

## Devoir à rendre le lundi 3 Mars

Première partie : <b>Stabilité des ions du cuivre en solution aqueuse : influence des ions chlorure et de l'ammoniac</b>
--

**Données :**

$E^\circ$  (V) pour  $\text{Cu}^{2+} / \text{Cu}^+ : 0,16 \text{ V}$  ;  $\text{Cu}^+ / \text{Cu}_{(s)} : 0,52 \text{ V}$  ;  $\text{NO}_3^- / \text{NO}_{(g)} : 0,95 \text{ V}$   
 $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{2+} / \text{Cu}(\text{NH}_3)_2^+ : 0,05 \text{ V}$  ;  $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2^+ / \text{Cu}_{(s)} : -0,13 \text{ V}$   
 $\text{O}_{2(g)} / \text{H}_2\text{O} : 1,23 \text{ V}$   
 On prendra  $2,3 \text{ RT} / \text{F} = 0,06 \text{ V}$   
 Pour  $\text{Cu}^+ + 2 \text{NH}_3 = \text{Cu}(\text{NH}_3)_2^+$  on a  $K_f = 10^{10,8}$

**A-Préliminaire**

- A.1) Ecrire l'équation-bilan entre les espèces chimiques suivantes du cuivre :  $\text{Cu}^{2+}$  ;  $\text{Cu}^+$  et  $\text{Cu}$ .  
 A.2) Calculer la constante thermodynamique  $K_1^\circ$  de la réaction chimique associée, à  $25^\circ \text{C}$ .  
 A.3) Discuter de la stabilité de l'ion cuivre (I) en solution aqueuse.

**I.B - Influence des ions chlorure**

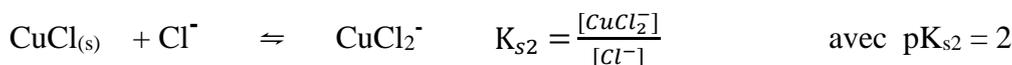
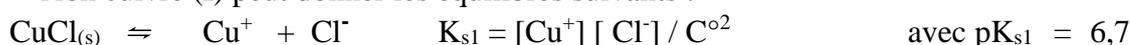
On se propose, pour étudier cette influence, de tracer le diagramme ( $E$ -  $p\text{Cl}$ ) du cuivre où

$$p\text{Cl} = \log_{10} \left( \frac{[\text{Cl}^-]}{C^\circ} \right)$$

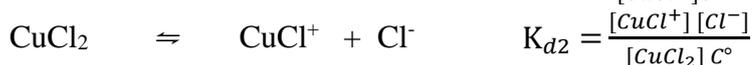
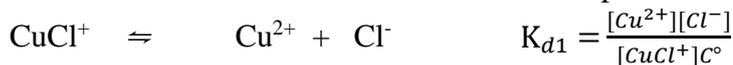
On procédera par analogie aux diagrammes ( $E$ - $\text{pH}$ )

Selon la concentration de l'ion chlorure :

- l'ion cuivre (I) peut donner les équilibres suivants :



- l'ion cuivre (II) donne deux complexes  $\text{CuCl}^+$  et  $\text{CuCl}_2$  dissous selon les équilibres suivants caractérisés par les constantes de dissociations successives respectives  $K_{d1}$  et  $K_{d2}$ , avec  $pK_{d1} = 0,1$  et  $pK_{d2} = -0,7$ .



**Conditions aux frontières:** on choisit une concentration maximale totale en ions cuivre dissous (I) et (II) égale à  $0,01 \text{ molL}^{-1}$ .

Quand deux espèces solubles du cuivre apparaissent dans un équilibre chimique, le rapport de leurs concentrations est fixé arbitrairement à 1. De plus, s'il s'agit d'une espèce soluble et d'une espèce solide, la concentration de l'espèce soluble est choisie égale à la concentration du tracé.

B.1) Préciser, dans les conditions précitées, les domaines de prédominance des espèces concernant le cuivre (II) en fonction de  $p\text{Cl}$ .

B.2) Préciser, dans les mêmes conditions, les domaines d'existence et de prédominance des espèces concernant le cuivre (I) en fonction de  $p\text{Cl}$ .

B.3) Établir les équations donnant la variation du potentiel d'oxydo-réduction  $E_1$  du couple Cu (0)/ Cu (I) en fonction de pCl.

B.4) On veut tracer la variation du potentiel d'oxydo-réduction  $E_2$  du couple Cu (II) / Cu (I) en fonction de pCl. En utilisant les résultats de B.1. et B.2, préciser les couples rédox qui vont intervenir lors de la variation de pCl.

(Le tracé de  $E_2$  en fonction de pCl est imprimé sur le graphe joint à l'énoncé)

B.5) Tracer sur le diagramme (E- pCl), en traits tiretés, les variations de  $E_1$  en fonction de pCl, pour des valeurs de E comprises entre - 0, 2 et +0, 7 V et de pCl comprises entre -2 et +7.

B.6)

a)  $E_1$  et  $E_2$  se coupent en un point A dont vous déterminerez graphiquement les coordonnées.

• Que se passe-t-il pour  $pCl > pCl_{(A)}$  ?

Déterminer l'équation de la courbe mettant en jeu les espèces stables du cuivre pour  $pCl > pCl_A$

b) En déduire en traits pleins, le diagramme de stabilité des espèces du cuivre en fonction de pCl et légèrer les différents domaines.

c) Discuter de la stabilité du cuivre (I) en fonction de la concentration en ions chlorure.

B.7) Dans l'ouvrage de J. Sarrazin et M. Verdaguer sur l'oxydo-réduction, on trouve le mode opératoire suivant :

« **Réaliser l'expérience sous la hotte. Placer de la tournure de cuivre dans un ballon, recouvrir d'acide chlorhydrique concentré, ajouter un peu d'acide nitrique concentré. Porter à ébullition pendant quelques minutes. Laisser refroidir et verser avec précaution dans un grand cristalliseur rempli d'eau froide et si possible désoxygénée : un précipité blanc apparaît.** »

Répondre aux questions suivantes.

- Quelle est la nature du précipité ?
- Quel est le rôle de l'acide nitrique ?
- Écrire l'équation-bilan de la réaction d'oxydoréduction en précisant le rôle de l'acide chlorhydrique.

### C - Influence de l'ammoniac

Dans une solution aqueuse concentrée en ammoniac ( $pNH_3 = 0$ ) les ions cuivre (I) et cuivre (II) donnent les deux complexes :  $Cu(NH_3)_2^+$  incolore et  $Cu(NH_3)_4^{2+}$  : bleu

C.1) Que se passe-t-il lorsque l'on ajoute une solution aqueuse concentrée en ammoniac sur le solide  $CuCl_{(s)}$  ? Écrire l'équation-bilan de la réaction.

C.2) On constate que, si la solution précédente est laissée à l'air libre, elle finit par prendre une couleur bleue. Que s'est-il passé ? Écrire l'équation-bilan de la réaction en respectant les espèces présentes dans le milieu ( $pNH_3 = 0$  et  $pH = 11$ ).

C.3) Montrer que, a priori, le dioxygène dissous peut oxyder le cuivre.

En réalité, cette oxydation est très faible car le cuivre se recouvre d'une pellicule d'oxyde  $Cu_2O$  dont la disparition est cinétiquement très lente.

C.4) Expliquer alors l'expérience classique suivante :

« **Une solution d'ammoniac, passant sur des copeaux de cuivre se colore immédiatement en bleu intense ; le cuivre, à chaque passage de l'ammoniac garde sa coloration brillante.** »

Écrire l'équation-bilan de la réaction.

## Deuxième partie : chimie organique

Trois sujets sont proposés dans l'ordre de difficulté croissante ; deux sujets dont impérativement le n°2 doivent être traités.

## Sujet n° 1 : Synthèse totale du longifolène

Le longifolène est un hydrocarbure tricyclique de formule brute  $C_{15}H_{24}$  appartenant à la catégorie des sesquiterpènes et est présent dans la résine de certains pins. Il constitue un intermédiaire de synthèse utile dans la préparation d'un agent d'hydroboration chiral.

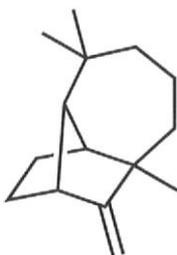


FIGURE 2 — Structure du longifolène

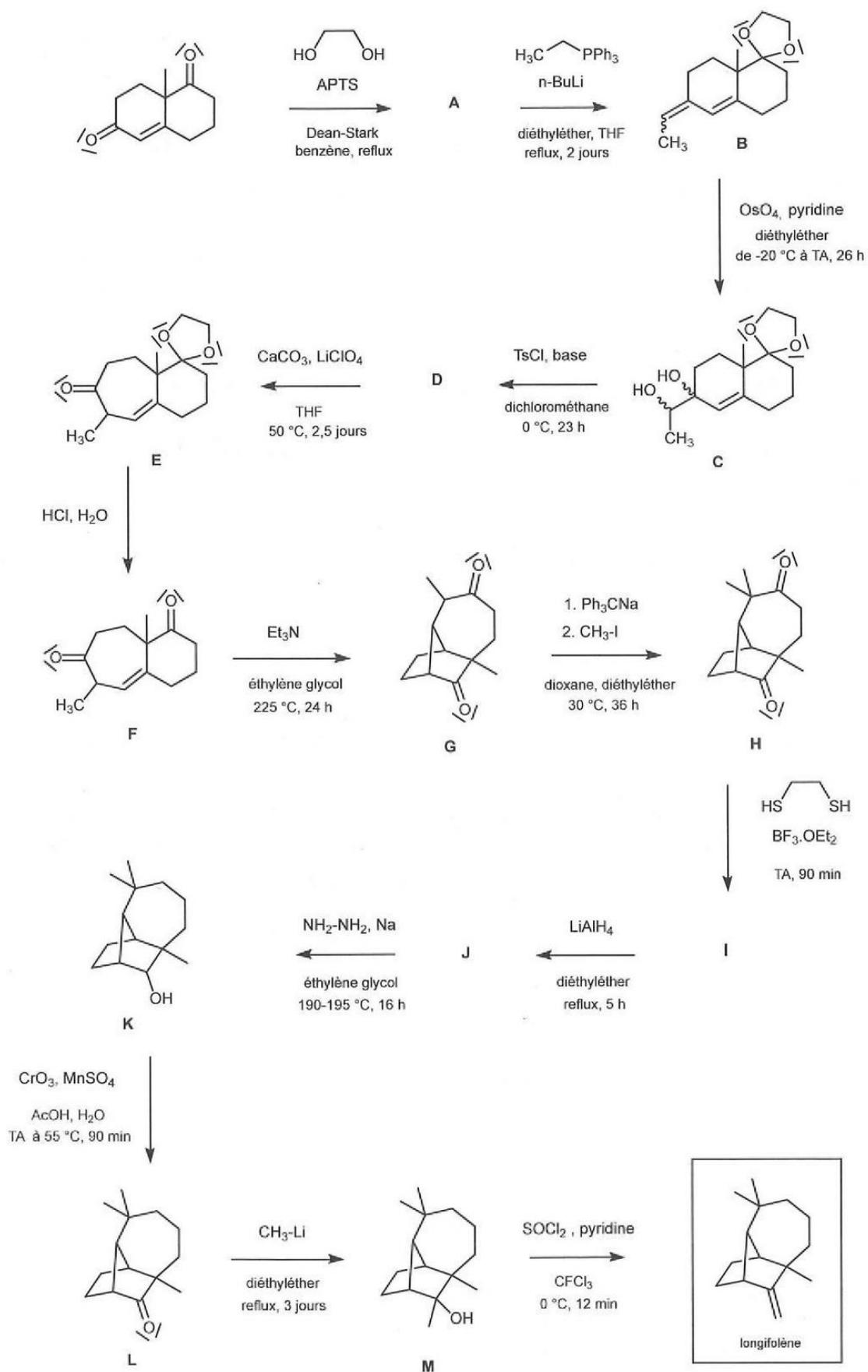
Sa synthèse totale a été réalisée pour la première fois par E.J. Corey et son équipe (1961) à partir de la cétone de Wieland-Miescher, un intermédiaire couramment utilisé dans la synthèse de terpènes à cette époque.

Nous nous proposons d'étudier la synthèse historique au cours de laquelle une grande variété de réactifs sont utilisés. Le schéma réactionnel de la synthèse est présenté au **document 1** et les abréviations permettant d'éclaircir les notations employées au **tableau 1**.

abréviation	nom	formule	abréviation	nom	formule
APTS	acide <i>p</i> -toluènesulfonique		Ph	phényle	
n-BuLi	n-butyllithium		pyr	pyridine	
Ts	tosyle		AcOH	acide éthanóique	/
THF	tétrahydrofurane		TA	température ambiante	/
Et <sub>3</sub> N	triéthylamine				

TABLEAU 1 - Abréviations et structures des réactifs utilisés au cours de la synthèse

## Document 1 - Synthèse totale du longifolène



### Partie I - Augmentation de la taille du cycle

La première partie de la synthèse concerne les molécules **A** à **E** et vise à augmenter le nombre d'atomes de carbone du cycle.

**Q32.** Schématiser le montage Dean-Stark utilisé lors de la première étape et expliquer son intérêt.

**Q33.** Indiquer la structure du produit **A** et le mécanisme de sa formation.

Le produit **C** obtenu est mis en réaction avec du chlorure de tosyloxy, noté TsCl, en présence d'une base. C'est ici le groupement hydroxyle le moins encombré qui réagit et on supposera que la base utilisée est de la pyridine.

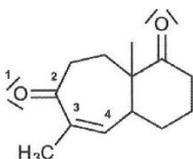
**Q34.** Indiquer la structure du produit **D** et proposer un mécanisme pour sa formation.

La transformation de **E** en **F** est une hydrolyse de la fonction acétal de **E** par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

**Q35.** Expliquer l'utilité du passage par un acétal.

### Partie II - Cyclisation et transformation de groupements fonctionnels

La transformation chimique de **F** en **G** est une cyclisation réalisée en présence d'une base, la triéthylamine, notée Et<sub>3</sub>N. La transformation ne se fait pas directement à partir de **F** mais à partir d'un intermédiaire généré *in situ*, noté **F'**, et de formule topologique :

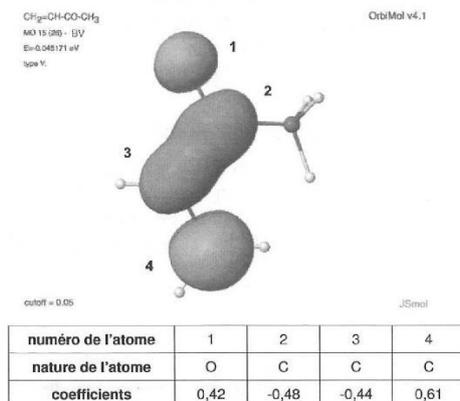


**FIGURE 3** — Structure de l'intermédiaire **F'**

Pour expliquer sa réactivité, on peut modéliser la fonction α-énone de l'intermédiaire **F'** par la molécule de but-3-èn-2-one qui présente un système conjugué similaire. Des informations complémentaires sont proposées dans le **document 2**.

**Document 2 - Orbitales frontalières de la but-3-èn-2-one**

L'orbitale basse vacante (BV) de la but-3-èn-2-one est représentée ci-dessous. La numérotation sur le document correspond à la numérotation des atomes du système conjugué.



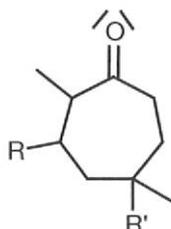
Source : <http://www/ict.jussieu.fr/pagesperso/orbimol/>, P. Chaquin et F. Fuster, OrbiMol, Laboratoire de Chimie Théorique, UPMC.

**36. Identifier** deux sites électrophiles possibles appartenant au système conjugué de **F'**. Justifier par l'écriture des formes mésomères de la but-3-èn-2-one.

**Q37.** Compte tenu de la structure du produit **G**, interpréter la régiosélectivité de la transformation à l'aide de la théorie des orbitales frontalières.

**Q38.** En déduire le mécanisme de la réaction de cyclisation du composé **F'**.

La transformation de **G** en **H** est une C-alkylation en  $\alpha$  de la fonction cétone. Cette réaction implique la formation d'un énolate grâce à l'action du carbanion triphényle Ph<sub>3</sub>C<sup>-</sup> qui joue le rôle de base. Il est possible d'adopter la représentation suivante afin de simplifier l'écriture de la molécule **G**.



**FIGURE 4** - Représentation simplifiée de la molécule **G**

**Q38.** Écrire les structures des deux énolates possiblement formés lors de la transformation de **G** en **H** et indiquer, en justifiant, lequel est le plus stable. Indiquer si le produit **H** est issu de l'énolate le plus stable ou le moins stable et proposer une justification.

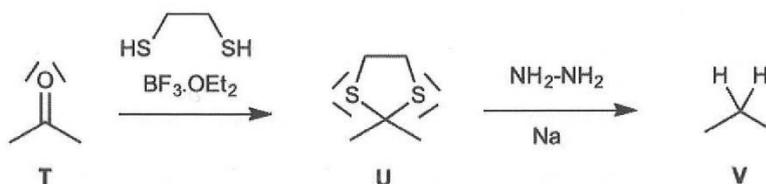
**Q39.** Écrire le mécanisme de la transformation conduisant au composé **H**.

Les propriétés voisines des atomes de soufre et d'oxygène permettent de réaliser des réactions analogues. La transformation de **H** vers **I** est une thioacétalisation qui fonctionne sur le modèle de la réaction d'acétalisation. La molécule **I** est ensuite mise en présence du tétrahydroaluminat de lithium LiAlH<sub>4</sub>, puis le produit **J** obtenu est ensuite mis en présence d'hydrazine NH<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub> et de sodium métallique Na pour obtenir le composé **K**.

**Document 3 - Variante de la réduction de Wolff-Kishner**

Cette réaction est constituée d'un enchaînement de deux transformations chimiques. La première est une thioacétalisation et permet de former un thioacétal à partir d'un dérivé carbonyle. La deuxième est une

réduction, adaptée de la réduction de Wolff-Kishner, qui permet de réduire le thioacétal en rompant les deux liaisons C-S avec la chaîne carbonée principale.



On rappelle les électronégativités de quelques éléments selon l'échelle de Pauling :

$$\chi_{\text{N}} = 2,20 ; \quad \chi_{\text{C}} = 2,55 ; \quad \chi_{\text{O}} = 3,44.$$

**Q41.** Montrer que la variante de la réaction de Wolff-Kishner présentée dans le **document 3** correspond à une réduction du groupement carbonyle de **T** en alcane **V**.

**Q42.** Déterminer la structure des molécules **I** et **J**

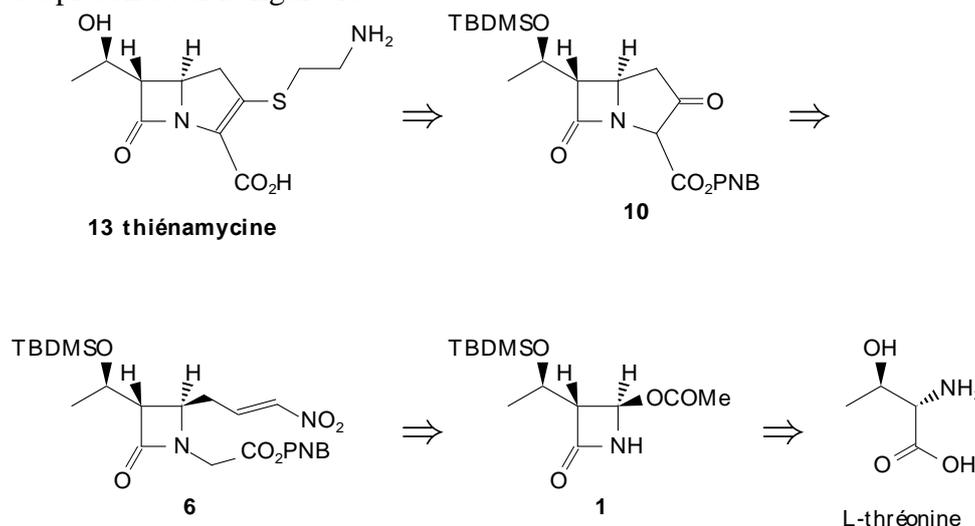
Indiquer les deux objectifs de l'enchaînement des transformations chimiques conduisant de la molé

### Sujet n° 2 Synthèse totale de la (+)-thiénamycine

La stratégie de synthèse de la thiénamycine présentée dans la suite du sujet est celle élaborée par Hanessian et ses collaborateurs (1990) dans l'article suivant : Hanessian, S., Desilets, D., & Bennani, Y. L. (1990). A novel ring-closure strategy for the carbapenems: The total synthesis of (+)-thienamycin. The Journal of Organic Chemistry, 55(10), 3098-3103. <https://doi.org/10.1021/jo00297a026>.

La numérotation des différents composés (1, 2, 3 *etc.*) est totalement indépendante de celle des parties I et II du sujet.

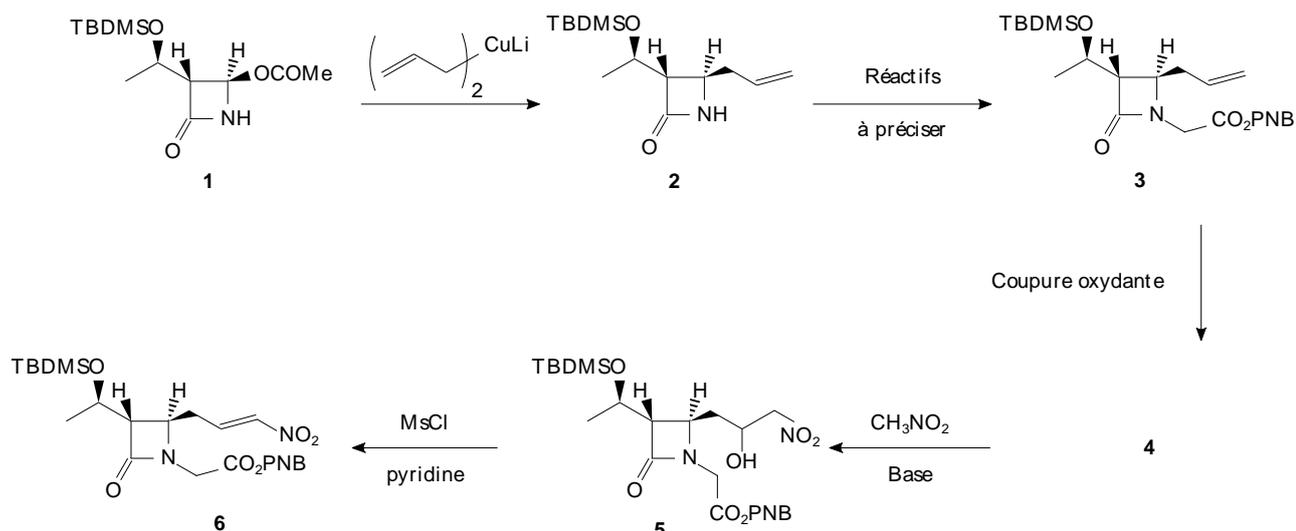
La synthèse de la (+)-thiénamycine débute à partir du composé énantiomériquement pur **1** disponible dans le commerce ou préparé à partir de la L-thréonine elle-même énantiomériquement pure. Le schéma rétrosynthétique est présenté sur la figure 13.



**Figure 13** Schéma rétrosynthétique

#### IV.B.1) Étude structurale de la thiénamycine

Le composé **6** est obtenu à partir du composé commercial **1** selon la séquence réactionnelle présentée sur la figure 14.

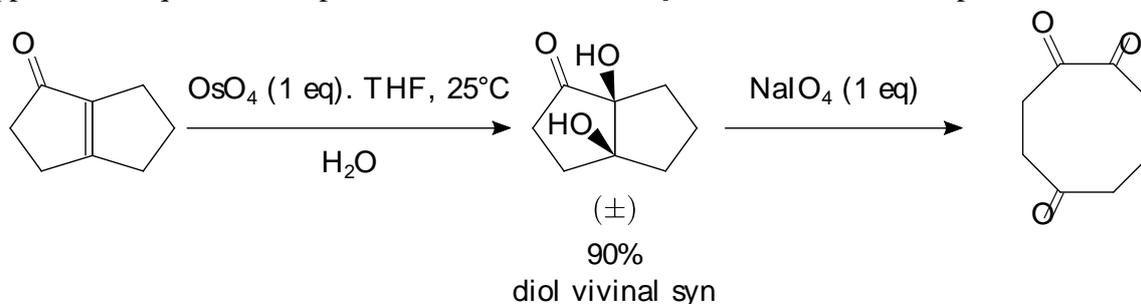


**Q 33.** Indiquer la réactivité de l'organocuprate lithié  $(\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2)_2\text{CuLi}$  mis en jeu lors de la transformation **1**  $\rightarrow$  **2**.

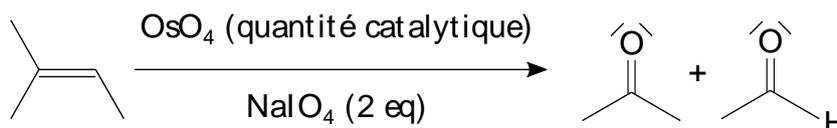
**Q 34.** Proposer des réactifs pour transformer le composé **2** en composé **3**.

La transformation du composé **3** en composé **4** consiste à effectuer la coupure oxydante de la double liaison CC terminale. Les coupures oxydantes de doubles liaisons CC sont fréquemment utilisées en synthèse organique afin de dégrader le squelette hydrogénéocarboné des molécules. Diverses méthodes de mise en œuvre de ces puissantes oxydations sont décrites dans la littérature, parmi lesquelles on retient celle utilisant le tétraoxyde d'osmium décrite dans l'encadré ci-après.

Un équivalent de tétraoxyde d'osmium,  $\text{OsO}_4$ , traite le dérivé éthylénique. Le diol vicinal *syn* obtenu est ensuite opposé à un équivalent de periodate de sodium  $\text{NaIO}_4$  afin de réaliser la coupure.



Une alternative est d'utiliser simultanément une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium (de l'ordre de quelques mg) et deux équivalents de  $\text{NaIO}_4$  : un pour régénérer  $\text{OsO}_4$  et l'autre pour couper le diol vicinal intermédiairement obtenu. L'ensemble des réactifs est introduit dans « le même pot » (« one pot reaction » en anglais).



Le coût de cette méthode est le suivant :

- periodate de sodium : 22 € pour 5 g ;
- tétraoxyde d'osmium : 329 € pour 1 g.

Les pictogrammes indiqués sur le flacon de tétraoxyde d'osmium sont donnés sur la figure 15.



**Figure 15** Pictogrammes portés sur le flacon de tétraoxyde d'osmium

**Q 35.** Donner la configuration électronique de valence de l'osmium de symbole Os à l'état fondamental en justifiant.  $Z(\text{Os}) = 76$

**Q 36.** Proposer un schéma de Lewis du tétraoxyde d'osmium  $\text{OsO}_4$ .

**Q 37.** Donner la structure du composé **4**.

**Q 38.** Indiquer deux intérêts à l'alternative proposée dans les conditions opératoires présentées dans l'encadré.

On additionne progressivement une solution d'une base dans le nitrométhane anhydre  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  sur le composé **4** lui-même en solution dans le nitrométhane anhydre. Après traitement du brut réactionnel, on obtient le composé **5**. Ce dernier est traité par du chlorure de méthanesulfonyle en présence d'un excès de pyridine. Il se forme composé **6**.

**Q 39.** Écrire le mécanisme de la transformation **4**  $\rightarrow$  **5** en symbolisant la base par  $|B^\ominus$ .

**Q 40.** Parmi les bases suivantes : pyridine ; 1,1,3,3-tétraméthylguanidine ; soude et triéthylamine, indiquer laquelle vous semble la plus appropriée pour former la base conjuguée du nitrométhane dans la transformation **4**  $\rightarrow$  **5**. Justifier votre choix.

**Q 41.** Expliquer l'intérêt d'utiliser du chlorure de méthanesulfonyle lors de la transformation **5**  $\rightarrow$  **6** puis justifier la sélectivité observée lors de l'obtention du composé **6**.

#### **IV.B.2) Synthèse du composé 10**

Le composé **10** est préparé à partir du composé **6** en 4 étapes détaillées dans la séquence réactionnelle présentée sur la figure 16.

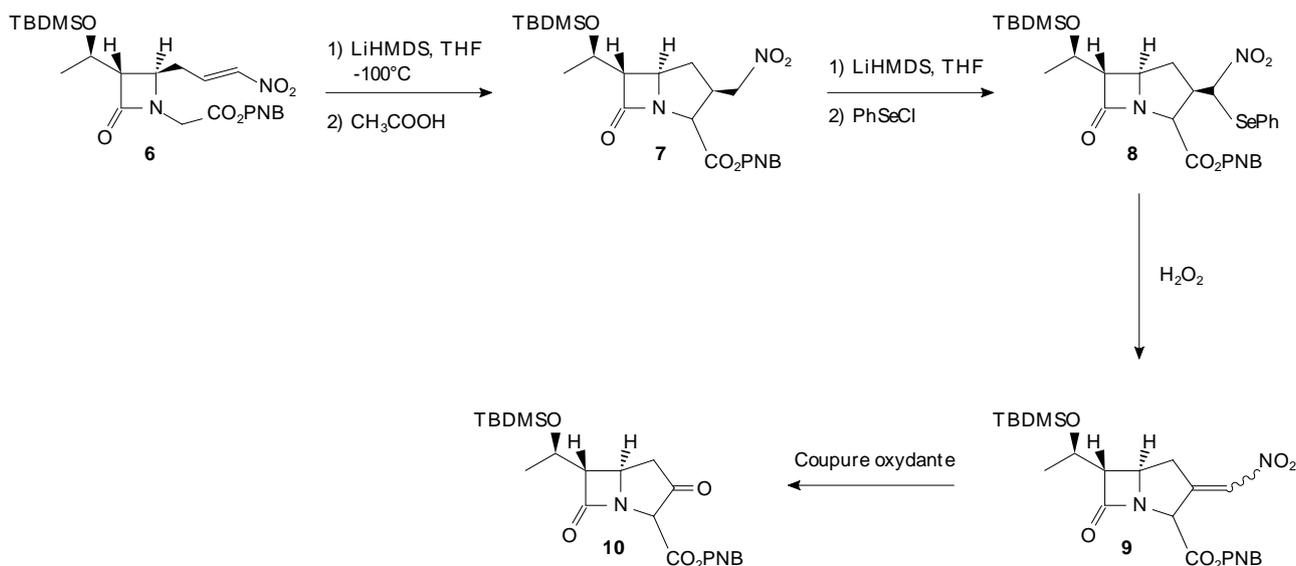


Figure 16 Synthèse du composé 10

Le composé **7** est préparé en traitant d'abord le composé **6** par de l'hexaméthylsilazane de lithium puis en neutralisant le milieu réactionnel avec de l'acide éthanoïque.

**Q 42.** Proposer un mécanisme pour la cyclisation du composé **6** en composé **7** sans justifier la stéréosélectivité.

Le protocole de la transformation **7** → **8** décrit dans la publication est le suivant :

« To a solution of 69 mg of hexamethyldisilazane ( $M = 161,4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) in 1,0 mL of THF at  $0^\circ \text{C}$  under argon was added 0,32 mL of  $1,29 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  nBuLi in hexane and the mixture was stirred<sup>1</sup> at  $0^\circ \text{C}$  for 20 min. The solution was cooled at  $-100^\circ \text{C}$  and treated with 198 mg of compound **7** ( $M = 495,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) in 6 mL of THF at  $-78^\circ \text{C}$ . After being stirred at  $-100^\circ \text{C}$  for 15 min, the solution was slowly warmed to  $-80^\circ \text{C}$  and treated with 90 mg of phenylselenenyl chloride PhSeCl ( $M = 191,5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) in 2 mL of THF. The mixture was warmed to  $-40^\circ \text{C}$ , acetic acid was added until pH = 5, and then, the solution was diluted with 30 mL of saturated NaCl solution. The aqueous layer was extracted with  $2 \times 25 \text{ mL}$  of EtOAc ; the organic layer<sup>2</sup> was treated in the usual manner, followed by chromatography on silica gel using a mixture of 10 : 2 hexane/EtOAc as eluant gave 184 mg of product **8** ( $M = 650,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) as an oil. »

<sup>1</sup> To stir : agiter

<sup>2</sup> The organic layer : la phase organique

**Q 43.** Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation décrite dans la phrase en italique. Indiquer l'intérêt de cette étape.

**Q 44.** Expliquer le rôle de l'ajout de 30 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium ainsi que l'intérêt d'extraire deux fois la phase aqueuse avec  $2 \times 25 \text{ mL}$  d'acétate d'éthyle.

**Q 45.** Décrire succinctement les étapes implicitement évoquées dans la phrase « the organic layer was treated in the usual manner ».

**Q 46.** Déterminer le rendement de la transformation **7** → **8**.

Le spectre de RMN du composé **10** est totalement décrit ci-après, à l'exception des signaux associés aux noyaux d'atomes d'hydrogène des groupes  $-\text{CO}_2\text{PNB}$  et  $\text{TBDMSO}-$ . Chacun des signaux est ainsi présenté

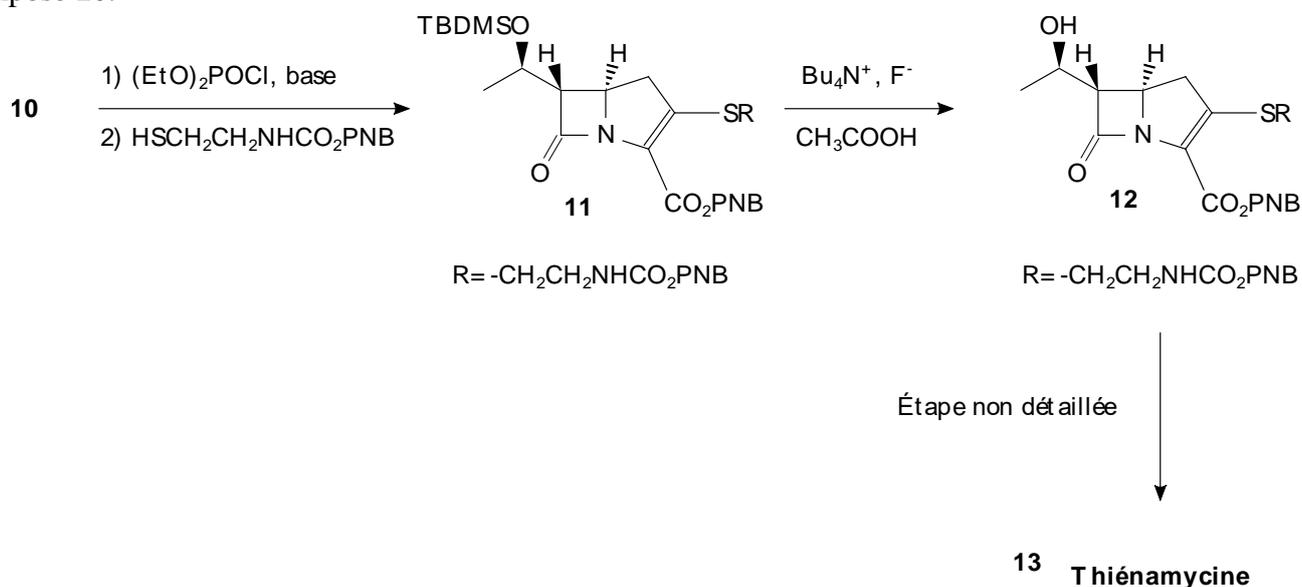
sous le format :  $\delta$  (ppm) (multiplicité, intégration, couplage). Les abréviations utilisées sont les suivantes : singulet s, doublet d, triplet t, multiplet m.

4,75 (s, 1H) ; **4,31** (m, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^3J = 6$  Hz) ; **4, 14** (td, 1H,  $^3J = 7,4$  Hz,  $^3J = 1,9$  Hz) ; **3, 15** (dd, 1H,  $^3J = 5,1$  Hz,  $^3J = 1,9$  Hz) ; 2,89 (dd, 1H,  $^2J = 18,8$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz) ; 2,45 (dd, 1H,  $^2J = 18,8$  Hz,  $^3J = 7,8$  Hz) ; **1, 28** (d, 3H,  $^3J = 6$  Hz).

**Q 47.** Attribuer les signaux du spectre RMN repérés en gras et dont les déplacements chimiques (en ppm) sont 4,31 ; 4,14 ; 3,15 et 1,28.

#### IV.B.3) Obtention de la thiénamycine

Les trois dernières étapes mentionnées sur la figure 17 permettent d'obtenir la thiénamycine **13** à partir du composé **10**.



**Figure 17** Obtention de la thiénamycine **13** à partir de **10**

**Q 48.** Écrire l'équation modélisant la transformation **11**  $\rightarrow$  **12** sachant que l'anion fluorure joue le rôle de nucléophile. Expliciter l'intérêt du groupe TBDMS- dans la stratégie de synthèse en identifiant deux étapes dans lesquelles sa présence était indispensable.

La dernière étape permettant d'obtenir la thiénamycine **13** à partir de **12** n'est pas étudiée dans le cadre de ce problème.

### Sujet n° 3 : Autour de la synthèse stéréosélective de l'ingénol

L'ingénol, chef de file des ingénanes, est un diterpène présent naturellement dans le latex des cactus du genre *Euphorbia*, qui possède notamment des propriétés pharmacologiques antitumorales intéressantes.

#### Vers la synthèse de l'ingénol. Synthèse du composé B.

L'ingénol représenté sur la figure 1 est un composé tétracyclique polyoxygéné ayant la particularité de renfermer un système bicyclique ponté [4.4.1] de configuration *trans* ainsi que trois fonctions hydroxyles de configuration *cis*. Il a représenté un véritable défi pour les chimistes organiciens. John L. Wood et son équipe ont proposé récemment la première synthèse asymétrique du (+)-ingénol que nous avons choisie d'étudier ici.

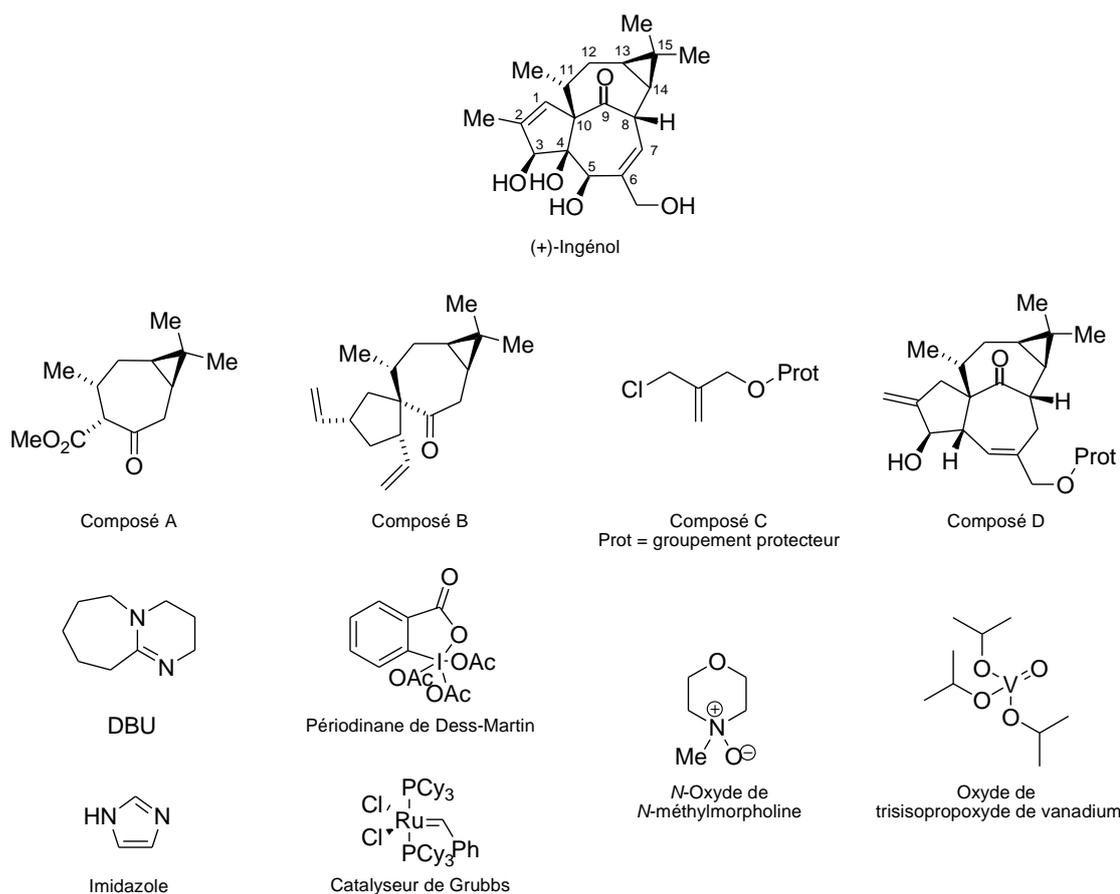


Figure 1.

### Préparation du précurseur 3.

Le composé **A**, solubilisé dans le toluène en présence d'éthylène glycol (5,0 équivalents) et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (0,1 équivalent), est porté à reflux pendant 12 heures en utilisant un appareil de type Dean-Stark. Après traitement de la réaction, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice pour conduire au composé **1** avec un rendement de 90%. À une solution de ce composé dans l'éther anhydre est additionné du tétrahydroaluminate de lithium (2,0 équivalents). Le milieu réactionnel est agité sous atmosphère inerte, à température ambiante pendant deux heures. Après divers traitements le composé **2** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 95% et engagé sans purification dans l'étape suivante. À une solution du composé **2** dans l'acétone est additionnée une solution d'acide chlorhydrique à 1,0 mol.L<sup>-1</sup> (1,0 équivalent). Après agitation du milieu réactionnel à température ambiante pendant 30 minutes, traitement et purification, le composé **3** est obtenu avec un rendement de 95% sous la forme d'une huile incolore. Son spectre infra-rouge présente notamment une bande large d'absorption à 3430 cm<sup>-1</sup> ainsi qu'une bande d'absorption intense à 1698 cm<sup>-1</sup>.

**Q1.** Donner la structure du composé **1**, le nom de la nouvelle fonction formée et l'équation de réaction modélisant la transformation de **A** en **1**.

**Q2.** Donner la structure du composé **2**. Pourquoi une réduction totale est-elle observée? Justifier votre réponse.

**Q3.** Proposer une méthode de synthèse du tétrahydroaluminate de lithium. Justifier les conditions anhydres mises en jeu dans la synthèse de **2**.

**Q4.** Donner la structure du composé **3** et proposer un mécanisme pour sa formation.

**Q5.** À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **3** ?

**Préparation du précurseur 5.**

À une solution du composé **3** dans la pyridine est additionné, sous atmosphère inerte, de l'anhydride acétique (5,0 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel à température ambiante pendant une demi-heure, traitement et purification sur colonne de gel de silice, le composé **4** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 96%. Ce composé, solubilisé dans le toluène, est ensuite mis en réaction avec un excès de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène, 3,0 équivalents, figure 1). Après agitation du milieu réactionnel à reflux pendant dix heures, traitement et purification, le composé **5** est isolé sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 88%. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit **5** dans  $\text{C}_6\text{D}_6$  (500 MHz) présente entre 0,57 et 2,69 plusieurs massifs intégrant au total pour 16 protons. Les signaux dont le déplacement chimique est supérieur à 3,0 ppm sont décrits dans le tableau 2 ci-dessous. Des données partielles concernant le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  dans  $\text{C}_6\text{D}_6$  (125,8 MHz) sont également fournies dans le tableau 2.

RMN $^1\text{H}$	6,07 (dd, $J = 2,0$ Hz et 0,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, $J = 2,0$ Hz et 1,0 Hz, 1H).
RMN $^{13}\text{C}$	201,8; 155,0; 118,3; 29,0; 15,3.

**Tableau 2.**

**Q6.** Donner la structure du composé **4** et proposer un mécanisme pour sa formation.

**Q7.** Donner la structure du composé **5** et proposer un mécanisme pour sa formation.

**Q8.** Attribuer les signaux de RMN  $^1\text{H}$  du tableau 2 en précisant la multiplicité des signaux observés. Commenter l'ordre de grandeur des constantes de couplage observées.

**Préparation du composé B.**

À une solution de composé **5** dans le toluène sous atmosphère inerte, refroidie à  $-78$  °C, sont additionnés l'adduit étherate diéthylique de trifluorure de bore ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 2,0 équivalents) ainsi que du cyclopentadiène fraîchement distillé (10,0 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel pendant une heure, et traitements, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange d'éluants hexane:diéthyléther 150:1. Quatre stéréoisomères **6a**, **6b**, **6c** et **6d** de formule brute identique  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$  sont isolés l'un après l'autre dans un rapport 26:65:6:3. Le composé **6b** majoritairement obtenu avec un rendement de 60% est alors mis en solution dans du dichlorométhane en présence de catalyseur de Grubbs (0,05 équivalent). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante en présence d'éthylène gazeux pendant 12 heures. Après traitement du milieu réactionnel et purification, le composé **B** est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 98%.

**Q9.** Pourquoi le cyclopentadiène doit-il être fraîchement distillé ? Pourquoi travaille-t-on à basse température ? Donner la structure des composés **6a** et **6b**.

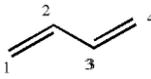
**Q10.** Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation de **5** en **6b**. Modéliser en perspective l'approche des réactifs permettant de justifier, sans les nommer, l'obtention des stéréo-isomères **6a** et **6b**.

**Q11.** Le cyclopentadiène est modélisé par le butadiène et le composé **5** par le 2-méthylpropénal. Les coefficients des différentes orbitales atomiques dans les orbitales moléculaires  $\pi$  ainsi que les énergies associées déterminés par la théorie de Hückel simple pour le butadiène et le 2-méthylpropénal sont donnés dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous. Justifier l'approche des réactifs du **II.3.b** en admettant que les effets orbitaux sont déterminants dans cette réaction. Détailler le raisonnement.

---

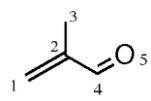
**HO      BV**

---



Énergies	$\alpha+1,62\beta$	$\alpha+0,62\beta$	$\alpha-0,62\beta$	$\alpha-1,62\beta$
c <sub>1</sub>	0,37	-0,60	0,60	0,37
c <sub>2</sub>	0,60	-0,37	-0,37	-0,60
c <sub>3</sub>	0,60	0,37	-0,37	0,60
c <sub>4</sub>	0,37	0,60	0,60	-0,37

Tableau 3. Données pour le butadiène.



Énergies	HO		BV		
	$\alpha+2,37\beta$	$\alpha+1,72\beta$	$\alpha+0,86\beta$	$\alpha-0,36\beta$	
c <sub>1</sub>	0,18	0,10	-0,62	-0,63	0,42
c <sub>2</sub>	0,43	0,18	-0,53	0,22	-0,67
c <sub>3</sub>	0,82	-0,44	0,33	-0,07	0,13
c <sub>4</sub>	0,26	0,51	-0,07	0,60	0,56
c <sub>5</sub>	0,19	0,71	0,47	-0,44	-0,21

Tableau 4. Données pour le 2-méthylpropénal.

Q12. Donner finalement la structure du composé **6b** en justifiant votre réponse.

Q13. Préciser le(s) rôle(s) de la catalyse par l'adduit étherate diéthylique de trifluorure de bore.

Q14. Donner l'équation de réaction de la transformation de l'intermédiaire **6b** en composé **B**, ainsi que le nom de cette réaction. Préciser quelle est la force motrice de cette réaction.

### Synthèse du composé D.

#### Préparation du précurseur 11.

À une solution du composé **B** dans un mélange THF:H<sub>2</sub>O 4:1 sont additionnés une solution à 2,5% de tétraoxyde d'osmium (0,03 équivalent) dans le 2-méthylpropan-2-ol ainsi que du *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (1,1 équivalent). Après traitement, le composé **7** ainsi obtenu, dont le spectre infra-rouge présente une bande large à 3330 cm<sup>-1</sup>, est engagé sans purification dans l'étape suivante. À une solution du composé **7** dans un mélange MeOH/THF (4:1) est additionnée une solution aqueuse à 0,5 mol.L<sup>-1</sup> de méta-periodate de sodium (NaIO<sub>4</sub>). Après traitement, le composé **8**, dont le spectre infra-rouge ne présente plus la bande large à 3330 cm<sup>-1</sup>, est obtenu sans purification supplémentaire. À une solution dans le toluène du composé **8** sont additionnés de l'éthylène glycol (1,0 équivalent) ainsi qu'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (0,1 équivalent). Le milieu réactionnel est alors porté à reflux pendant quatre heures en utilisant un appareil Dean-Stark. Après traitement de la réaction, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice pour conduire au composé **9** de formule brute C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>, avec un rendement global sur les trois étapes de 73%. Le spectre infra-rouge du composé **9** présente notamment une bande d'absorption intense à 1696 cm<sup>-1</sup>.

Q15. Donner la structure du composé **7**.

**Q16.** Quel est le degré d'oxydation de l'osmium dans le tétraoxyde d'osmium ( $Z(\text{Os}) = 76$ ) ? Quel sous-produit de l'osmium forme-t-on sans ajout de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine ? Préciser le rôle de cet additif.

**Q17.** Donner la structure du composé **8**.

**Q18.** Donner la structure du composé **9** et justifier la chimiosélectivité observée.

À une solution d'hydrure de potassium (2,0 équivalents) dans le THF anhydre portée à reflux sous atmosphère inerte est additionnée précautionneusement une solution du composé **9** et du composé **C** (1,6 équivalent, figure 1) préalablement solubilisés dans le THF. Le composé **C** possède un groupement protecteur nommé "Prot", qui sera clivé dans la dernière étape de synthèse de l'ingénol. Après agitation sous reflux une nuit, traitement et purification, le diène **10** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréo-isomère avec un rendement de 98%. À une solution du composé **10** dans le toluène sous atmosphère inerte, est additionnée une quantité catalytique de catalyseur de Grubbs (0,05 équivalent, figure 1). Après agitation du milieu réactionnel sous reflux pendant 30 heures, le milieu réactionnel est refroidi, puis purifié directement sur colonne de gel de silice pour conduire au composé **11** sous la forme d'une huile verte, avec un rendement de 76%. Le spectre infra-rouge de ce composé présente entre autre plusieurs bandes intenses à 1720, 1612, et 1248  $\text{cm}^{-1}$ .

**Q19.** Donner la structure du composé **10** et proposer un mécanisme pour sa formation.

**Q20** Préciser la configuration absolue du nouveau carbone asymétrique créé et justifier brièvement la stéréochimie de la réaction.

**Pour les questions 22 à 24 , cf document 1 : réaction de métathèse : se contenter ici de donner la formule du composé 11**

**Q21.** Donner la structure du composé **11**, commenter la bande d'absorption observée à 1612  $\text{cm}^{-1}$ .

~~**Q22.** En réalité, le complexe de ruthénium introduit dans la solution est un précurseur du catalyseur, encore appelé pré-catalyseur. Donner la structure du catalyseur. Proposer un mécanisme pour expliquer la formation du catalyseur. Quel est le sous-produit formé au cours de cette réaction ?~~

~~**Q23.** Proposer un mécanisme pour expliquer l'obtention du produit **11**.~~

~~**Q24.** Quel est le sous-produit formé au cours de la réaction ? Cette réaction est-elle renversable dans les conditions opératoires précisées ci-dessus ?~~

### **Préparation du composé D.**

Le composé **11** est solubilisé dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1,0  $\text{mol.L}^{-1}$  et porté à reflux sous agitation pendant trois heures. Après traitement, l'intermédiaire huileux **12** dont le spectre infra-rouge présente une bande d'absorption intense à 1760  $\text{cm}^{-1}$ , est engagé sans purification dans l'étape suivante. À une solution du composé **12** dans l'éthanol est additionné à 0 °C du tétrahydroborate de sodium (0,3 équivalent). Après 15 minutes d'agitation, traitement du milieu réactionnel et purification, le composé **13**, de formule brute  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3$ -Prot et dont le spectre infra-rouge possède une bande large d'absorption à 3320  $\text{cm}^{-1}$  ainsi qu'une bande intense à 1612  $\text{cm}^{-1}$ , est obtenu avec un rendement global de 77%, pour ces deux dernières étapes. Ce composé est mis en solution dans le THF anhydre en présence de triphénylphosphine (1,3 équivalent), de diiode (1,2 équivalent) et d'imidazole (1,2 équivalent). Après traitement, l'intermédiaire **14** dont le spectre infra-rouge ne présente plus de bande infra-rouge large à 3320  $\text{cm}^{-1}$ , est engagé sans purification dans l'étape suivante. À une solution de *tert*-butanolate de potassium (4,5 équivalents) dans le DMSO anhydre est additionné, sous atmosphère inerte, le composé **14** solubilisé dans le THF anhydre. Après agitation du milieu réactionnel à température ambiante pendant une nuit, traitement et purification, le composé **15** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement global sur deux étapes de 94%.

À une solution du composé **15** dans le dichlorométhane, sous agitation vigoureuse, sont additionnés du dioxyde de sélénium (0,2 équivalent, sélénium  $Z = 34$ ) ainsi qu'une quantité catalytique d'acide acétique. Après agitation à température ambiante pendant dix minutes, le milieu réactionnel est refroidi à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  avant l'addition d'une solution dans le décane d'hydroperoxyde de *tert*-butyle à  $5,5\text{ mol.L}^{-1}$  (2,5 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel pendant deux heures à température ambiante, traitement et purification, le composé **D**, dont le spectre infra-rouge présente une bande d'absorption large à  $2934\text{ cm}^{-1}$ , est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 49%.

**Q25.** Donner la structure du composé **12**.

**Q26.** Donner la structure du composé **13** obtenu avec une chimiosélectivité totale. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour ce composé ?

**Q27.** Donner la structure du composé **14** et proposer un mécanisme pour sa formation.

**Q28.** Donner la structure du composé **15** et proposer un mécanisme pour sa formation.

**Q29.** Donner la structure de Lewis du dioxyde de sélénium. Proposer un mécanisme simplifié pour la réaction d'oxydation allylique en ne faisant intervenir que le composé **15** et le dioxyde de sélénium.

**Q30.** À quelle vibration de valence correspond le signal IR observé pour le composé **D** ? Proposer une explication quant à la valeur observée.

### *Synthèse de l'ingénol.*

#### *Préparation du composé E.*

À une solution du composé **D** dans du dichlorométhane refroidie à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  est additionné du périodine de Dess-Martin (1,25 équivalent, figure 1). Après agitation à  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant 90 minutes, traitement et purification, le composé **16** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 74%. La double liaison exocyclique est alors isomérisée en mettant le composé **16** en présence d'une quantité catalytique de trichlorure de rhodium hydraté ( $\text{RhCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3$ , 0,3 équivalent) en solution dans l'éthanol à reflux pendant 35 minutes. Après traitement et purification le composé **17** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 74%. Une solution de chlorure de triméthylsilane (1,2 équivalent) de composé **17** et de triéthylamine (2,4 équivalents) dans le diméthylformamide est ensuite agitée à reflux pendant une nuit. Après traitement et purification par distillation, le diène conjugué **18** est obtenu et un rendement de 61%. À une solution de ce dernier dans le dichlorométhane est additionné par portion de l'acide *méta*-chloroperbenzoïque (1,1 équivalent). Après agitation du milieu réactionnel pendant 30 minutes, filtration rapide sur Célite<sup>®</sup>, une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à  $1,5\text{ mol.L}^{-1}$  est additionnée. Après agitation pendant 15 minutes à température ambiante, la phase organique est récupérée. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les différentes phases organiques sont ensuite regroupées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et le solvant est évaporé. Après purification le composé **19**, de formule brute  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4$ -Prot et dont le spectre infra-rouge présente une bande infra-rouge large à  $3430\text{ cm}^{-1}$ , est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 94%. Cette dernière réaction est totalement stéréosélective, le seul carbone asymétrique nouvellement créé étant de configuration *R*.

**Q31.** Donner la structure du composé **16**.

**Q32.** Donner la structure du composé **17**. Proposer une méthode analytique permettant de différencier le composé **17** du composé **16**. Justifier votre réponse.

**Q33.** Donner la structure du composé **18** et proposer un mécanisme pour sa formation, en tenant compte de la régiosélectivité de la réaction observée.

**Q34.** Donner la structure du composé intermédiaire formé lors de l'ajout d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque en présence du composé **18**, et proposer un mécanisme pour sa formation.

**Q35.** Donner la structure du composé **19** et proposer d'autres conditions permettant de passer du composé **18** au composé **19**.

#### **Obtention de l'ingénol.**

À une solution du composé **19** dans du toluène refroidie à 10 °C est additionnée une quantité catalytique d'oxyde de trisisopropoxyde de vanadium (0,09 équivalent, figure 1), puis un excès d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (6,0 équivalents). Après agitation à température ambiante pendant dix heures, le milieu réactionnel est directement purifié sur colonne de gel de silice, pour fournir le composé **20** sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 73%. Ce composé est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane en présence d'imidazole (2,4 équivalents) et de chlorure de triméthylsilyle (1,4 équivalent). Après huit heures d'agitation à température ambiante, traitement de la réaction et purification, le composé **21**, ne possédant plus de bande infra-rouge large à 3430 cm<sup>-1</sup>, est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec 35% de rendement. Ce dernier est alors solubilisé dans du méthanol à 0 °C, avant ajout précautionneux de tétrahydroborate de sodium (2,0 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel pendant une heure à température ambiante, et traitement, le brut réactionnel est solubilisé sans purification supplémentaire dans du THF, et agité en présence d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1,0 mol.L<sup>-1</sup> (50,0 équivalents) à température ambiante pendant trois heures. Après traitement, le composé **22a** est obtenu accompagné d'un diastéréoisomère minoritaire **22b**, dans un rapport 80:20. Une régiosélectivité totale et particulière de la réaction mettant en jeu uniquement les fonctionnalités réactives du cycle le moins tendu est encore observée ici. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet l'isolement du composé désiré **22a**, dont le spectre infra-rouge présente une nouvelle bande d'absorption large à 3430 cm<sup>-1</sup>, avec un rendement de 86%. À une solution refroidie à 0 °C du composé **22a** dans le THF est additionnée goutte à goutte, sous atmosphère inerte, une solution de diisopropylamide de lithium (LDA; 3,1 équivalents) dans le THF. Après agitation à reflux pendant deux heures, traitement et purification, le composé **23** est obtenu avec un rendement de 61%. Une ultime étape de déprotection des groupements protecteurs présents permet l'obtention de l'ingénol avec un rendement de 86% après traitement et purification.

**Q36.** Donner la structure du composé **20** sans préciser la configuration des carbones asymétriques formés, ainsi que l'équation de réaction de la transformation du composé **19** en **20**.

**Q37.** Donner la structure du composé **21**.

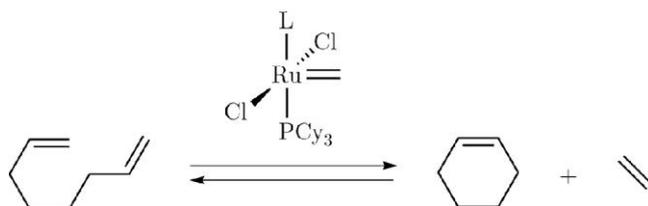
**Q38.** Donner la structure des composés **22a** et **22b**.

**Q39.** Donner la structure du composé **23** ainsi que l'équation de réaction de la transformation du composé **22a** en **23**.

**Q40.** Proposer un mécanisme général de réactivité des oxydes de cyclohexène, en présence d'une solution de LDA. En représentant un modèle de l'état de transition, justifier la sélectivité de la réaction.

## Document 1 - La réaction de métathèse

Parmi les processus de formation de liaison carbone-carbone, les réactions de métathèse ont notamment suscité une attention particulière. Réalisées en présence de catalyseurs métalliques extrêmement spécifiques, ces réactions ont révolutionné, en les raccourcissant considérablement, bon nombre de schémas de synthèse totale et de macrocycles d'importance biologique et pharmacologique. Bien que les réactions de métathèse puissent permettre l'obtention de polymères ou de molécules acycliques, on les utilise très largement dans les réactions de fermetures de cycles (RCM : *ring closing metathesis*) ou d'ouverture de cycle (ROM : *ring opening metathesis*), donnant généralement lieu à de meilleurs rendements. Le schéma général de cette réaction est présenté ci-dessous sur l'exemple de l'octa-1,7-diène, en présence d'un catalyseur au ruthénium (L est un ligand modulable pour influencer les propriétés du catalyseur) :



Le cycle catalytique de cette transformation est le suivant :

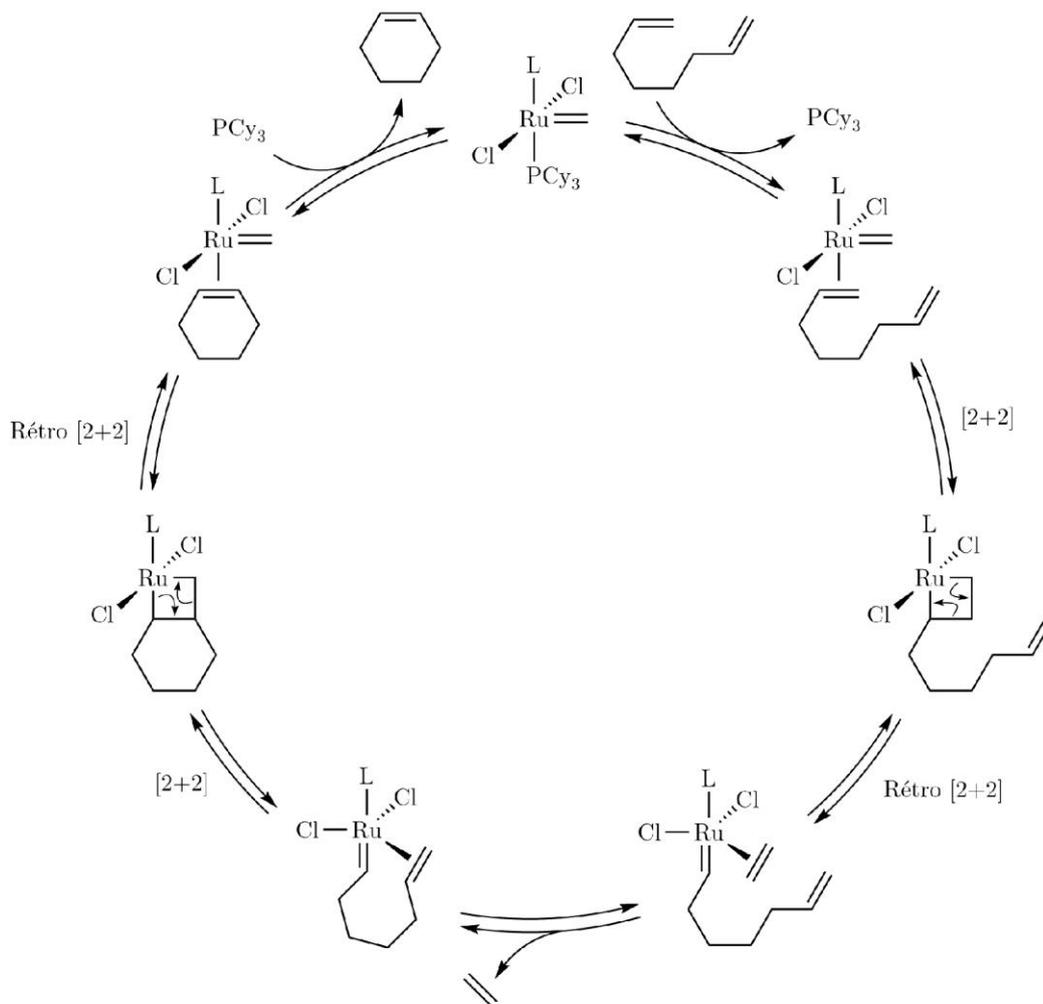
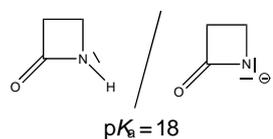
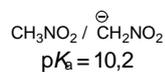
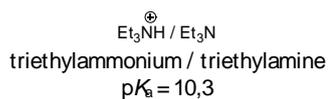
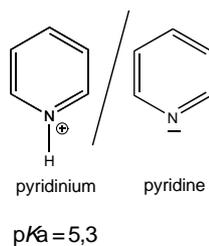
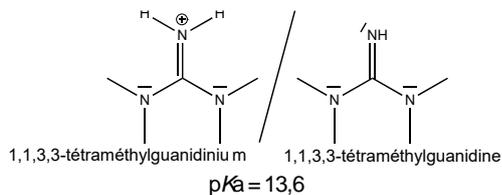
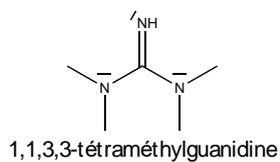
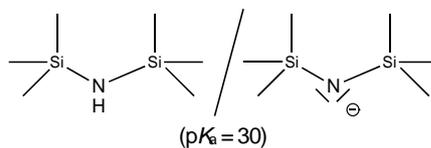
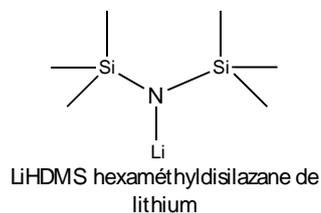
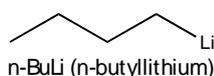
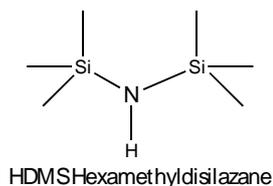
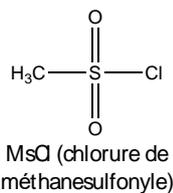
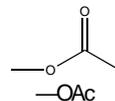
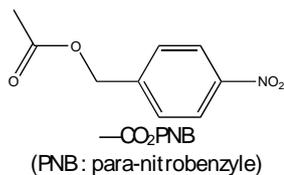
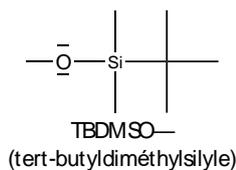


Table infrarouge

liaison	nature	nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ )	intensité
O-H alcool libre	élongation	3580-3670	forte (fine)
O-H alcool lié	élongation	3200-3600	forte (large)
N-H amine	élongation	3300-3500	moyenne
N-H amide	élongation	3100-3500	forte
C <sub>di</sub> -H	élongation	≈3300	forte
C <sub>tri</sub> -H	élongation	3030-3100	moyenne
C <sub>tri</sub> -H aromatique	élongation	3000-3100	moyenne
C <sub>tet</sub> -H	élongation	2850-2970	forte
C <sub>tri</sub> -H aldéhyde	élongation	2700-2900	moyenne ; 2 bandes
O-H acide carboxylique	élongation	2500-3200	moyenne
C≡C ; C≡N	élongation	2100-2250	forte à moyenne (large)
C=O anhydride	élongation	1700-1840	forte ou moyenne
C=O chlorure d'acyle	élongation	1770-1820	forte ; 2 bandes
C=O ester	élongation	1700-1740	forte
C=O aldéhyde ou cétone	élongation	1650-1730	forte
C=O acide	élongation	1680-1710	forte
C=C	élongation	1625-1685	forte
C=C aromatique	élongation	1450-1600	moyenne ; 3 ou 4 bandes
N=O	élongation	1510-1580	forte ; 2 bandes
N-H amine ou amide	déformation	1560-1640	forte ou moyenne
C-N	élongation	1020-1220	forte ou moyenne
C <sub>tet</sub> -Cl	élongation	600-800	forte
C <sub>tet</sub> -Br	élongation	500-750	forte
C <sub>tet</sub> -I	élongation	≈500	forte

## Abréviations utilisées en chimie organique et pKa des composés organiques

Déplacements chimiques typiques de quelques protons (RMN <sup>1</sup>H)

1,3–1,5 ppm	2,1–3,2 ppm	2,5–4,5 ppm	3,8–4,3 ppm	4,5–5,5 ppm

Cette annexe doit être rendue avec les autres copies.  
Attention, il ne pourra pas être délivré d'autre exemplaire de ce document.

