

Belleue

Exercice 1 :

Quelques remarques préliminaires sur la RMN¹H et les questions associées .

L'interprétation d'un spectre RMN¹H (cad l'attribution des signaux aux protons) doit utiliser les trois informations essentielles

1- L'intégration

2- le déplacement chimique δ , lié à la densité électronique autour des protons , des tables sont généralement fournies dans les énoncés .

A titre de rappels , plus la densité électronique autour d'un proton est élevée (resp. faible) , plus il est blindé (resp. déblindé) et plus son déplacement chimique est faible (resp. élevé) .

Deux protons magnétiquement équivalents sont par définition caractérisés par la même valeur du déplacement chimique . Les protons chimiquement équivalents sont en général magnétiquement équivalents (...exception les protons diastéréotopiques , les protons éthyléniques)

3- la multiplicité des signaux , liée aux phénomènes de couplage cad aux interactions mutuelles entres protons . Ce couplage est caractérisé par une constante de couplage , exprimée en Hz .

Si un proton H_a est couplé avec un proton H_b , on observe bien sur que H_b est couplé à H_a , ce qui conduit à retrouver la même constante de couplage J_{ab} dans le signal de H_a et dans le signal de H_b .

L'existence d'un couplage est à l'origine de multiplets et le nombre de raies est donné par la règle des « $n+1$ » .

Deux protons magnétiquement équivalents ne peuvent pas être couplés et en général on n'observe pas de couplage au travers des hétéroatomes .

Rédaction : pour une meilleure lisibilité , il est recommandé de proposer une numérotation (si elle n'est pas déjà proposée !) . Un numéro doit être associé à un groupe de protons chimiquement équivalents qui en général sont aussi magnétiquement équivalents et qui par conséquent correspondent à un même signal .

La RMN¹H concerne les noyaux d'atomes d'**hydrogène** : la numérotation et l'attribution des signaux concernent donc les H : ne pas alourdir en parlant des carbone auquel les H sont liés

L'énoncé demande souvent de présenter la réponse sous forme de tableau ...

Pour justifier la multiplicité , il est préconisé de préciser les protons impliqués dans le couplage .

Vocabulaire : un proton H_a est couplé à un proton H_b avec une constante de couplage J_{ab} mais un proton H_a ne couple pas un proton H_b

Extrait des rapports de concours

Mines Ponts PC 2025 : Q9 - Une justification soignée était demandée. Celle-ci ne peut pas se résumer à recopier les informations de l'énoncé. En particulier, la nature des protons responsables d'un couplage devait être précisée

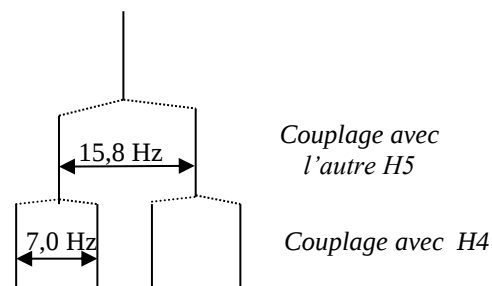
X-ENS/ Chimie A : L'attribution des pics dans un spectre RMN doit mentionner la multiplicité, l'intégration et le déplacement chimique ; une présentation sous forme de tableau facilite la lecture et l'évaluation.

Les données RMN ont globalement été bien exploitées, mais il manque souvent de la rigueur : la vérification de l'intégration totale constitue le premier réflexe à adopter.

X-ENS / Chimie B : Q61 : Question souvent bien traitée. Notons que pour l'attribution RMN, un tableau récapitulatif est la réponse la plus lisible

RMN du fragment A

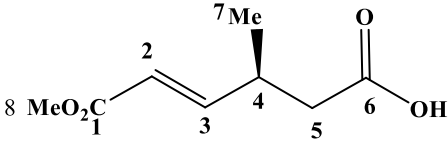
Les protons H-5 ne sont pas magnétiquement équivalents parce qu'ils se trouvent en alpha d'un carbone stéréogène ; il s'agit de protons **diastéréotopiques** .



Alors chaque proton est couplé à l'autre proton H-5 et au proton H-4 : leur signal est un doublet de doublet .

Les constantes de couplage sont données dans le tableau

$^3J(\text{H-5, H-5}) = 15,8 \text{ Hz}$ et $^3J(\text{H-4, H-5}) = 7,0 \text{ ou } 7,3 \text{ Hz}$.

				
δ	Integration	multiplicité	Attribution	Justification
11,00	1	s	H du groupe carboxyle	H fortement déblindé Valeur de δ caractéristique :cf tables
6.92	1	dd	H2	Valeur de δ caractéristique Couplage avec 1 H3
5.85	1	dd		Valeur de δ caractéristique Couplage avec 1 H3
3.73	3	s	H 8	3H Absence de couplage
2.90-2.83	1	m	H4	1 H
2.48	1	dd	H 5	Voir question précédente
2.39	1	dd	H 5	
1.15	3	d	H 7	3H Couplage avec 1H4

Q2. ■Le déplacement chimique δ_i du proton H_i est défini par la relation :

$$\delta_i = \frac{\nu_i - \nu_{\text{ref}}}{\nu_H} 10^6 \text{ ppm}$$

ν_H : fréquence du proton isolé = ν_{appareil}

La référence est le TMS (tétraMéthylSilane) pour lequel les 12 protons sont équivalents et très blindés .

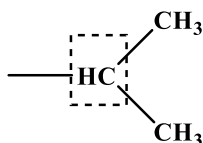
δ_i indépendant de l'appareil utilisé

■Le spectre étant réalisé à 600 MHz , la relation de définition du déplacement chimique conduit à la correspondance entre 1 ppm et 600 Hz .

Ainsi le signal à 3,2 ppm correspond environ à 1920 Hz.

Plus précisément le déplacement chimique d'un signal est le déplacement situé au centre du signal . Ce centre est situé à 1910 Hz , d'où la valeur plus précise du déplacement chimique : $\delta = 3,18 \text{ ppm}$

Le signal e présente au moins 5 raies , il ne peut être associé qu'à un (ou des) protons présentant de nombreux couplages . L'examen de la structure montre alors qu'il ne peut s'agir que du proton du groupe isopropyle .



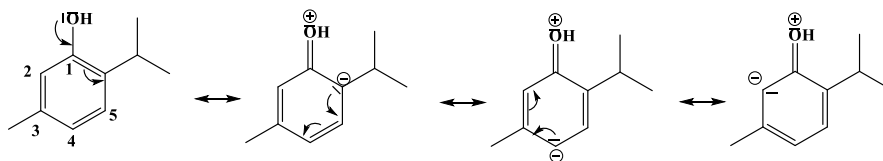
Plus précisément ce proton est couplé à 6 H , on attend un **septuplet** avec des raies d'intensité relative

1 6 15 20 15 6 1 (coefficients du triangle de Pascal)

Compte tenu de la valeur de leur déplacement chimique , les protons a, b et c correspondent aux protons du cycle benzénique

D'autre part les phénomènes de blindage /déblindage sont liés à la densité électronique autour des protons et la densité électronique est elle-même reliée aux effets électroniques .

Pour pouvoir comparer le déblindage des protons a , b et c , on écrit par conséquent les formes mésomères en utilisant l'effet + M du groupe hydroxyle



Les sites 2 et 4 présentent une densité électronique plus importante que le site 5 , ainsi le proton porté par le carbone 5 est celui qui est le plus déblindé et est donc associé au signal a

Attribution des signaux : elle est basée sur les 3 informations essentielles : Intégration , blindage et couplage

δ (ppm)	Multiplicité	Nombre de ^1H	Attribution	
1,25	Doublet	6	H_g Couplé à 1 H_e	
2,3	Singulet	3	H_f Absence de couplage	
3,2	Septuplet	1	H_e Couplé à 6 H_g	
4,65	Singulet	1	H du groupe hydroxyle Absence de couplage	
6,6	Singulet	1	H_c Absence de couplage	
6,8	Doublet	1	H_b couplé à 1 H_a	
7,1	doublet	1	H_a couplé à 1 H_b	

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

Q22. L'azasucré A comporte 4 atomes de carbone asymétriques (C_2 , C_3 , C_4 , C_5) et aucun plan de symétrie n'est observé : le nombre total de stéréoisomères de configuration est alors $2^4 = 16$.

En conclusion :

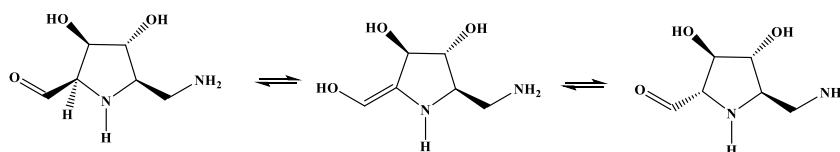
L'azasucré compte 15 stéréoisomères

Remarque : plus précisément , on compte 1 énantiomère et 14 diastéréoisomères pour A . Ceci n'est pas demandé.

Descripteur stéréochimique du carbone 2

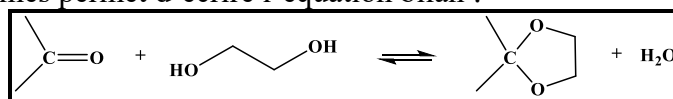
	Classement CIP : $-\text{N} > -\text{C}_3 > -\text{C} > \text{H}$	Configuration R
--	---	--

Q23. L'épimérisation est une conséquence du caractère énolisable de A , c'est-à-dire du proton acide en alpha de C= O



A- Préparation du dihydroxyacétal B

24. La conservation des atomes permet d'écrire l'équation bilan :



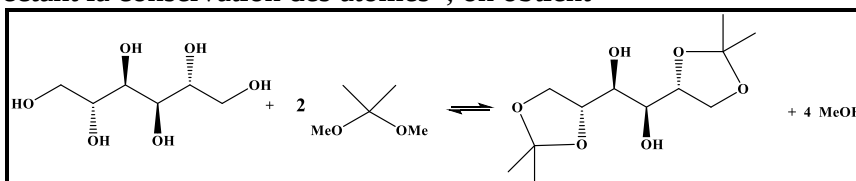
Il s'agit d'une réaction d'acétalisation : la fonction créée est un acétal

Mécanisme : encore une fois ...

L'acide permet d'activer l'électrophilie du carbone de la propanone

25. Mécanisme de la trans acétalisation : cf TD

26. Toujours en respectant la conservation des atomes , on obtient



Cette étape permet de **protéger** les deux diols .

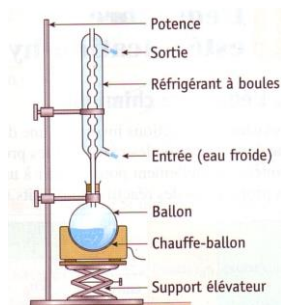
27. L'APTS est un acide dont le rôle est d'activer l'électrophilie du diméthoxypropane .

Son intérêt est d'être organique : on évite ainsi la présence d'eau dans le milieu et donc l'hydrolyse des acétal.

Passage au tétrol D

28. NaH est une base forte : par réaction acide base avec un alcool ROH , on forme un ion alcoolate RO⁻ qui est plus nucléophile . En d'autres termes cette réaction acide base permet d'activer la nucléophilie . bon nucléophile et dérivé monohalogéné primaire sont en faveur d'un mécanisme de type S_N2.

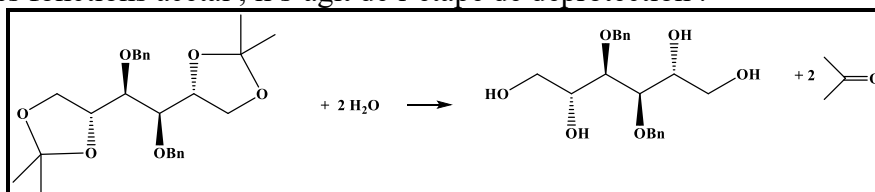
29. Montage de chauffage à reflux : la pièce de verrerie essentielle est le réfrigérant à boules .



Le chauffage à reflux permet de porter le mélange réactionnel à des températures élevées sans perdre de matière par évaporation

Utilisé lorsque le solvant a une température d'ébullition peu élevée

30. L'acide éthanoïque aqueux est à comparer à une solution aqueuse acide : le composé D résulte de l'hydrolyse acide des fonctions acétal, il s'agit de l'étape de déprotection.

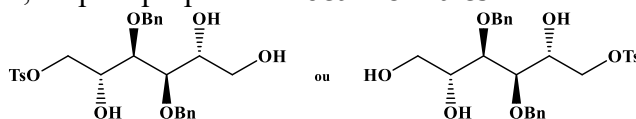


C. Synthèse du composé ditosylé E : étude du protocole expérimental

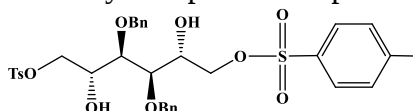
31. La formation d'un ester tosylique à partir d'un alcool en présence de pyridine est modélisée par l'équation bilan :



Pour le produit monotosylé E', on peut proposer les deux formules



Plus précisément la formule du composé ditosylé E peut être représentée selon :



32. Compte tenu des indications, le mécanisme attendu est un mécanisme de type addition/élimination. A ce niveau la pyridine intervient en tant que **base**.

La pyridine intervient également comme

33. La réaction de tosylation fait intervenir l'alcool comme nucléophile et un alcool primaire est plus nucléophile qu'un alcool secondaire, d'où la régiosélectivité.

34. Les esters tosyliques permettent d'activer l'électrophilie des alcools, ce qui favorisera la réaction de substitution nucléophile à suivre.

35. La CCM est une méthode analytique basée sur la différence d'affinité d'une espèce vis-à-vis d'une phase mobile et d'une phase stationnaire.

36. Le rapport frontal R_f est défini par la relation :

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par l'espèce}}{\text{distance parcourue par l'éluant}}$$

$R_f(E) > R_f(E')$ signifie que E a plus d'affinité pour l'éluant que E' ou que E' a plus d'affinité pour la silice.

Dans E', le nombre de groupes hydroxyle est supérieur à celui de E, par conséquent il se développe davantage de liaisons H avec la silice.

37. Le traitement acide permet d'entraîner la pyridine en solution aqueuse sous la forme d'ions pyridinium $C_5H_5NH^+$.

Après l'ajout d'éther, on observe deux phases :

Phase organique
Ether, composé E, (tétrol D qui n'aurait pas réagi)

Phase aqueuse
Ion pyridinium $C_5H_5NH^+$
Ion Cl^-
 H^+ en excès

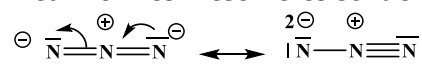
38. Le lavage par une solution basique permet d'éliminer les éventuelles traces d'acide chlorhydrique restées en phase organique ainsi que d'éliminer le chlorure de tosylate.

Une solution d'hydroxyde de sodium, source d'ions HO^- en forte concentration aurait conduit par addition nucléophile à l'hydrolyse des esters sulfoniques en alcools.

D. Passage à la bis-aziridine protégée G

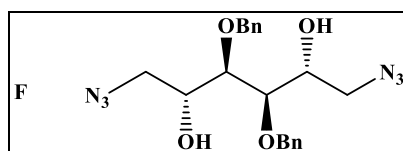
39. Pour l'azoture, on compte $3 \times 5 + 1 = 16$ électrons de valence, soit 8 doublets à répartir de façon à vérifier la règle de l'octet.

Deux formes mésomères sont envisageables :



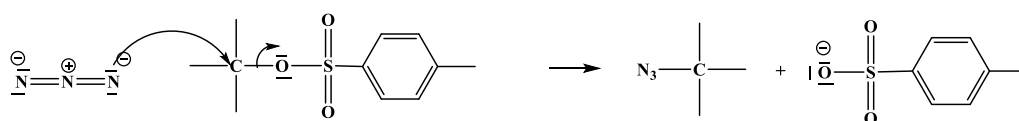
Pour l'atome d'azote central-quelle que soit la forme mésomère- on a une structure VSEPR AX_2 , soit une géométrie linéaire.

Q40. On observe une réaction de substitution nucléophile impliquant les ions azoture comme nucléophile.



N_3^- : bon nucléophile et -OTs bon groupe partant sont en faveur d'un mécanisme S_N2 .

En se limitant aux parties réactives :

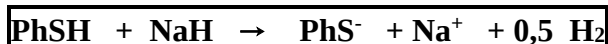


E. cyclisation en pyrrolidine H

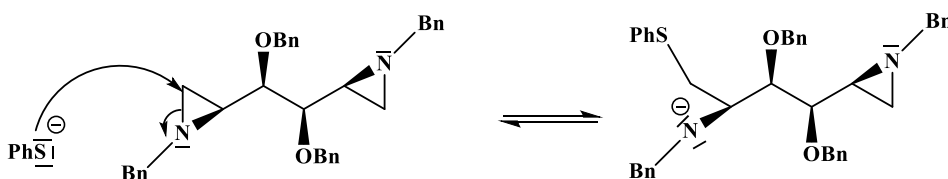
41. L'existence de formes mésomères (la délocalisation électronique) de la base conjuguée du thiophénol a pour effet de la stabiliser, d'où un déplacement vers la base de l'équilibre entre le thiophénol et sa base, ce qui se traduit par un caractère acide plus fort.

EtSH moins acide que le thiophénol

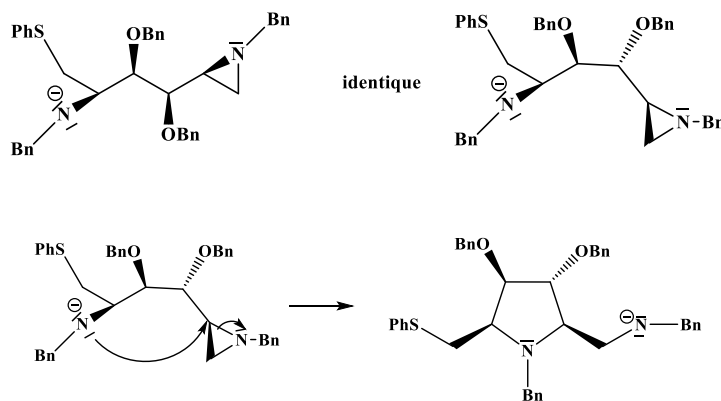
42. Par analogie à la réactivité des alcools, NaH étant une base très forte, la réaction attendue est une réaction acide base :



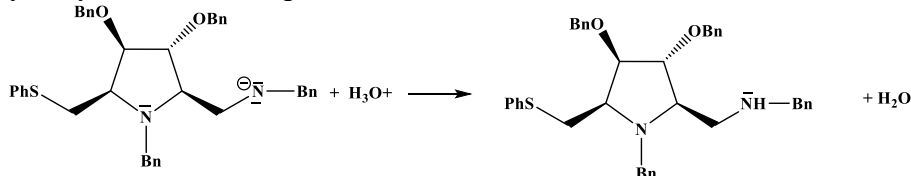
43. L'effet inductif – I de l'azote confère aux atomes de carbone des cycles un caractère électrophile. L'ion PhS^- étant un nucléophile potentiel, on envisage son addition sur un cycle. Par contrôle stérique, cette addition est vraisemblablement régiosélective, alors on peut proposer le mécanisme suivant :



Il se produit ensuite une addition nucléophile intramoléculaire de l'azoture sur le deuxième cycle.



Et enfin l'étape d'hydrolyse acide finale permet de former H



44. Le cycle à 6 peut être interprété par :

