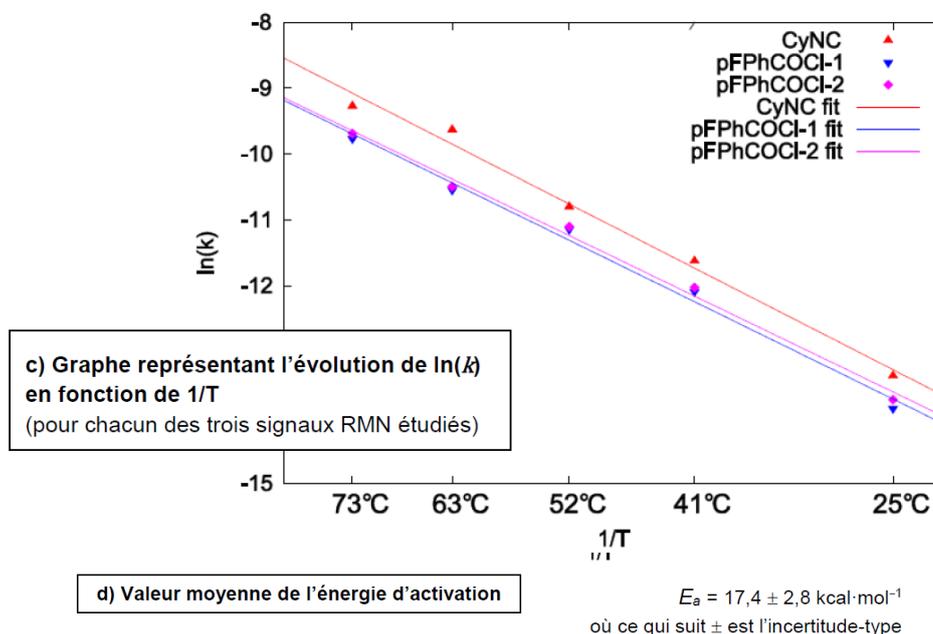


Fig. 14. Extraits bruts des résultats obtenus dans l'étude cinétique

Dans l'étude a été représentée l'évolution de l'inverse de l'intégration des signaux de RMN en fonction du temps, au lieu de l'inverse de la concentration des réactifs.

**Q75** - Discuter des conséquences éventuelles de cette méthode sur la détermination des valeurs de constante de vitesse, et au final sur celle des valeurs d'énergie d'activation.

**Q76** - Déterminer si la loi de cinétique résultant d'un mécanisme à un acte élémentaire est compatible avec les résultats obtenus.

**Q77** - La vérification expérimentale de la loi cinétique permet-elle de conclure à elle seule au caractère concerté de la réaction ? Expliquer.

**Q78** - Discuter de la compatibilité entre la valeur de l'énergie d'activation obtenue lors de l'étude cinétique (**fig. 14**) et celle obtenue lors de l'étude théorique précédente ( $19,7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) en estimant notamment la valeur de l'écart normalisé (ou z-score). Conclure.

Données : **CONSTANTES DE COUPLAGES EN RMN  $^1\text{H}$**

Structure			
J (Hz)	6 à 10	1 à 3	0 à 1