

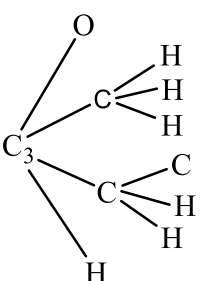
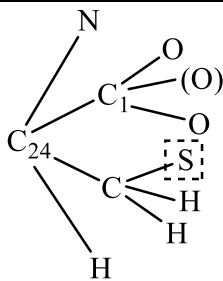
CCP , PC , 2017

Problème 2 : Synthèse du fragment Nord –Est de la griséoviridine

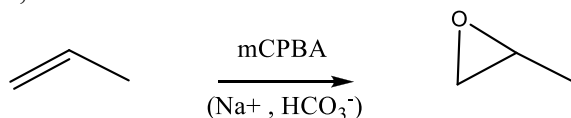
Stereochimie de la griséoviridine

Q24. La présence de centres stéréogènes rend la molécule non superposable à son image dans un miroir plan : la griséoviridine est chirale .

La justification des descripteurs stéréochimiques suppose de donner le classement CIP des substituants des carbones stéréogènes .

	Atome C ₃	Atome C ₂₄
Classement CIP	 O > C > CH ₃ > H	 N > C > C ₁ > H
Configuration	R	S

Q25. On peut proposer a voie de synthèse classique des époxydes : oxydation d'un alcène par mCPBA en présence d'hydrogénocarbonate , soit



Q26. L'acétylure de lithium peut intervenir en synthèse organique en tant que nucléophile carboné ou en tant que base .

L'atmosphère inerte permet d'éviter la présence de O₂ , CO₂ ou H₂O , espèces susceptibles de réagir sur l'organométallique .

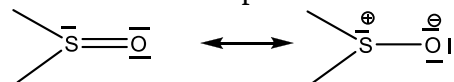
Q27. Les exemples usuels de nucléophile carboné sont les organomagnésiens mixtes .

On peut donc proposer comme réactif HC≡C-MgBr

Il s'agit d'un organomagnésien acétylénique qui est préparé selon la réaction acide base d'équation bilan
 $\text{HC}\equiv\text{CH} + \text{CH}_3\text{MgBr} \rightarrow \text{HC}\equiv\text{C-MgBr} + \text{CH}_4(\text{g})$

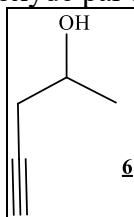
Q28. Le DMSO est un solvant polaire *aprotique* .

Justification de la polarité :

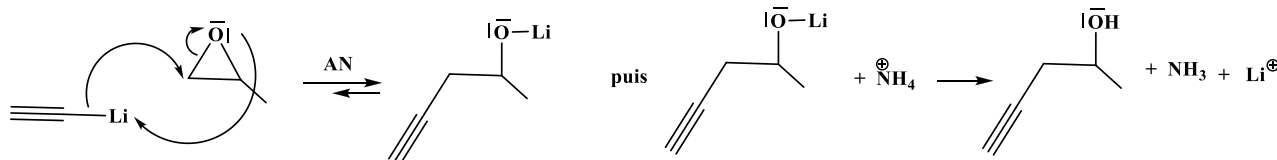


L'encombrement du au deux groupes méthyle au niveau du soufre rend la solvation des anions très difficiles, ce qui renforce leur propriétés nucléophiles

Q29. Le composé 6 résulte de l'ouverture de l'époxyde par addition nucléophile de l'organolithien :



Mécanisme :



Q30. Le lavage par la solution acide d'acide chlorydrique permet d'éliminer les traces de diamine ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) qui est transformée en ammonium très soluble en phase aqueuse .

Le lavage par la solution de chlorure de sodium a pour effet de diminuer la solubilité des composés en phase aqueuse et ainsi de les retrouver en phase organique : il s'agit du précédé de relargage.

Séchage de la phase organique : on introduit dans la phase organique du MgSO_4 anhydre solide jusqu'il se forme des tas durs et pouvant se déplacer au fond de l'erenmeyer .

Le composé 5 étant une huile , on peut envisager une distillation fractionnée comme méthode de purification.

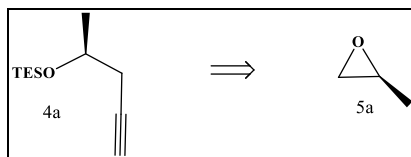
Q31. L'attribution des signaux RMN^1H se fait en utilisant les trois informations : intégration , déplacement chimique (phénomènes de blindage , déblindage) et multiplicité (phénomènes de couplage) .

Protons	$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Argument permettant l'attribution	
H_a	1,26 ppm	Doublet Couplage avec	Intégration : 3H	
H_b	1,98 ppm	Singulet large Pas de couplage pour H lié à un hétéroatome	Intégration + singulet large	
H_c	2,04 ppm	Triplet : couplage avec 2H_d	Intégration 1H + multiplicité	
H_d	2,29 – 2,39 ppm	Multiplet Couplages avec H_c et avec H_e		
H_e	3,96 ppm	Multiplet Couplages avec H_a et avec H_d	Intégration + valeur de δ	

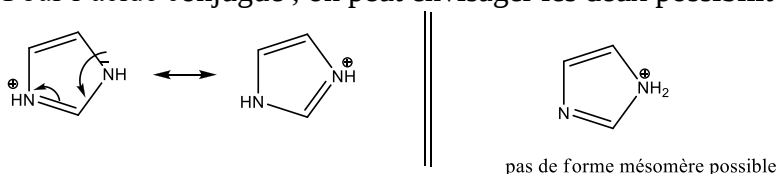
Q32. L'acétylure de lithium est introduit en léger excès par rapport à l'oxyde de propylène ; en d'autres termes l'oxyde de propylène est le réactif limitant .

Le rendement s'exprime selon : $\text{rendement} = 100 \frac{80}{100} = 80\%$

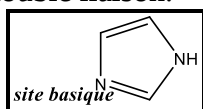
Q33. La configuration absolue du carbone de l'époxyde n'est pas affectée par la réaction : si on part d'un mélange racémique d'oxyde de propylène , on obtiendra un mélange racémique de **4** .



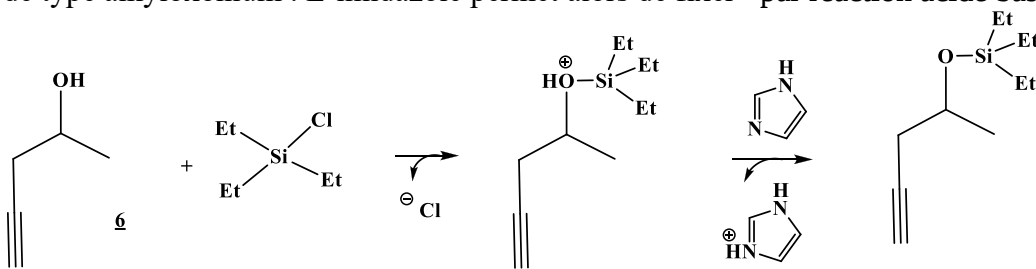
Q34. La présence d'un doublet non liant sur l'azote permet à l'imidazole de fixer un proton : c'est une base. Pour l'acide conjugué , on peut envisager les deux possibilités suivantes



L'acide conjugué le plus stable étant celui correspondant à la première possibilité , on en déduit que le site basique est l'atome d'azote impliqué dans la double liaison.



L'étape 2 consiste en une réaction de SN , l'alcool intervenant comme nucléophile : on forme un composé de type alkyloxonium . L'imidazole permet alors de fixer –par réaction acide base- le proton lié à l'oxygène

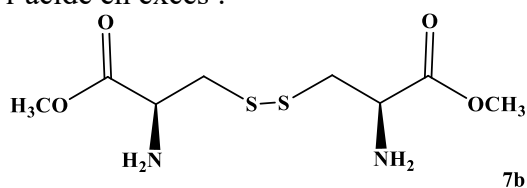


Obtention du synthon 3

Q35. La transformation de la cystéine en cystine s'accompagne de la diminution du degré d'oxydation du soufre : il s'agit d'une réduction .

Q36 . les conditions décrites sont celles d'une estérification de Fischer.

L'acide APTS permet d'activer l'électrophilie de l'acide carboxylique . Le groupe amino présentant des propriétés basiques , on ne peut pas éviter sa protonation par l'acide APTS . Pour s'assurer que l'activation in situ soit effective , on introduit l'acide en excès .



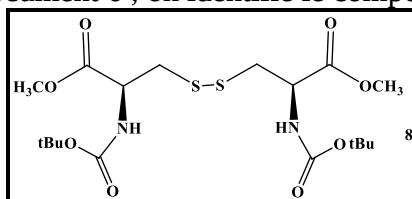
Mécanisme d'estérification

Q37. Pour optimiser le rendement en ester , on peut

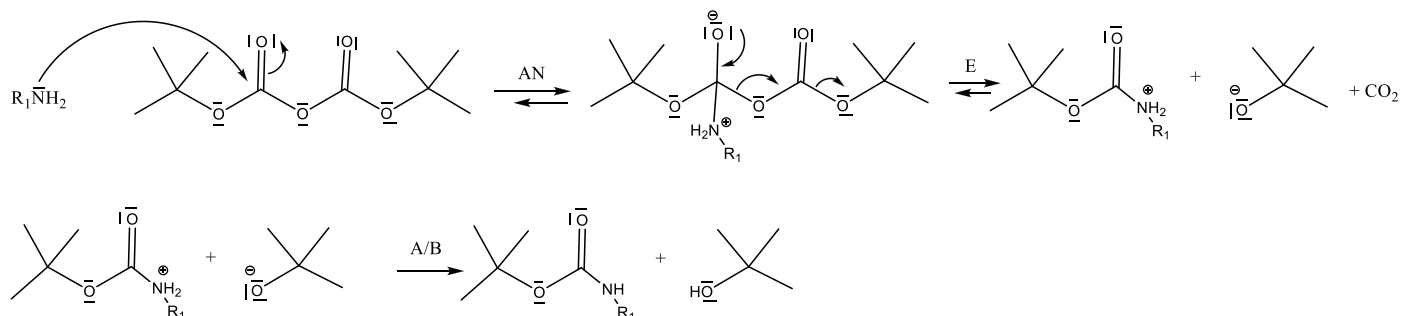
- Utiliser un montage de Dean – Stark pour réaliser la transformation en utilisant l'APTS
- Introduire le méthanol en excès

- Transformer au préalable l'acide en chlorure d'acyle (activation ex situ) et réaliser la transformation en présence de pyridine. Ici cette méthode n'est pas judicieuse car on aura des N – acylation compétitives.

Q38. En utilisant les indications du document 6, on identifie le composé 8 à un double carbamate :



Mécanisme :

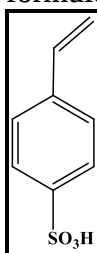


Q39. L'augmentation de l'électrophilie s'explique par l'effet – M des liaisons S=O adjacentes.

Formation du synthon 2 : formation de la liaison S – C

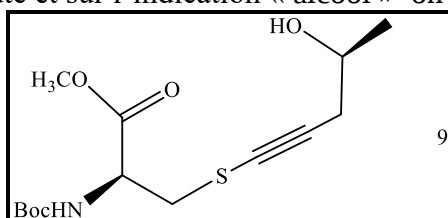
Q40. Le gaz formé est le **méthane** **CH₄**, il est issu de la **réaction acide base** entre le composé 4a (acide, H acétylénique à caractère acide) et MeLi (base).

Q41. Le monomère est de type vinylique et a pour formule :



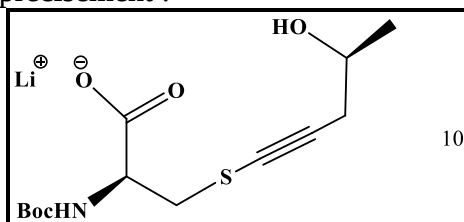
La résine constitue une réserve de H⁺. Par ailleurs, elle est solide donc elle sera facilement éliminée en fin de réaction. Cela évite tous les traitements usuels.

Q42. En se basant sur la formule brute et sur l'indication « alcool » on obtient



D'autre part, la solution aqueuse de lithine est une solution basique dans laquelle on trouve des ions hydroxyle : il se produit une réaction de **saponification** qui conduit à un carboxylate – COO⁻.

La formule du composé 10 est plus précisément :

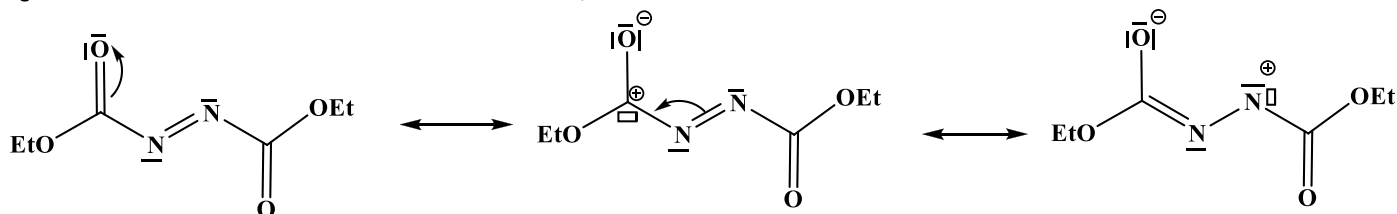


Etape 6 → 4a : Etape de protection de l'alcool.

On perd ainsi le proton à caractère acide de l'alcool qui aurait posé problème lors de l'introduction du MeLi

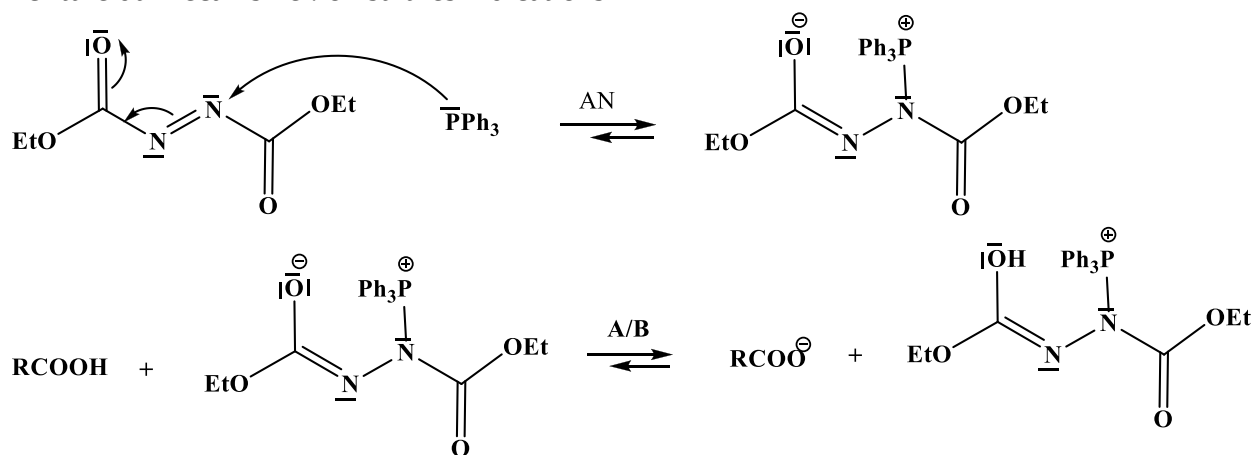
Etape 2 → 9 : Etape de déprotection !

Q43. Il suffit d'écrire les formes mésomères, en utilisant encore une fois l'effet – M de C=O :

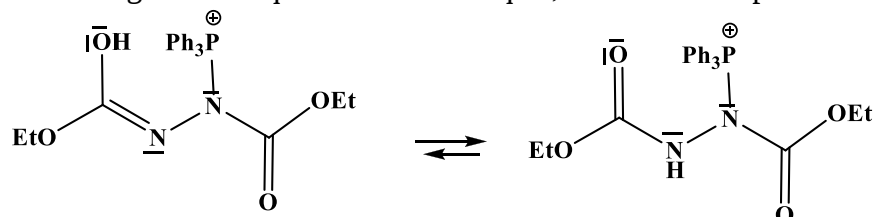


Les sites électrophiles sont un l'atome de carbone et l'atome d'azote .

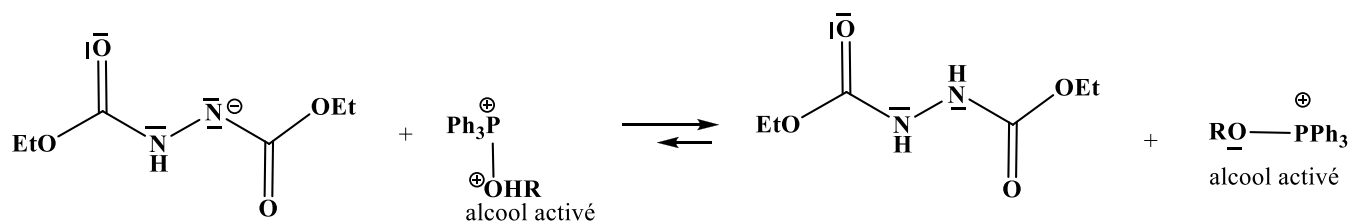
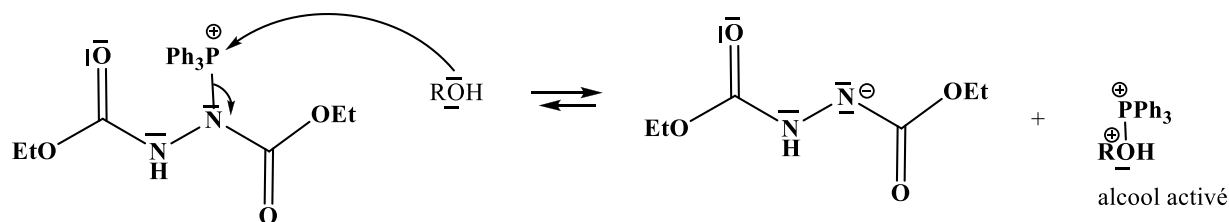
Ecriture du mécanisme : on suit les indications



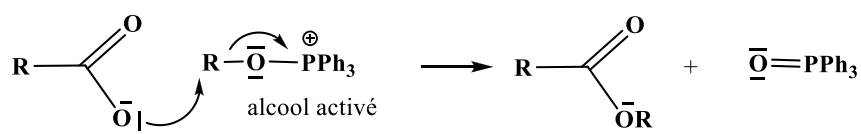
Par analogie à une équilibre céto énolique, le dernier composé évolue selon :



L'étape suivante doit s'accompagner du départ du groupe phosphoré, on utilise l'alcool comme donneur d'électrons :



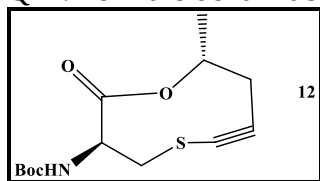
Et enfin :



Comme pour la réaction de **Wittig** , le moteur de la réaction est la formation d'une liaison O=P , particulièrement forte .

La dernière étape peut être décrite comme une S_N2 qui est ici énantiosélective . (inversion de Walden)

Q44. Formule de la macrolactone



Q45. En faisant le bilan des espèces qui « entrent et qui sortent » , on obtient



Le catalyseur se trouve dans la même phase que réactifs et produits : il s'agit d'une catalyse homogène

Q46. PdCl_2Cl_2 : précurseur PdL_2 : catalyseur

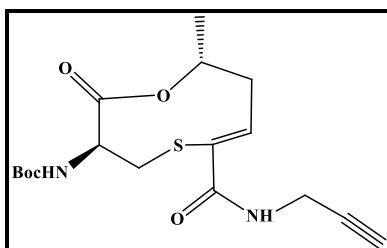
Etape 0 $\Delta n_o = -2$

Etape i : Addition oxydante

Etape ii : insertion 1,1 de CO

Etape iv : Elimination réductrice (éventuellement on peut ajouter réaction acide base)

Q47. En adoptant les formules , on obtient



Q48. L'oxygène est plus **électronégatif** que l'azote d'où des valeurs d'énergie plus basses pour les orbitales de l'oxygène .

Pour le monoxyde de carbone , on compte au total $4 + 6 = 10$ électrons , d'où la configuration électronique : $1\sigma^2 2\sigma^2 1\pi^4 3\sigma^2$

L'ordre de liaison se calcule selon $i = 0,5 (n - n^*) = 0,5 (8 - 2) = 3$

Q49 Le site nucléophile de CO est le carbone



Q50. Pour CO , la HO s'identifie à 3σ et la BV à une 2π .

La donation doit être associée à la HO du CO et la rétrodonation à la BV :

