

PC* 2024 / 2025

Belleuve

DS de Chimie 4 - 31 Janvier

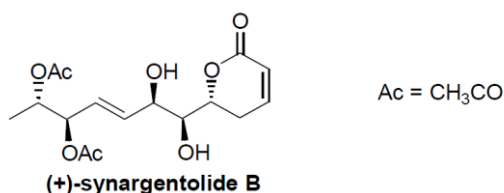
- Le candidat attachera la plus grande importance à la clarté, à la **précision** et à la **concision** de la rédaction. Toute réponse doit être **justifiée** ; une réponse non justifiée ne donnera pas lieu à attribution des points .
- Si un candidat est amené à repérer ce qui peut lui sembler être une 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 .
- Une **présentation soignée est attendue** : écriture nette, absence de ratures, résultats encadrés , rappel des numéros de questions , espace d'au moins 2 lignes entre chaque réponse ou trait sur toute largeur pour séparer deux réponses .
- ☞ Le non respect de ces consignes de présentation entraînera l'absence de correction et d'évaluation de la copie .

Le sujet est composé de quatre parties totalement indépendantes.

Les données nécessaires à la résolution de certaines questions sont indiquées à la fin de chaque partie .

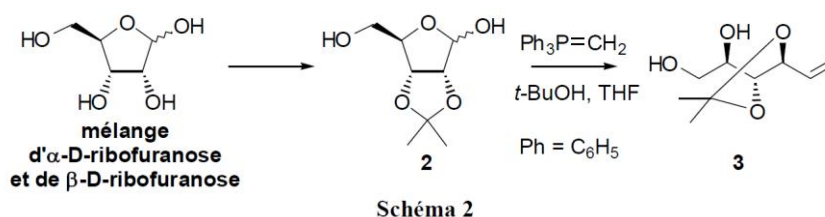
Première partie : Quelques applications des séances de TP

Q1. La (+)-synargentolide **B**, figure 1, isolée de plantes d'Afrique du Sud, présente un fragment de type δ -lactone α,β -insaturée que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels. Elle possède des propriétés pharmacologiques des plus intéressantes (antitumoral, antibactérien, retardateur de croissance...). Afin d'établir sans ambiguïté sa stéréochimie, différents stéréoisomères ont été synthétisés. Leurs propriétés physico-chimiques ont pu être ainsi comparées à celle de l'espèce isolée. Ce problème a pour but d'étudier certaines de ces synthèses.



Q1a. Quelle propriété physique présente la (+)-synargentolide **B** ? Pourquoi la (+)-synargentolide **B** présente-t-elle cette propriété ?

La synthèse de la (+)-synargentolide **B** ou de l'un de ses stéréoisomères débute par la préparation du composé **3**, à partir d'un mélange d' α -D-ribofuranose et de β -D-ribofuranose, selon la séquence réactionnelle suivante (schéma 2) :



Q 1b. Nommer la réaction conduisant à la formation de l'acétonide **2** et écrire son équation. Proposer, à partir des informations fournies dans le **tableau 1**, des conditions opératoires (réactifs, solvant, précurseur de catalyseur éventuel...) permettant de réaliser la transformation conduisant à l'acétonide **2** à partir du mélange de ribofuranose.

	Masse molaire (g·mol ⁻¹)	Densité à 20 °C	Température de fusion (°C)	Température d'ébullition (°C)
Ribofuranose	150	0,83	99	331
Propanone	58	0,78	- 95	56
2,2-diméthoxypropane	104	0,85	- 47	83
HCl 12 mol·L ⁻¹		1,19	- 26	48
APTS (*)	172	1,24	103	140
Eau	18	1	0	100
Benzène	78	0,88	5,5	80
Dichlorométhane	85	1,33	- 95	40

(*) APTS : acide *para*-toluènesulfonique CH₃-C₆H₄-SO₃H

Tableau 1

Les diagrammes isobares d'équilibre liquide – vapeur eau-benzène et eau-dichlorométhane présentent un point hétéroazéotropique dont la composition, exprimée en fraction massique en eau, et la température d'ébullition TH sont données dans le **tableau 2** :

Hétéroazéotrope	Fraction massique en eau	T _H
Eau-dichlorométhane	1 %	38 °C
Eau-benzène	9 %	69 °C

Tableau 2

Q1c. Nommer et expliquer l'intérêt du dispositif expérimental permettant d'optimiser usuellement la formation d'un composé tel que l'acétonide **2**. Ce dispositif peut-il être utilisé pour la transformation étudiée ? Argumenter votre réponse et conclure.

Q2. Un soluté S est soluble dans deux solvants, l'un organique, l'autre aqueux. On notera avec les indices org et aq les grandeurs relatives respectivement au solvant organique et au solvant aqueux. Les deux solvants ne sont pas miscibles et forment deux phases, la phase organique surmontant sur la phase aqueuse. V_{org} est le volume de la phase organique, V_{aq} celui de la phase aqueuse (figure 1).

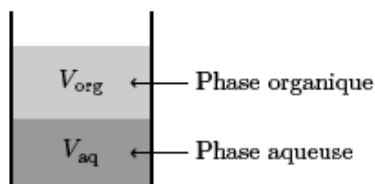


Figure 1

Le soluté S peut migrer entre les phases. Il s'établit alors l'équilibre S_{aq} = S_{org}, de constante K_{ex}, appelée constante d'extraction.

Q2a. Soient a_S l'activité, μ_S le potentiel chimique et μ^o_S le potentiel chimique standard du soluté S en solution, à une température T donnée. Donner la relation entre a_S, μ_S, μ^o_S, R et T. Si le soluté S est en équilibre entre les deux phases, quelle relation existe-t-il entre les potentiels chimiques μ_{Saq} et μ_{Sorg} ? En déduire l'expression de la constante d'extraction K_{ex} en fonction de μ^o_{Saq}, μ^o_{Sorg}, R et T.

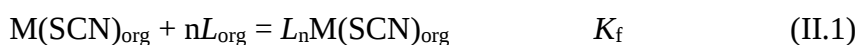
Dans toute la suite du problème, on fait l'hypothèse que les solutions sont suffisamment diluées pour que les activités soient identifiées aux concentrations.

Q2b. Initialement, S est uniquement présent dans la phase aqueuse, en quantité N_0 (exprimée en mole). Quelle est la quantité maximale N du soluté S que l'on peut obtenir dans la phase organique ?

On écrira N sous la forme $N = N_0/(1 + \alpha)$ et on exprimera α en fonction de K_{ex} , V_{org} et V_{aq} . A.N.

Pour $K_{\text{ex}} = 1,0 \cdot 10^{-5}$, calculer numériquement le rapport des volumes $V_{\text{org}}/V_{\text{aq}}$ permettant d'extraire 99% du soluté de la phase aqueuse ? Commenter.

La constante d'extraction est en général très faible pour des composés comme les thiocyanates alcalins $M(\text{SCN})$. Pour augmenter l'efficacité de l'extraction, on utilise les propriétés complexantes de ligands organiques, tels les calixarènes. Le solvant organique (dichloroéthane) contient en solution le ligand, neutre, noté L , susceptible de former un complexe avec le thiocyanate alcalin $M(\text{SCN})_{\text{org}}$, selon la réaction, de constante K_f :

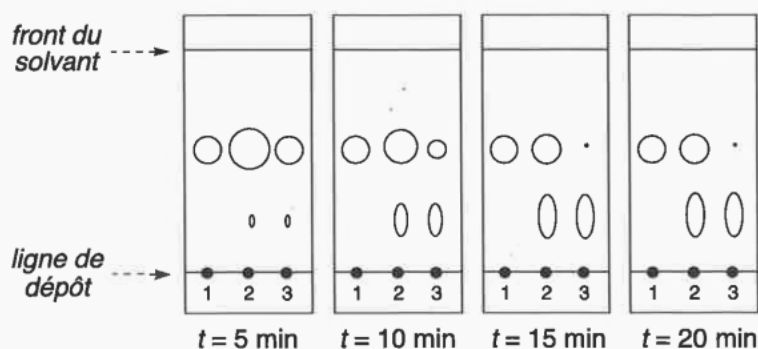
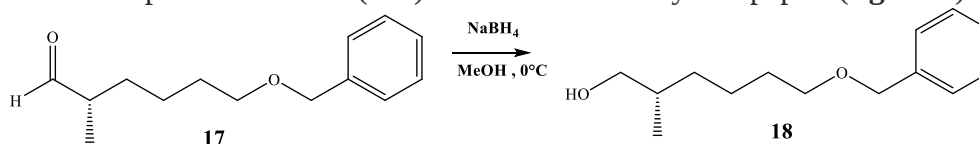


Le ligand L est insoluble dans la phase aqueuse.

Q2c. Exprimer, à l'équilibre entre les deux phases, la quantité totale N' de thiocyanate alcalin extraite de la phase aqueuse, en fonction de N_0 , K_f , $[L_{\text{org}}]$, n et α . Montrer que la présence du ligand revient à remplacer la constante d'extraction K_{ex} par une nouvelle constante K'_{ex} .

A.N. Pour $K_f = 10^{8,5}$, $n = 1$ et des volumes V_{aq} et V_{org} égaux, calculer numériquement la concentration du ligand $[L_{\text{org}}]$ pour extraire 99% du thiocyanate alcalin ? Commenter.

Q3. La transformation **17** $\rightarrow$ **18** est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) en effectuant des prélèvements du milieu réactionnel, à intervalles de temps réguliers ($t = 5, 10, 15$ et 20 min), à l'aide d'un capillaire. La phase stationnaire polaire est constituée d'une fine couche de gel de silice (SiO_2) avec indicateur de fluorescence. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et de diéthyléther (Et_2O) (3:2 en volume). Les tâches sont révélées avec une lampe à ultraviolets (UV) et entourées au crayon à papier (**figure 6**).



Dépôt 1 : 1 mg du composé **17** dans 0,2 mL de dichlorométhane (CH_2Cl_2).

Dépôt 2 : 1 mg du composé **17** dans 0,2 mL de dichlorométhane (CH_2Cl_2) + prélèvement du milieu réactionnel à t .

Dépôt 3 : prélèvement du milieu réactionnel à t .

Figure 6

À chaque tâche révélée sur les plaques de chromatographie sur couche mince (CCM), attribuer le produit qui lui correspond. Justifier les positions relatives de ces tâches.

Estimer le temps au bout duquel la transformation peut être considérée comme totale. Justifier la réponse.

Deuxième partie : Hydrure de zirconium

Le dihydrogène H_2 constitue un combustible de choix dans les propergols destinés aux fusées spatiales. Son stockage, problématique, peut être toutefois envisagé sous forme atomique au sein de divers matériaux : métaux et alliages par exemple. Ainsi, l'action directe du dihydrogène H_2 sur le zirconium métallique engendre un hydrure, de formule ZrH_x , avec x entier naturel à déterminer. La structure cristalline du zirconium métallique est de type cubique faces centrées (CFC). Dans la structure cristalline de l'hydrure ZrH_x , les atomes d'hydrogène H s'insèrent dans des sites interstitiels du réseau CFC du zirconium métallique.

Hydrure de zirconium ZrH_x

Q4. Quelle est la nature de la réaction conduisant à la formation d'hydrure de zirconium ZrH_x à partir de dihydrogène et de zirconium métallique ? Justifier.

Q5. Représenter la maille conventionnelle du réseau CFC du zirconium métallique. Situer explicitement les centres des sites interstitiels de type octaédrique, notés O et de type tétraédrique, notés T, du réseau CFC du zirconium métallique.

On note r_O et r_T le rayon d'un atome assimilé à une sphère, et $r(Zr)$ le rayon du zirconium métallique. Les indices O et T représentant respectivement les sites octaédriques et tétraédriques, dans lesquels peuvent s'insérer l'atome sans déformation du réseau CFC du zirconium métallique.

Q6. Déterminer les rapports $r_O/r(Zr)$ et $r_T/r(Zr)$.

Les atomes d'hydrogène H se situent dans la totalité des sites interstitiels tétraédriques, l'occupation de ces sites assurant à l'hydrure de zirconium ZrH_x une meilleure cohésion.

Q7. En déduire la formule brute de l'hydrure ZrH_x .

L'aptitude au stockage du dihydrogène par un métal, noté Mét, s'exprime par sa capacité volumique d'absorption, notée $C_{va}(Mét)$. Celle-ci est définie comme le rapport $\frac{m(H)}{V}$, avec $m(H)$ la masse d'atomes d'hydrogène H absorbés dans la maille conventionnelle du métal Mét et V le volume de la maille conventionnelle du métal Mét pur.

Q8. Exprimer la capacité volumique d'absorption $C_{va}(Zr)$ du zirconium métallique, en fonction de la masse molaire de l'hydrogène $M(H)$ et du rayon du zirconium métallique $r(Zr)$.

Étude de la liaison zirconium- dihydrogène

Afin d'interpréter la rupture de la liaison $H-H$, lors de la formation de l'hydrure ZrH_x , l'interaction entre le zirconium métallique et le dihydrogène H_2 est modélisée à l'aide de la théorie des orbitales moléculaires (OM). Pour simplifier, la surface du métal est réduite à un seul atome métallique de zirconium. Cet atome est positionné à l'origine d'un repère orthonormé $Oxyz$. L'approche du dihydrogène H_2 , représentée figure 1, se fait selon l'axe Oz , les 2 atomes d'hydrogène demeurant dans un plan parallèle au plan Oxy . L'axe internucléaire de la liaison $H-H$ est choisi parallèle à l'axe Oy et perpendiculaire à l'axe Oz .

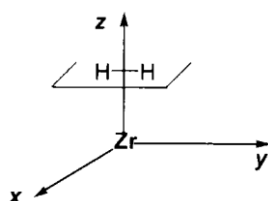


Figure 1-Approche du dihydrogène H_2

Pour cette étude, seules les orbitales atomiques (OA) d de valence du zirconium sont prises en compte. Leur allure est indiquée en fin de problème. Les valeurs d'énergie des OM du dihydrogène H_2 et des OA d de valence du zirconium sont également fournies.

Q9. Représenter le diagramme énergétique des OM du dihydrogène H_2 et associer à chaque niveau d'énergie la représentation conventionnelle de l'OM correspondante. Préciser le caractère liant, non-liant ou anti-liant de ces OM, ainsi que leur symétrie σ ou π .

Q10. Rappeler les deux conditions d'interaction entre deux orbitales. Identifier les OA d de valence du zirconium pouvant interagir avec les OM de H_2 .

Q11. Montrer, à l'aide de la représentation de deux diagrammes énergétiques distincts, que deux transferts d'électrons sont possibles: $H_2 \rightarrow Zr$ (donation) et $Zr \rightarrow H_2$ (rétrodonation). Que dire alors de la liaison H-H lorsque le dihydrogène se lie au zirconium métallique ? Justifier.

Complexe du zirconium

Le zirconium intervient également dans la formation de certains complexes, de type métallocène notamment. Ces derniers permettent de réaliser des réactions de polymérisation par coordination d'alcènes, comme par exemple celle du propylène (ou propène d'après la nomenclature officielle).

Le complexe de zirconium est noté, pour simplifier, $[Cp_2ZrX_2]$, Cp étant l'acronyme du groupe cyclopentadiényle, de formule C_5H_5 , X représentant un halogène ou un groupe méthyle CH_3 . L'utilisation de métallocènes à base de zirconium permet, entre autres, de contrôler les enchaînements des motifs dans la macromolécule de polypropylène formée.

Q12. Justifier, par l'écriture de formes mésomères limites, la relative stabilité de l'anion cyclopentadiényle Cp^- , de formule $C_5H_5^-$.

Le mécanisme simplifié de cette réaction de polymérisation par coordination du propylène est proposé **figure 2**. L'enchaînement des étapes **ii(n)** et **iii(n)**, avec $n = 1, 2, 3, \dots$, conduit à la croissance de chaîne de la macromolécule de polypropylène. Une étape de terminaison (précisée ultérieurement et non représentée **figure 2**) conduit à la macromolécule de polypropylène.

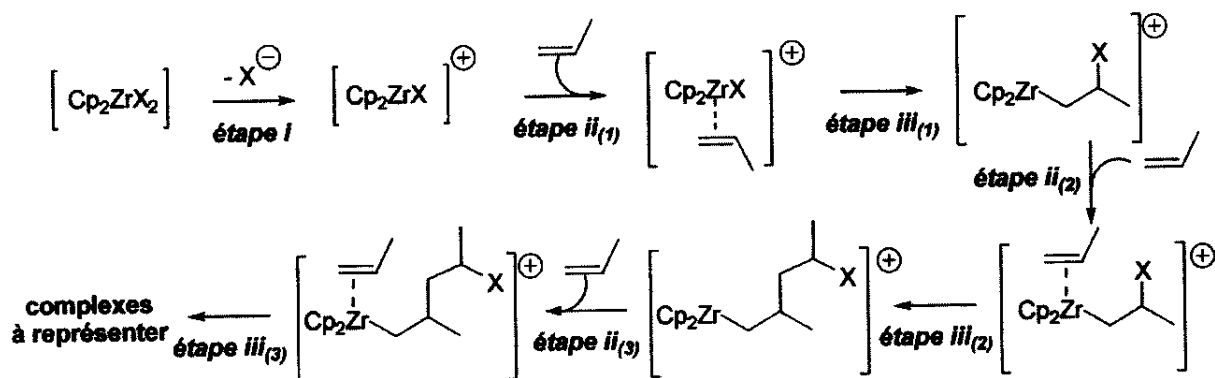


Figure 2 - Mécanisme simplifié de la polymérisation par coordination du propylène

Q13. Représenter les deux complexes susceptibles d'être formés à l'issue de l'étape **iii(3)** du mécanisme simplifié de la réaction de polymérisation.

On suppose que l'enchaînement des motifs est celui observé lors des étapes **iii(n)** du mécanisme représenté **figure 2**. Une étape de terminaison possible pour cette réaction de polymérisation par coordination du propylène est une β -élimination (ou élimination-1,2) non réductrice, conduisant à une macromolécule de polypropylène.

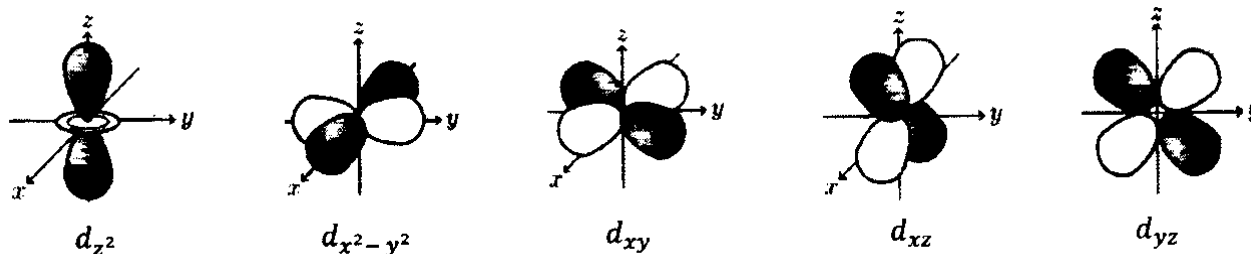
Q14. Représenter la macromolécule de polypropylène obtenue à l'issue de l'étape de β -élimination (ou élimination-1,2) non réductrice.

Données :

Valeurs d'énergie des OM de H₂ et des OA d de valence du Zr

Énergie des OM du dihydrogène H ₂	-18 eV	4,2 eV
Énergie des OA d de valence du zirconium	-8,3 eV	

Représentation conventionnelle des orbitales atomiques d



Troisième partie

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 $^{64}\text{Cu}^{2+}$.

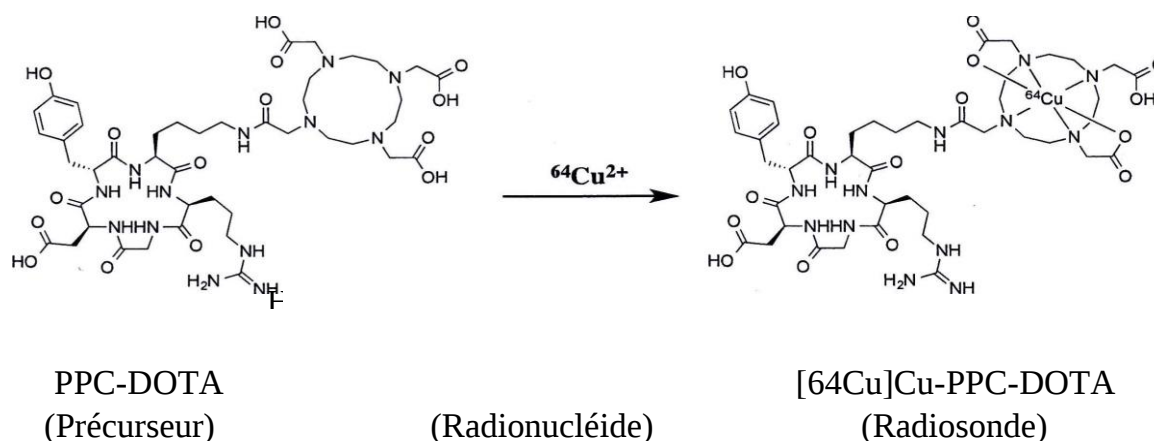


Figure 1a : Schéma d'obtention d'une radiosonde au cuivre-64

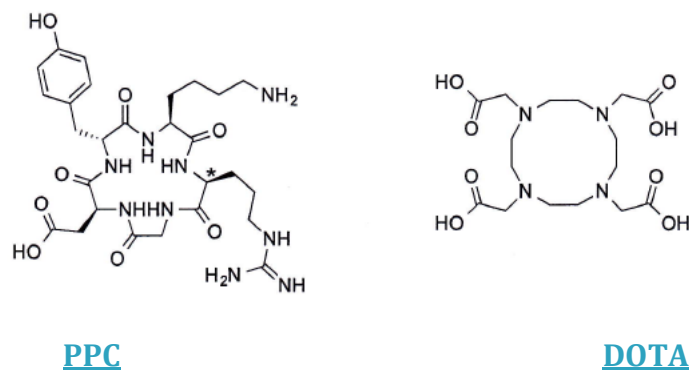


Figure 1b : Structure des composés PPC et DOTA

Pour répondre aux deux questions suivantes, une planche d'acides aminés standard, c'est-à-dire encodés directement par le code génétique, est fournie sur la **figure 2**.

Q15. Préciser, pour chaque acide aminé présent dans la structure du composé PPC, s'il s'agit d'un acide aminé standard ou non.

Q16. Donner la séquence peptidique de PPC en code à une lettre, en commençant cette séquence par l'acide aminé marqué d'une étoile dans la structure de PPC présentée sur la **figure 1b**. Le caractère cyclique de ce pentapeptide sera mis en évidence en utilisant le préfixe « cyclo- », et les acides aminés non-protéinogènes seront représentés par une lettre minuscule, le cas échéant.

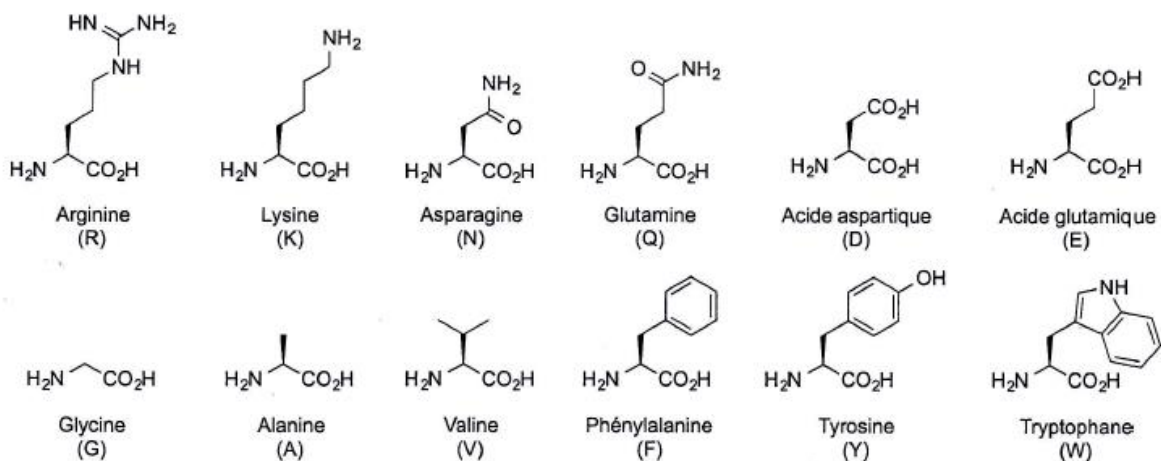


Figure 2 : Structures, noms triviaux, et codes à une lettre d'une sélection d'acides aminés standard

Synthèse du composé précurseur PPC-DOTA

I. Synthèse d'un macrocycle DOTA partiellement protégé.

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**.

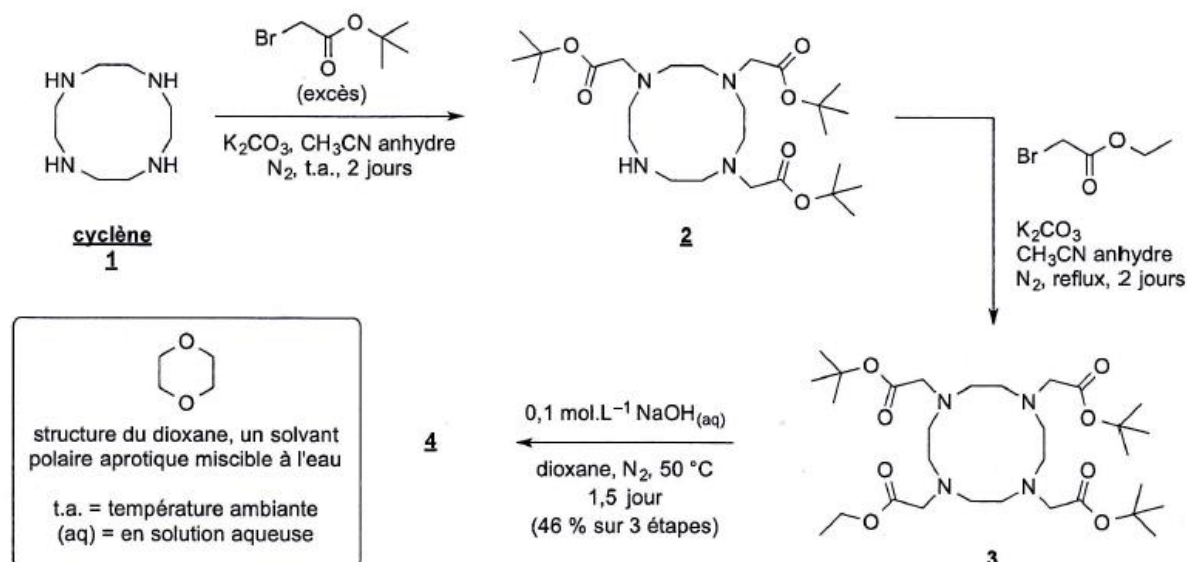


Figure 3 : Chemin de synthèse pour l'obtention d'un dérivé de DOTA partiellement protégé

Q17. Identifier et détailler le mécanisme de la transformation 1 $\rightarrow$ 2 ; on se limitera à l'écriture du mécanisme pour un seul centre réactionnel.

Étude cinétique de la transformation 3 $\rightarrow$ 4

Pour étudier la cinétique de la transformation 3 $\rightarrow$ 4, en particulier pour valider son mécanisme décrit sur la figure 5 de la page suivante, diverses notations sont utilisées :

- les étapes élémentaires sont numérotées par des chiffres romains entre crochets ;
- les constantes de vitesse associées sont notées k_i , avec $i = 1, -1, 2, -2$ et 3 ;
- les concentrations des composés A, B, etc., sont notées C_A , C_B , etc ;
- les notations R^1 et R^2 représentent des groupements génériques carbonés.

Les hypothèses ci-dessous sont par ailleurs proposées :

- la vitesse de la réaction [-II] est négligeable devant celle de la réaction [II] ;
- la réaction [III] est très rapide.

Q18. Donner le nom trivial de la transformation 3 $\rightarrow$ 4.

Q19. Justifier les deux hypothèses proposées ci-dessus.

Q20. Exprimer les dérivées temporelles de C_A , C_B , C_C , C_F , et C_G en fonction des variables et des paramètres du problème.

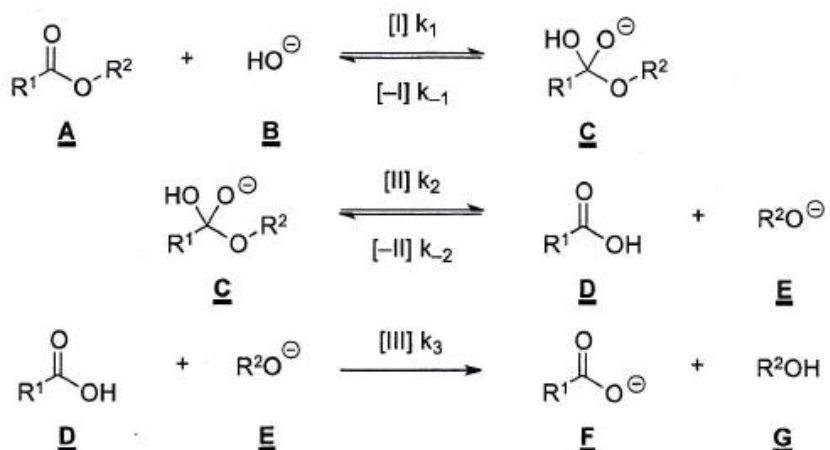


Figure 5 : Mécanisme de la transformation 3 $\rightarrow$ 4

Q22. En appliquant l'approximation des états quasi-stationnaires, en apportant une justification sur le choix des composés concernés par cette approximation, exprimer la vitesse de la transformation $\underline{3} \rightarrow \underline{4}$ en fonction des concentrations des réactifs. Proposer un commentaire.

Afin de retrouver expérimentalement la loi de vitesse de la transformation $\underline{3} \rightarrow \underline{4}$ en fonction de la concentration des réactifs, on suppose qu'elle s'écrit $v = kc_A^m c_B^n$, où m et n peuvent valoir 0, 1 ou 2. En partant de cette hypothèse, les auteurs de cette étude ont mis à réagir une même quantité d'ions hydroxydes $\underline{B}$ avec des concentrations initiales variables d'ester $\underline{A}$, la concentration initiale de $\underline{B}$ restant toujours en large défaut par rapport à celle de $\underline{A}$. La température a été fixée à 30,6°C, et l'évolution temporelle de la quantité de $\underline{B}$ a été suivie par conductimétrie.

Les résultats expérimentaux sont représentés graphiquement sur la **figure 6**.

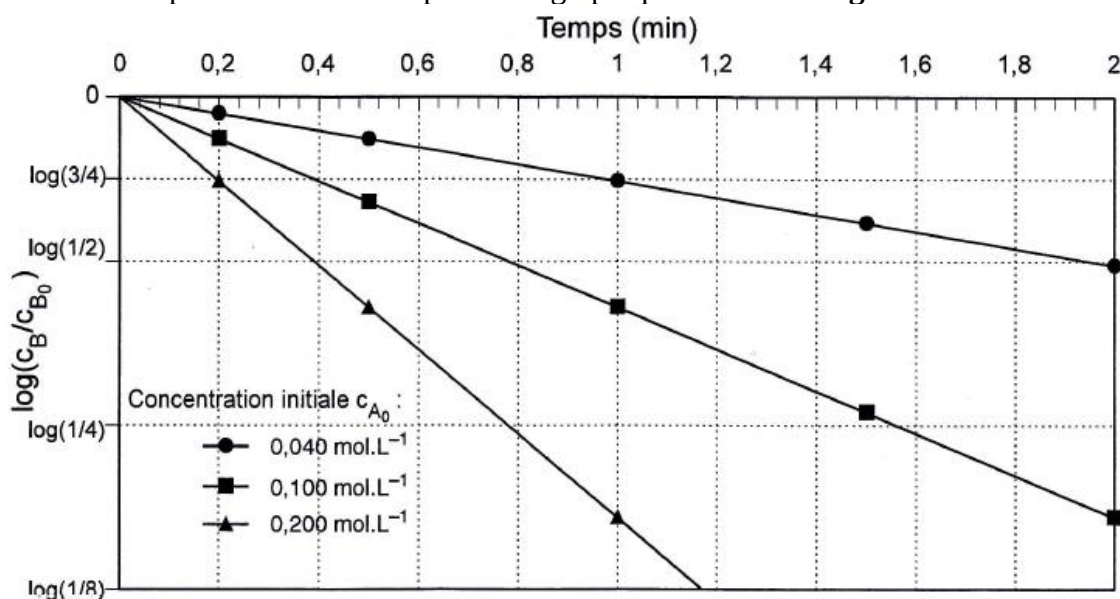


Figure 6 : Résultats expérimentaux de l'étude cinétique de la transformation $\underline{3} \rightarrow \underline{4}$.

N.B. : le logarithme décimal du rapport des concentrations de soude à l'instant t et à l'instant initial figure en ordonnée.

Q23. Tracer qualitativement l'évolution attendue de la conductivité du mélange réactionnel en fonction de l'avancement de la réaction.

Les conductivités molaires ioniques λ° des espèces $\underline{B}$ et $\underline{E}$ valent respectivement 20 $\text{mS.m}^2.\text{mol}^{-1}$ et 4 $\text{mS.m}^2.\text{mol}^{-1}$.

Q24. Expliquer quelle(s) conséquence(s) est(sont) induite(s) par le choix des conditions expérimentales portant sur les quantités des réactifs $\underline{A}$ et $\underline{B}$. Préciser soigneusement le matériel expérimental utilisé pour ce suivi cinétique.

Q25. À l'aide des données expérimentales, en particulier en exploitant la forme des courbes et les valeurs des temps de demi-réaction mesurés, trouver les valeurs des ordres partiels n et m . Commenter le résultat. Déterminer la valeur de la constante de vitesse k , et préciser son unité.

Quatrième partie : Synthèse totale de l'aigialomycine D

L'aigialomycine D (Figure 1), un macrolide résorcinolique à 14 chaînons, a été isolé à partir du champignon de mangrove *Aigialus parvus*. Ce composé fait partie d'une grande famille de produits naturels qui possèdent une structure de macrolide à 14 chaînons fusionnée à une unité benzénoïde. Les macrolides résorcinoliques présentent un fort potentiel thérapeutique. Par exemple, il a été montré que l'aigialomycine D possédait une très forte activité antipaludique (IC₅₀ : 6,6 µg/mL contre *Plasmodium falciparum*) ainsi qu'une cytotoxicité importante contre le carcinome épidermoïde humain (IC₅₀ : 3,0 µg/mL contre les cellules KB).

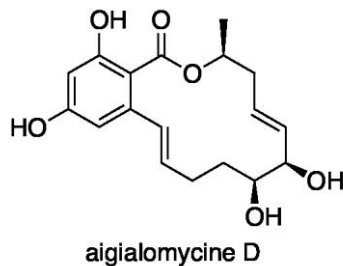
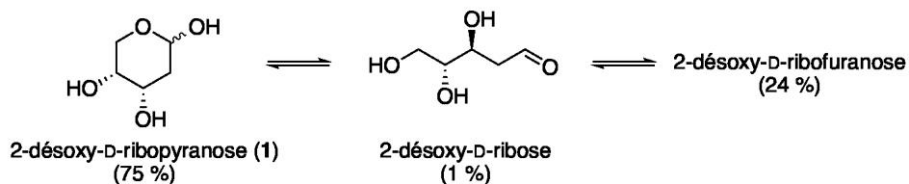


Figure 1. Structure de l'aigialomycine D.

Ces propriétés biologiques intéressantes ont stimulé les travaux de synthèse orientés vers les macrolides résorcinoliques et leurs analogues. Une synthèse de l'aigialomycine D (Figure 1), publiée par le groupe de Danishefsky en 2004, utilise comme produit de départ le 2-désoxy-D-ribopyranose (1). Ce composé existe en solution aqueuse sous trois formes différentes (Schéma 1) : la forme ouverte minoritaire (environ 1 %), et deux formes cycliques comportant respectivement un cycle à 6 atomes (environ 75 %) et un cycle à 5 atomes (environ 24 %).



Les pourcentages des différentes formes sont donnés à 25 °C.

Schéma 1. Différentes formes du substrat de départ 1 en solution aqueuse.

Q1. Représenter tous les stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribose (forme ouverte) et donner les relations de stéréoisomérisie entre chaque paire de structures.

Q2. Représenter la forme cyclique à 5 atomes appelée 2-désoxy-D-ribofuranose, en indiquant sans ambiguïté la position des différents groupements par rapport au plan du cycle. Combien de stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribofuranose existe-t-il en solution ?

Q3- Quelle réaction permet de passer de la forme linéaire à la forme 2-désoxy-D-ribopyranose ? Proposer un mécanisme en milieu acide pour cette transformation.

L'alcyne **8**, un précurseur de l'aigialomycine D, a été préparé à partir du 2-désoxy-D-ribopyranose (1). Sa synthèse débute par deux réactions qui conduisent successivement aux composés **3** et **4** (Schéma 2).

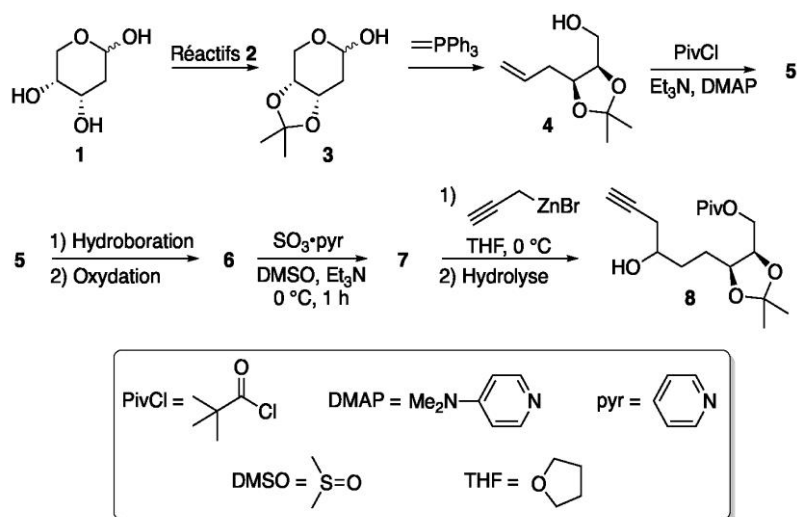


Schéma 2. Synthèse du précurseur 8 de l'aigialomycine D.

Q4. Proposer des réactifs (notés réactifs 2) et des conditions réactionnelles pour préparer efficacement le composé 3 à partir du composé 1.

Le composé 4, mis en présence de chlorure de pivaloyle (PivCl ou chlorure de 2,2-diméthylpropanoyle) avec de la triéthylamine et de la *N,N*-diméthylpyridin-4-amine (DMAP) dans le dichlorométhane, conduit à la formation du composé 5. Ce dernier subit une séquence hydroboration-oxydation pour donner le composé 6 (Schéma 2).

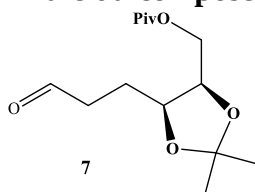
Q5. Donner la structure du composé 5 et proposer un mécanisme justifiant sa formation à partir du composé 4 (sans faire intervenir la DMAP dans le mécanisme).

Q6. Donner la structure du composé 6 et préciser l'ensemble des réactifs nécessaires à l'obtention de ce dernier à partir du composé 5. Justifier la régiosélectivité de la réaction.

Le composé 6 est alors oxydé en aldéhyde 7 via une réaction de Parikh-Doering (Schéma 2).

Q7. Donner la structure de l'aldéhyde 7.

Formule du composé 7 :



Le traitement du composé 7 par un organozincique, un organométallique dont la réactivité est analogue à celle d'un organomagnésien mixte, tout en étant moins nucléophile et moins basique, conduit à la formation de l'alcyne vrai 8 après hydrolyse (Schéma 2).

Q8. Donner deux raisons pour lesquelles il n'est pas possible d'utiliser l'analogue organomagnésien ($\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{MgBr}$) de l'organozincique impliqué dans cette transformation (le pK_a d'un alcyne vrai est de l'ordre de 25). Par analogie avec la réactivité des organomagnésiens mixtes, proposer un mécanisme rendant compte de la transformation de l'aldéhyde 7 en alcyne 8.

L'alcyne 8 est ensuite transformé en l'acide carboxylique 10 en plusieurs étapes, avec l'obtention intermédiaire du composé 9 (Schéma 3).

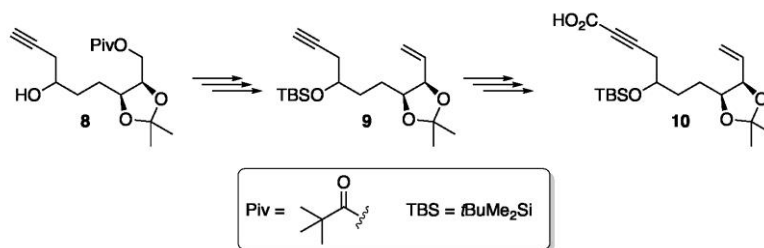
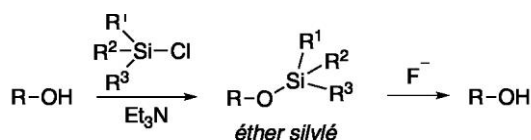


Schéma 3. Formation de l'acide carboxylique **10** à partir de l'alcyne **8**.

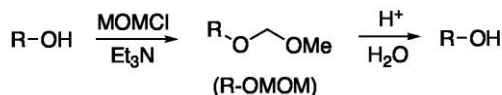
Q9. Avec l'aide du Document 1, proposer un enchainement de plusieurs réactions afin d'obtenir le composé **9** à partir de l'alcyne **8**. On justifiera l'ordre des réactions et les éventuels problèmes rencontrés. Les réactifs principaux ainsi que la structure des composés intermédiairement obtenus seront précisés sans donner les mécanismes des différentes transformations.

Document 1. Protection de la fonction alcool.

Dans une synthèse, les groupements hydroxyles sont, la plupart du temps, protégés. Parmi les groupements protecteurs couramment utilisés, on rencontre les éthers silylés ($R-O-SiR^1R^2R^3$) qui sont formés via des réactions de substitution.



Les éthers silylés sont retirés en présence d'ions fluorure (comme Bu_4NF), afin de régénérer la fonction alcool. Parmi les éthers silylés courants on rencontre le *tert*-butyldiméthylsilyle ($R^1 = tBu$, $R^2 = R^3 = Me$) abrégé TBS, le triéthylsilyle ($R^1 = R^2 = R^3 = Et$) abrégé TES ou le triméthylsilyle ($R^1 = R^2 = R^3 = Me$) abrégé TMS. Le groupement MOM (méthoxyméthyle) est également un groupement protecteur très utile en synthèse. La fonction alcool est protégée en présence de MOMCl en milieu basique (Et_3N), et ce groupement protecteur peut être retiré en milieu acide aqueux.



Q10. Proposer des conditions (réactifs et solvants) pour former l'acide **10** à partir du composé **9**.

Quelques étapes, non décrites ici, ont ensuite permis d'obtenir le diène **11** à partir de l'acide **10**. Par réaction de métathèse cyclisante en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération, le diène **11** a conduit au macrolide à 14 atomes **12** (Schéma 4).

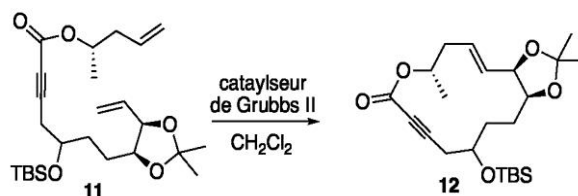


Schéma 4. Obtention du macrolide **12** par métathèse cyclisante.

Q11. Seul le stéréoisomère de configuration *E* du composé **12** est obtenu lors de cette réaction. Quelle méthode expérimentale a permis de confirmer la configuration *E* de la double liaison formée ? Justifier votre réponse.

Dans la publication décrivant cette synthèse, les auteurs indiquent que le composé **12** est un mélange de deux stéréoisomères, notés **12a** et **12b**, pour lesquels les valeurs suivantes sont rapportées dans la partie expérimentale :

12a : $[\alpha]_D^{25} = -124,6$ (c 0,17, CHCl₃) et **12b** : $[\alpha]_D^{25} = -173,3$ (c 0,41, CHCl₃)

Q12. À quelle grandeur correspondent ces résultats ? Commenter les valeurs obtenues. La présence de deux stéréoisomères pose-t-elle un problème pour la suite de la synthèse ?

La réaction de fermeture aboutissant au squelette macrocyclique à 14 atomes de l'aigialomycine **D** a constitué un vrai défi synthétique, et de nombreux groupes de recherches se sont attelés à cette tâche. Outre la méthode de métathèse cyclisante utilisée par le groupe de Danishefsky, une méthode stéréosélective de cyclisation (au niveau de la double liaison carbone-carbone créée), utilisant une catalyse par un complexe du nickel, a été développée par le groupe de Montgomery (Schéma 5).

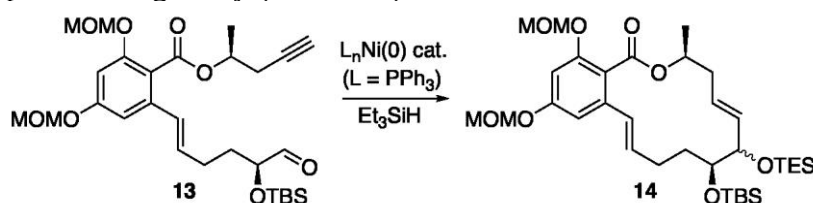


Schéma 5. Cyclisation catalysée par un complexe du nickel.³

Le mécanisme de cette cyclisation comporte quatre étapes (une partie des structures a été simplifiée pour ne laisser apparents que les groupes fonctionnels réagissant).

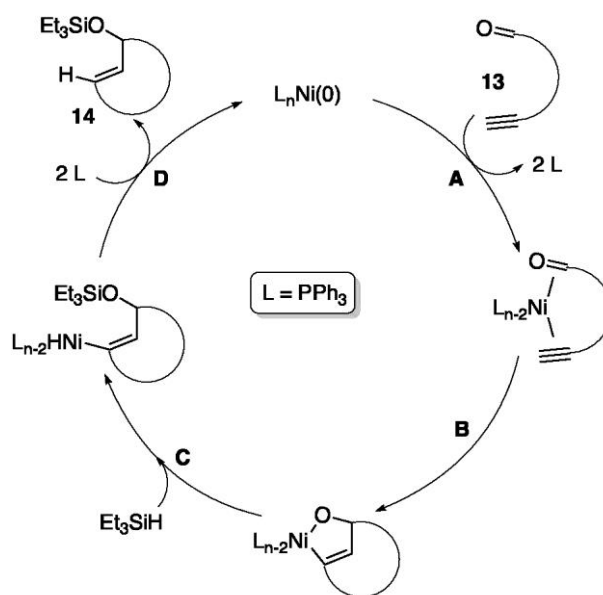


Schéma 6. Mécanisme de la cyclisation catalysée par un complexe du nickel.

Q13. Donner le nom des deux étapes **A** et **D** de ce mécanisme.

Q14. Donner les variations du nombre d'oxydation du métal nickel dans chacune des quatre étapes.

La suite de la synthèse de l'aigialomycine **D** consiste en une réaction de Diels-Alder entre la triple liaison carbone-carbone du composé **12**, précédemment décrit (Schéma 4), avec le diène **15**. Le produit intermédiairement formé **16** (non isolé) subit, dans les mêmes conditions, une réaction de rétro-Diels-Alder pour conduire au composé **17** où les groupements triméthylsilyles (TMS) ont été ôtés lors du traitement de la réaction (Schéma 7 et Document 1).

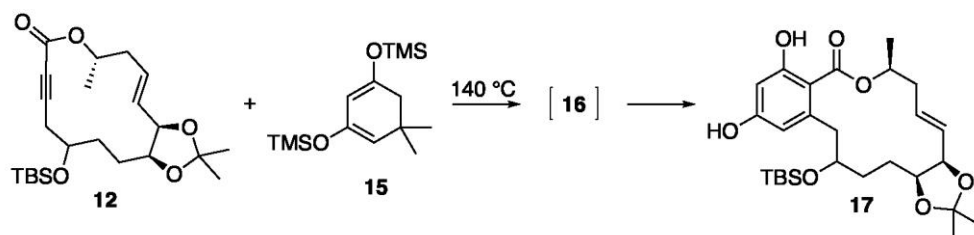


Schéma 7. Formation du composé **17** via des réactions de Diels-Alder et rétro-Diels-Alder.

Q15. Donner la structure du composé intermédiaire **16** formé et justifier la régiosélectivité de la réaction à l'aide des données du Tableau 1.

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°						
	1	2	3	4	5	6	7
HO (-10,7 eV)	0,50	-0,05	-0,63	-0,49	0,30	0,10	-0,09
BV (0,1 eV)	0,38	-0,55	-0,22	0,66	-0,19	0,16	-0,06

Orbitale	Coefficient sur l'atome n°							
	1	2	3	4	5	6	7	8
HO (-8,1 eV)	-0,23	0,43	0,39	-	-0,59	0,17	-0,18	0,24
BV (0,6 eV)	0,16	-0,62	0,33	0,37	-0,55	-0,09	0,16	0,14

Tableau 1. Caractéristiques des orbitales frontalières de molécules modèles des réactifs **12** et **15**.

Q16- Donner la structure du composé organique, possédant quatre atomes de carbone, formé lors de la réaction de rétro-Diels-Alder.

Le diène impliqué dans la réaction de Diels-Alder, le 5,5-diméthyl-1,3-bis(triméthylsilyloxy)cyclohexa-1,3-diène **15**, a été préparé en quelques étapes à partir du composé commercial **18** (Schéma 8).

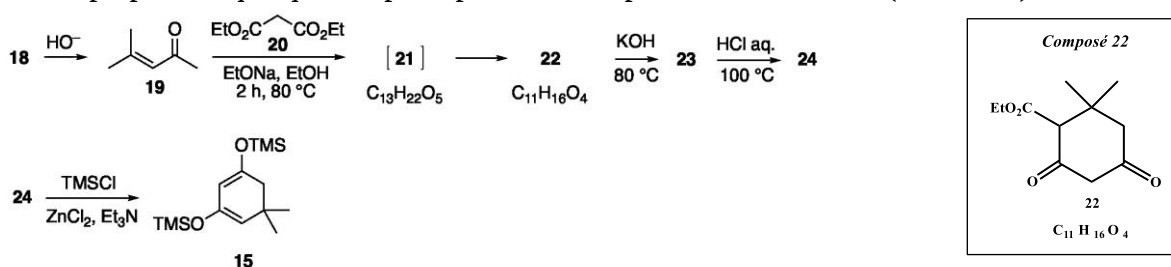


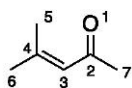
Schéma 8. Synthèse du 5,5-diméthyl-1,3-bis(triméthylsilyloxy)cyclohexa-1,3-diène **15**.

L'oxyde de mésityle **19** (4-méthylpent-3-én-2-one) est obtenu par condensation d'un précurseur organique à trois atomes de carbone **18** en milieu basique. Il est ensuite traité par le malonate de diéthyle **20** en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol pour conduire à un produit intermédiaire **21** de formule brute C₁₃H₂₂O₅ qui cyclise rapidement en **22**, de formule brute C₁₁H₁₆O₄. Le composé **22** est ensuite chauffé au reflux en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium pour conduire au composé **23** qui subit une décarboxylation (perte d'une molécule de dioxyde de carbone) en milieu acide à chaud pour former le composé **24**. Une dernière étape permet de former le diène **15** attendu.

Q17. Donner la structure du composé organique **18** (à trois atomes de carbone) précurseur de l'oxyde de mésityle **19**. A quel type de réaction correspond cette transformation ?

Q18. Donner la structure de l'intermédiaire **21** formé par condensation, sous contrôle orbitalaire, du diester malonique **20** sur l'oxyde de mésityle **19**. Expliquer la régiosélectivité de la formation de ce composé à l'aide des données du Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des orbitales frontalières du composé **19**.



Orbitale	Coefficient sur l'atome n°						
	1	2	3	4	5	6	7
HO (-9,9 eV)	0,52	-0,10	-0,66	-0,42	0,24	0,24	0,06
BV (0,1 eV)	-0,37	0,56	0,16	-0,66	0,18	0,18	-0,15

Q19. Donner la structure du composé cyclique **22** ainsi que le mécanisme de sa formation, sachant que l'intermédiaire **21** (non isolé) et le produit **22** sont obtenus dans les mêmes conditions.

Les données spectroscopiques de RMN ^1H du composé **22** sont les suivantes :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 4,22 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 1,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,99 (s, 6H).

(s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet)

Q20. Attribuer les signaux relevés sur le spectre de RMN ^1H du composé **22**.

Q21. Quelles bandes caractéristiques peut-on attendre en spectroscopie infrarouge pour ce composé **22** ?

Q22. Donner les structures des composés **23** et **24**.

L'aigialomycine D est finalement obtenue en quelques étapes (Schéma 9) à partir de l'intermédiaire **17** (Schéma 7). Les deux groupements hydroxyles résorcinoliques du composé **17** sont d'abord protégés par le groupement méthoxyméthyle (MOM) pour former le composé **25**, avant de créer la double liaison carbone-carbone de type styrène du composé **26**. Une dernière étape permet alors d'obtenir l'aigialomycine D.

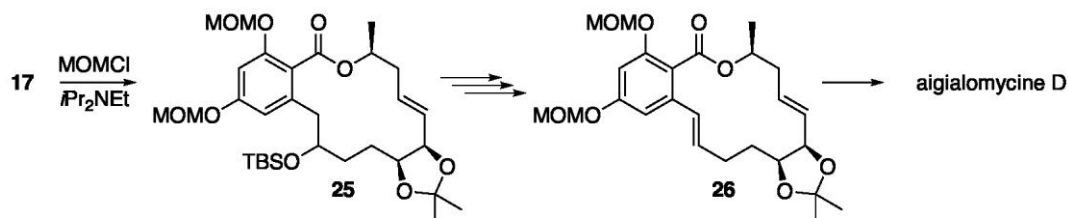


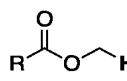
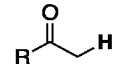
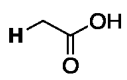
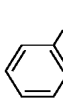
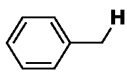
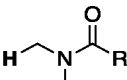
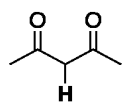
Schéma 9. Fin de la synthèse de l'aigialomycine D.

Q23. Proposer un mécanisme pour la formation de **25** à partir de **17** (Document 1 page 3). Donner le nom des fonctions créées lors de cette étape.

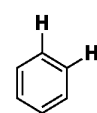
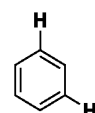
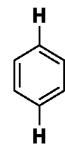
Q24. Proposer un schéma réactionnel, en plusieurs étapes, expliquant la formation le composé **26** à partir de **25**. Justifier la régiosélectivité de la réaction de formation de la double liaison styrénique.

Q25. Proposer des conditions réactionnelles pour la formation de l'aigialomycine D à partir de **26**.

Annexe 6. RMN ^1H (gamme de déplacements chimiques).

Proton	δ (ppm)	Proton	δ (ppm)
	0,8–1,3		3,4–4,2
	1,5–2,4		3,9–5,2
	1,9–3,1		4,5–7,2
	1,9–2,8		6,5–9,0
	2,3–2,9		9,0–10,5
	2,3–3,7		6–10
	3,3–4,2		10–12

Annexe 7. Constantes de couplage ^1H – ^1H usuelles.

Protons							
J (Hz)	6–8	8–12	13–18	0–3	6–10	1–4	0–1

Annexe 8. Table infrarouge (IR) des nombres d'onde de quelques groupes fonctionnels.

Liaison	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
O-H libre	3580-3670
O-H alcool lié	3200-3400
N-H amine, imine	3100-3500
N-H amide	3100-3500
C-H alcyne ($\equiv$ C-H)	3300-3310
C-H alcène (=C-H)	3000-3100
C-H aromatique	3030-3080
C-H alcane (-C-H)	2800-3000
C-H aldéhyde	2750-2900
O-H acide carboxylique lié	2500-3200
C $\equiv$ C	2100-2250
C $\equiv$ N	2120-2260
C=O anhydride	1700-1840
C=O chlorure d'acyle	1770-1820
C=O ester	1735-1750
C=O acide carboxylique	1700-1725
C=O amide	1640-1670
	1650-1730
C=O aldéhyde et cétone	abaissement de 20 à 30 cm ⁻¹
	si conjugaison
C=C	1625-1685
C=C aromatique	1450-1600
N=O	1510-1580
C=N	1600-1680
C-O	1050-1450
C-F	1000-1040
C-Cl	700-800
C-Br	600-750
C-I	500-600