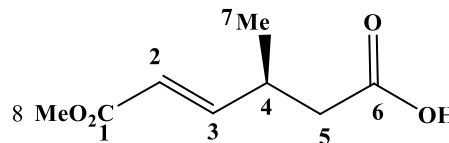


Devoir de chimie 4 – à rendre le mercredi 14 Janvier 2026

Exercice 1 : Applications de la RMN¹H

Q1.

Le spectre RMN du proton de **A** présente les signaux reportés dans le Tableau 1 ci-dessous. Le déplacement chimique δ est exprimé en ppm (parties par millions, le tétraméthylsilane étant pris comme référence), et la multiplicité en multiplet (*m*), doublet (*d*), singulet (*s*).



δ (ppm)	11.00	6.92	5.85	3.73	2.90-2.83	2.48	2.39	1.15
Multiplicité	<i>s</i>	<i>dd</i>	<i>dd</i>	<i>s</i>	<i>m</i>	<i>dd</i>	<i>dd</i>	<i>d</i>
Intégration	1H	1H	1H	3H	1H	1H	1H	3H
Constantes de couplage (Hz)	/	7.2 15.8	1.4 15.8	/	/	7.0 15.8	7.3 15.8	/

Données spectroscopiques RMN ¹H du fragment A

a. Justifier pourquoi les deux protons portés par le carbone **C-5** présentent deux signaux distincts (l'un à 2.48 ppm et l'autre à 2.39 ppm). Justifier la multiplicité de ces signaux.

b. Attribuer aux autres protons leur déplacement chimique en justifiant votre réponse .

Q2. Le spectre de RMN ¹H du thymol (600 MHz, CDCl₃) est représenté sur la figure 2.

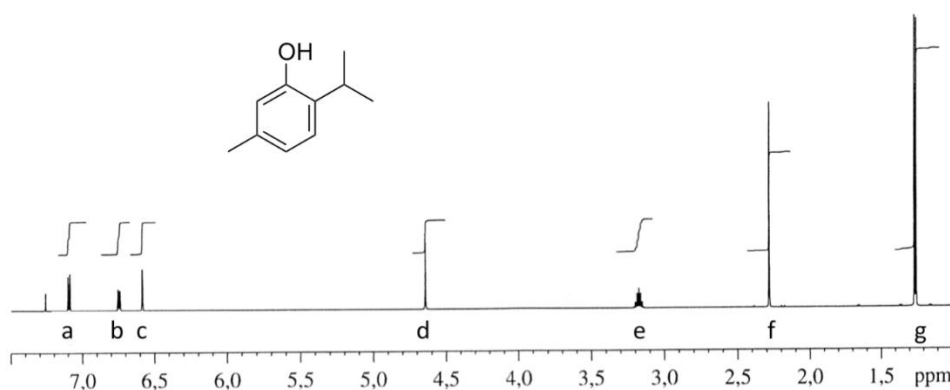


Figure 2 : Spectre de RMN ¹H du thymol (600 MHz, CDCl₃).

1) Préciser quelle est la grandeur représentée en abscisse sur le spectre (figure 2) et rappeler sa définition.

La figure 3 présente les agrandissements des signaux de la figure 2 ; les fréquences sont données par rapport à la référence usuelle.

2) Sur la figure 2, le signal **e** est situé à environ 3,2 ppm. Retrouver la valeur précise de cette grandeur en ppm, à partir des données de la figure 3.

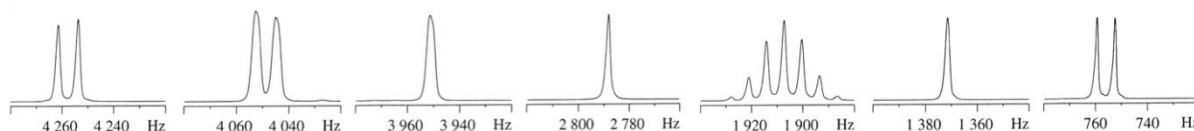


Figure 3 : Agrandissements des signaux du spectre de RMN ^1H du thymol (600 MHz, CDCl_3).

3) Donner les intensités relatives de chaque raie pour le signal **e** étudié à la question Q6. Justifier la multiplicité de ce signal.

4) Justifier le déblindage plus important du signal **a** par comparaison aux signaux **b** et **c**.

5) Donner la description complète du spectre et l'attribution des signaux, on présentera les résultats sous forme de tableau :

δ (ppm)	Multiplicité	Nombre de ^1H	Attribution

Exercice 2 : Synthèse d'un inhibiteur de glycosidases et glycosyltransférases

Données :

Propriétés acido-basiques de quelques molécules organiques :

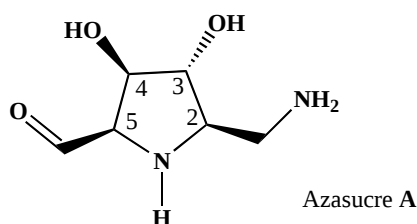
$$pK_a(\text{RNH}_3^+ / \text{RNH}_2) \approx 10 \quad pK_a(\text{ion pyridinium} / \text{pyridine}) \approx 5$$

Numéros atomiques : $Z(\text{N}) = 7$; $Z(\text{O}) = 8$; $Z(\text{S}) = 16$.

On rappelle que mettre x équivalents (x éq) de réactif consiste à introduire x mol de ce réactif pour 1 mol de réactif organique.

Les glycosidases et les glycosyltransférases sont des enzymes qui interviennent notamment dans le catabolisme des polysaccharides présents dans l'alimentation et dans la biosynthèse de glycoprotéines. Les azasucres, hétérocycles azotés analogues aux sucres, sont des inhibiteurs de ces enzymes et certains azasucres permettent de réduire l'activité de cellules cancéreuses.

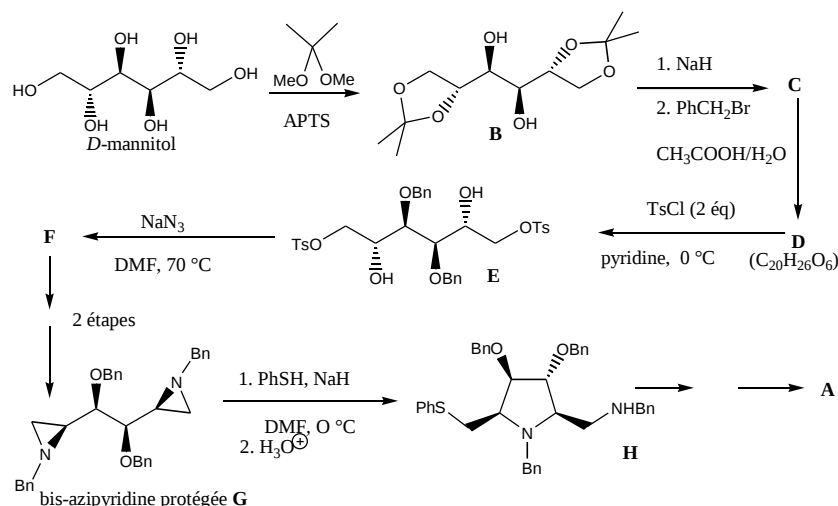
Dans ce problème, on étudie la synthèse d'un azasucré particulier, la 2-aminométhyl-3,4-dihydroxy-5-formylpyrrolidine **A**.



22. Combien de stéréoisomères de configuration possède l'azasucré **A** ? Donner le descripteur stéréochimique (ou configuration absolue) du carbone asymétrique 2 de l'azasucré **A** étudié. Justifier brièvement la réponse.

[5/2]23. L'azasucré **A** est un solide qui ne peut pas être conservé longtemps en solution aqueuse car il conduit à un épimère **A'**, stéréoisomère de **A** qui se différencie par le descripteur stéréochimique d'un seul carbone asymétrique. Identifier **A'** et proposer un mécanisme pour cette isomérisation.

La synthèse de l'azasucré **A** procède par la séquence réactionnelle indiquée page suivante et utilise le *D*-mannitol comme réactif de départ et source de chiralité.



Abréviations utilisées : $-\text{Bn} = -\text{CH}_2\text{Ph}$ et $-\text{Ph} = -\text{C}_6\text{H}_5$

A. Préparation du dihydroxydicétal B

24. Donner l'équation bilan de la réaction entre la propanone et l'éthane-1,2-diol. Quelle est la fonction formée ? Proposer un mécanisme pour cette réaction en milieu acide.

25. Le produit de la réaction entre la propanone et l'éthane-1,2-diol peut être également obtenu par réaction de *trans*-cétalisation entre le 2,2-diméthoxypropane et l'éthane-1,2-diol en milieu acide. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

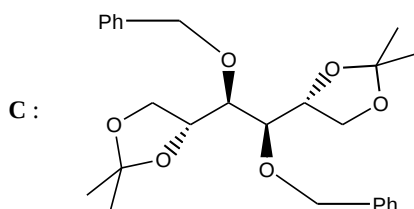
Dans la première étape de la séquence réactionnelle, le *D*-mannitol est traité par le 2,2-diméthoxypropane en présence d'APTS (acide paratoluènesulfonique) pour conduire au composé **B**.

26. Donner l'équation bilan de la première étape de cette séquence réactionnelle. Quel est *a priori* son intérêt ?

27. Quels sont le rôle et l'intérêt de l'APTS dans cette réaction ?

B. Passage au tétrol D

Dans la deuxième étape de la séquence réactionnelle, le produit **B** est opposé à 2,5 équivalents d'hydruide de sodium NaH dans le tétrahydrofur anhydre, puis à 2,5 équivalents de bromure de benzyle ou bromophénylméthane $\text{PhCH}_2\text{-Br}$ (ou Bn-Br) en présence d'une faible quantité d'iodure de tétrabutylammonium. Après réaction, traitement du milieu réactionnel et purification, on isole le composé **C**.



28. Proposer un mécanisme pour sa formation. Justifier votre choix du mécanisme.

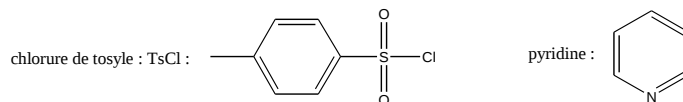
Le composé **C** est additionné à un large excès d'acide éthanoïque (AcOH) aqueux et l'ensemble est porté à reflux pour conduire au produit **D**, de formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$, qui comporte des groupes O-H.

29. Représenter le schéma du montage du chauffage à reflux en précisant la verrerie utilisée.

30. Identifier **D** et proposer une équation bilan pour sa réaction de formation.

C. Synthèse du composé ditosylé E : étude du protocole expérimental

Une solution contenant 180 mmol de chlorure de tosylo (chlorure de paratoluènesulfonyle noté Ts-Cl) dans 100 mL de pyridine est additionnée lentement, à 0°C et sous forte agitation, sur une solution de tétrol **D** (90 mmol) dissous préalablement dans 100 mL de pyridine. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince de silice, en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane en proportion 60/40 comme éluant. Le rapport frontal R_f du produit final ditosylé **E** est de 0,45 dans ces conditions, alors que celui du produit intermédiaire monotosylé **E'** est de 0,10. La réaction est poursuivie jusqu'à disparition complète du produit monotosylé, après environ 20 h de réaction. Le mélange réactionnel est alors versé sur 700 mL de solution glacée d'acide chlorhydrique à 6 mol.L⁻¹, puis extrait deux fois avec 400 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃), puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on isole 79 mmol de composé **E** sous forme de cristaux blancs, de pureté suffisante pour l'étape suivante.



31. Donner la structure des produits monotosylé **E'** et ditosylé **E**, en détaillant la représentation de LEWIS au niveau de l'atome de soufre.
32. Par analogie avec l'action des alcools sur le chlorure d'éthanoyle, proposer un mécanisme pour la réaction entre un alcool primaire (abrégé RCH₂OH) et le chlorure de tosylo Ts-Cl en présence de pyridine. Quels sont les rôles de la pyridine ?
33. Proposer une justification de la régiosélectivité de la réaction.
34. Quel est l'intérêt du passage par le produit ditosylé **E** ? Justifier votre réponse.
35. Rappeler brièvement le principe de la chromatographie sur couche mince (CCM) de silice.
36. Donner la définition du rapport frontal. Proposer une explication de la différence de rapport frontal entre le composé ditosylé **E** et le composé monotosylé **E'**.
37. Quel est le but du traitement du mélange réactionnel par l'acide chlorhydrique ? Préciser le contenu de chaque phase lors de l'extraction à l'éther.
38. Quel est le but du lavage de la phase organique par la solution d'hydrogénocarbonate de sodium ? Pourquoi ne pas utiliser une solution d'hydroxyde de sodium ?

D. Passage à la bis-aziridine protégée G

Le dérivé ditosylé **E** est ensuite traité par un excès d'azoture de sodium NaN₃ dans un mélange de diméthylformamide et d'eau pour conduire au produit **F** où les deux groupes hydroxy sont toujours présents.

39. Proposer une représentation de LEWIS pour l'ion azoture N₃⁻, sachant qu'il ne contient pas de cycle. Quelle est sa géométrie ?
40. Identifier le composé **F** et proposer un mécanisme pour sa formation.

Le composé **F** est ensuite transformé en deux étapes en bis-aziridine protégée **G**.

E. Cyclisation en pyrrolidine H

À une suspension d'hydruure de sodium dans le diméthylformamide maintenu à 0°C est additionné du thiophénol PhSH pour conduire à un dégagement gazeux et un premier intermédiaire monoanionique que l'on fait réagir ensuite avec la bis-aziridine protégée **G**. La pyrrolidine **H** est obtenue finalement après hydrolyse en milieu faiblement acide.

41. Par analogie avec l'éthanol et le phénol, comparer l'acidité de l'éthanethiol EtSH et celle du thiophénol PhSH.

42. Écrire l'équation bilan de la réaction entre l'hydruure de sodium et le thiophénol.
43. On précise qu'une aziridine est un hétérocycle azoté à 3 atomes qui réagit de manière analogue à un époxyde. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **H** à partir du premier intermédiaire monoanionique et de la bis-aziridine protégée **G**, en tenant compte de la stéréochimie de la réaction.
44. On observe au cours de cette réaction la formation de divers produits secondaires dont la formation d'un composé noté **H'** comportant un cycle à 6 atomes. Proposer une structure pour **H'** en expliquant sa formation.

Pour information, l'azasucré **A** recherché est ensuite obtenu en 4 étapes à partir du composé **H**.