

Quelques remarques figurant sur le rapport de l'épreuve sont reprises dans les parties grisées .

Mines -Ponts , PC , 2025

Rapport

La présentation est prise en compte dans le barème de notation. Il n'est pas très compliqué d'encadrer un résultat et de mettre en valeur une copie. Les phrases explicatives doivent être simples et compréhensibles. Les ratures doivent être limitées et peuvent être faites proprement lorsqu'elles sont nécessaires.

Le jury tient à rappeler que le soin apporté à la copie, qu'il s'agisse de la présentation, de l'écriture ou de la rédaction, permet de mettre le correcteur dans de bonnes conditions d'évaluation.

À l'inverse, un candidat qui ne respecte pas les numéros des questions, fait des schémas bâclés ou rend une copie difficilement lisible perdra des points. Le correcteur n'a pas à déchiffrer des gribouillis ni à choisir lui-même la réponse à une question quand deux réponses sont écrites dans la copie.

Rappelons que les réponses rédigées au crayon à papier ne sont pas corrigées, de même que celles non associées au numéro de la question.

Les définitions, le vocabulaire, les lois classiques doivent être maîtrisés si l'on souhaite réussir les épreuves. Enfin, le jury rappelle que les règles de l'orthographe et de la grammaire s'appliquent aussi à une copie scientifique.

Le sujet était de longueur et de difficulté raisonnables, ce qui a permis aux meilleurs candidats de traiter la quasi-totalité du sujet.

L'usage de la calculatrice était interdit, mais quelques indications étaient fournies en annexe afin de mener à bien les calculs demandés

Une présentation lisible et écrite dans un français correct met le correcteur dans un état d'esprit favorable. Des réponses illisibles ou écrites avec une encre trop claire sont susceptibles de ne pas être corrigées. Enfin un minimum d'explications est attendu dans de nombreuses réponses pour justifier ou agrémenter la démarche proposée. L'épreuve n'étant pas un QCM, il faut éviter de répondre aux questions de but en blanc sans aucune introduction en particulier sur le raisonnement utilisé.

Synthèse stéréosélective de la (+) tubéactomicine A

Q1. La justification suppose de déterminer le classement des 4 substituants selon les règles de Cahn Ingold Prelog et de montrer le sens de rotation .

Carbone 2		$C_1 > C_{11} > C_3 > CH_3$ donc
Carbone 3		$C_2 > C_8 > C_4 > H$

La configuration absolue doit être clairement justifiée : d'une part en positionnant les substituants dans l'espace sur un schéma, d'autre part en indiquant l'ordre des substituants (arbre ou autre)

Q2. Cf cours .

Le mécanisme de l'estérification de Fischer est généralement bien connu. L'absence de charge, de doublets ou de lacunes sur les centres réactionnels a été sanctionnée. L'étape de prototropie peut être réalisée sans flèches courbes si le terme « prototropie » est bien indiqué au-dessus des doubles flèches.

Rappelons que toutes les étapes de ce mécanisme sont équilibrées. L'utilisation d'un Dean-Stark est hors propos car non mentionnée dans l'énoncé

Q3 . Le calcul du rendement nécessite de connaître l'équation bilan de la réaction étudiée et de préciser quel est le réactif limitant (c'est sa quantité qui fixe la quantité maximale du produit que l'on peut obtenir) ...

Définition d'un rendement – rappels :

$$\text{rendement} = 100 \frac{\text{quantité de produit } P \text{ obtenue}}{\text{quantité de produit } P \text{ que l'on obtiendrait si la réaction est totale}}$$

Ici il est précisé que l'éthanol est introduit en excès : le réactif limitant est l'acide .

Quantités de matières

Acide malique $C_4H_6O_5$ $M = 134 \text{ g mol}^{-1}$ $n = 6,7 / 134 = 0,050 \text{ mol}$

Ester $C_8H_{14}O_5$ $M = 190 \text{ g mol}^{-1}$ $n = 8,6 / 190 \simeq 0,046 \text{ mol}$ Soit $\text{rendement} = 100 \frac{n(\text{ester})}{n(\text{acide 6, initial})}$ **Rendement = 90 %**

L'activation par protonation permet d'augmenter le rendement .

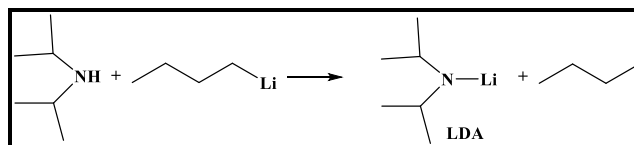
L'introduction de l'éthanol en excès est aussi un moyen d'augmenter le rendement .

Attention : augmenter la température ne permet pas d'augmenter le rendement , une réaction d'estérification est athermique et donc la température n'est pas un facteur thermodynamique .

L'augmentation de température permet d'augmenter la vitesse de formation de l'ester.

Q3 - Le calcul du rendement a été souvent mal maîtrisé. L'énoncé indiquait que l'éthanol était en excès, ce qui permettait de trouver facilement le réactif limitant. Encore fallait-il le dire clairement. Les masses molaires calculées sont trop souvent fausses. Une tolérance de 5% sur la valeur du rendement était acceptée. Trop de candidats ont proposé de rajouter un catalyseur pour améliorer le rendement de l'estérification alors qu'un catalyseur accélère la réaction, sans en modifier son rendement

Q4. Classiquement le LDA est préparé par réaction acide base entre le n-butyllithium et la diisopropylamine :

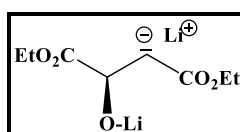


En plus de ses propriétés de base forte , le butyllithium a des propriétés nucléophiles : il aurait pu donner lieu à des réactions d'addition compétitives sur les fonctions ester .

L'encombrement des deux groupes isopropyle du LDA le rend non nucléophile , d'où son intérêt .

Q5. Le composé 8 est formé par **réaction d'alkylation** en alpha d'une fonction ester , ce qui suppose la formation préalable de l'énolate de cet ester : c'est l'objectif de l'action basique du LDA . Cependant le proton du groupe hydroxyle est plus acide (cf valeurs des pKa dans les données) et on ne peut donc pas éviter sa réaction acide base avec le LDA . Ainsi pour obtenir l'énolate de l'ester , 2 équivalents de LDA sont nécessaires .

Et l'intermédiaire formé a pour formule :



Les cations lithium ont presque toujours été oubliés dans la structure de l'intermédiaire demandé.

La référence aux pKa donnés en annexe était attendue pour justifier la nécessité d'utiliser deux équivalents de LDA. La LDA était souvent écrite avec un doublet sur l'azote au lieu des deux attendus.

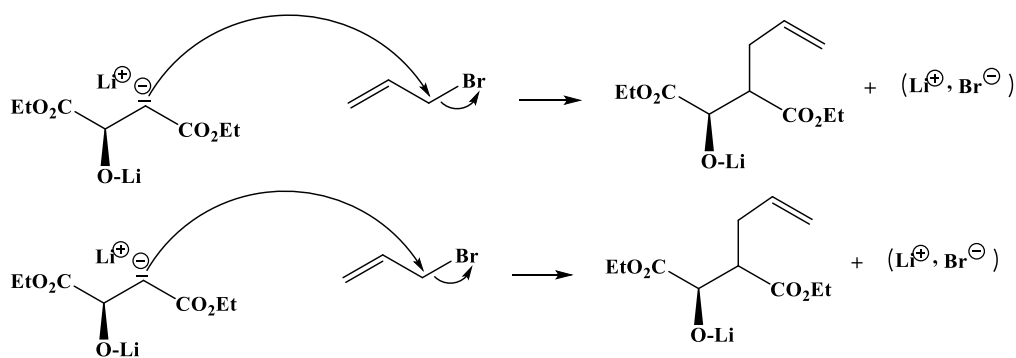
Q6. Entre l'intermédiaire précédent (considéré comme nucléophile carboné) et le bromure allylique se produit une réaction de substitution nucléophile : le mécanisme envisageable est soit S_N1 , soit S_N2 .

Le carbocation allylique est stabilisé par mésomérie : le mécanisme S_N1 est plausible .

Cependant , le THF , solvant non protique , ne favorise pas ce mécanisme et l'énolate reste un bon nucléophile : le mécanisme S_N2 est plus vraisemblablemais l'argument du solvant n'est pas au programme et a priori ne peut par conséquent pas être utilisé

Enfin , dans le schéma réactionnel , le composé 8 n'est obtenu que sous la forme d'un stéréoisomère , ceci n'est pas compatible avec un intermédiaire de type carbocation , ce qui permet de rejeter le mécanisme S_N1 .

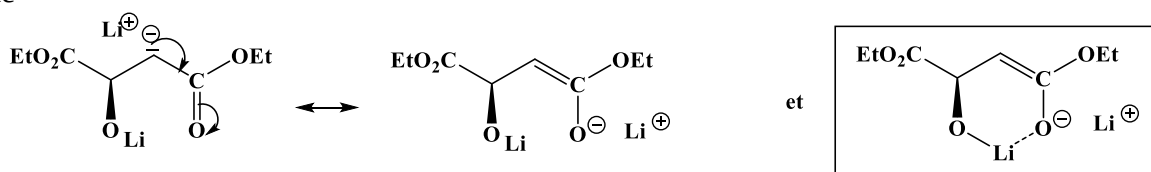
En conclusion , on propose un mécanisme S_N2 :



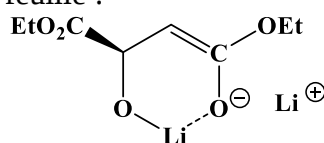
La troisième étape d'hydrolyse est nécessaire pour régénérer la fonction alcool à partir de l'alcoolate de lithium .

Rappelons que les réactions acido- basiques doivent être équilibrées, même dans un mécanisme, ce qui a rarement été le cas dans les étapes où la LDA intervenait.

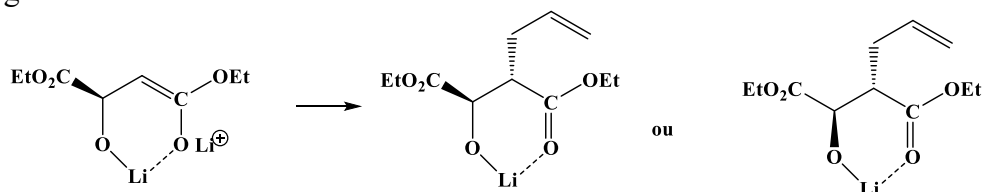
Q7. En suivant les indications fournies , on peut proposer la structure suivante pour l'intermédiaire anionique



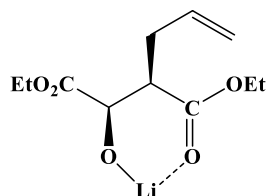
Soit en plaçant le cycle dans le plan de la feuille :



L'approche du dérivé bromé se fait alors à l'opposé du groupe ester sur le cycle pour des raisons stériques , ce qui est à l'origine de la diastéréosélectivité



L'autre approche minoritaire conduirait à :



Un schéma clair, analogue à celui de l'énoncé avec deux ions lithium, était attendu pour justifier la diastéréosélectivité.

Q8. L'obtention du composé **10** à partir du composé **9** suppose la réduction des fonctions ester en alcool primaire : le réducteur le plus approprié est **LiAlH_4 dans le THF** .

Q9. Analyse des signaux du spectre RMN¹H.

La somme des intégrations conduit à 18H , qui est aussi le nombre total des H du composé 10 .

En utilisant les 3 informations : intégration , déplacement chimique et multiplicité , on parvient aux conclusion suivantes :

•Signaux d'intégration 5H

$\delta = 7,15 - 7,55$ ppm : déplacement chimique caractéristique de protons benzénique : ce signal est attribué aux protons du groupe Ph

$\delta = 3,70 - 4,00$ ppm : protons plutôt déblindés que l'on peut trouver en alpha d'un oxygène , cependant pas de groupe de 5H envisageable : il doit s'agir d'un massif résultant de la superposition de signaux .

•Signal d'intégration 3H : il n'y a pas de groupe CH_3 : ce signal doit aussi correspondre à une superposition

•Signal à $\delta = 4,20$ ppm : « singulet large » est caractéristique d'un hydrogène lié à O : H_i

•Signal à $\delta = 5,48$ ppm , 1H : proton déblindé et singulet donc absence de couplage : H_e

•Signal à $\delta = 5,79$ ppm , valeur de δ compatible avec proton éthylénique et trois couplages différents : H_g couplé à 2H_f (triplet) 1H_h (doublet) , $1\text{H}_{h'}$ (doublet)

•Signal à $\delta = 5,06$ ppm et $5,05$ ppm : H_h et $\text{H}_{h'}$ identifiés à partir des valeurs de constantes de couplage avec H_g

$J = 17,1$ Hz : protons trans H_g et H_h et $J = 10,2$ Hz : protons cis H_g et $\text{H}_{h'}$

Conclusion :

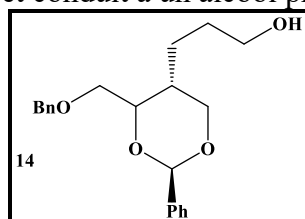
δ (ppm)	Integration	multiplicité	Attribution	Justification
2,60 – 2,42	3H	m	H_f , H_c	
3,70 – 4,00	5H	m	H_a , H_b , H_d	
4,20	1H	<u>s large</u>	H_i	
5,05	1H	d	$\text{H}_{h'}$	H éthylénique 1 couplage CIS
5,06	1H	d	H_h	H éthylénique 1 couplage TRANS
5,48	1H	s	H_e	Absence de couplage et déblindé
5,79	1H	ddt	H_g	3 couplages
7,15 – 7,55	5H		Protons benzéniques	

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.

Q10. L'étape de transformation de 11 en 13 consiste à protéger uen fonction alcool sous forme d'éther benzylique , les réactifs sont alors

NaH , BnBr

Q11.On soumet le composé 13 à une séquence hydroboration/hydrolyse oxydante en milieu basique : elle concerne la double liaison $\text{C}=\text{C}$ terminale et conduit à un alcool primaire , d'où la formule du composé 14 ;

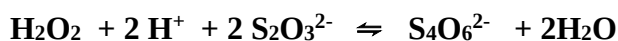
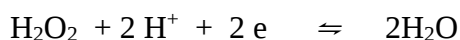


La régiosélectivité observée (groupe HO fixé sur le C le moins substitué de la double liaison) est une conséquence du contrôle stérique lors de l'addition du borane sur la double liaison .

Le thiosulfate est un anion **réducteur** classique (cf titrage de I_2 ...) associé au couple redox $\text{S}_4\text{O}_6^{2-} / \text{S}_2\text{O}_3^{2-}$

Par ailleurs, le peroxyde d'hydrogène est un oxydant ; le thiosulfate permet donc de neutraliser le peroxyde d'hydrogène (en le réduisant en H_2O), on évite ainsi la suroxydation de l'alcool primaire en aldéhyde voire en acide carboxylique

Equation bilan de la réaction redox (non demandée)



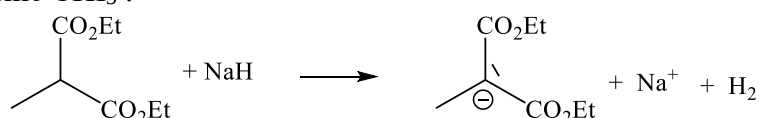
Q11 - La référence à l'encombrement de l'un des carbones éthyléniques était explicitement attendue, ce qui n'a rien à voir avec la règle de Markovnikov, souvent invoquée.

Q12. Réactif 15 pour protéger un alcool (cf document 1) : TBSCl , Et_3N

Réactif 17 pour déprotéger l'éther benzylique (cf document 1) : H_2 , Pd/C

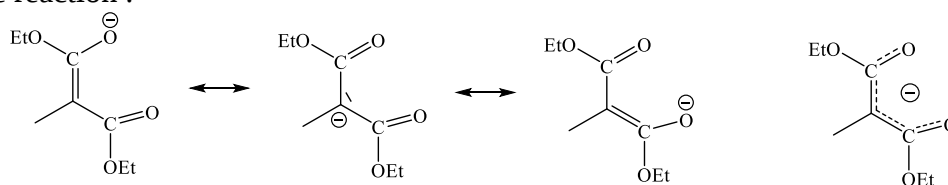
Q13. L'aldéhyde est obtenu par oxydation ménagée et contrôlée de l'alcool primaire, cette oxydation ne doit pas être réalisée avec un oxydant en milieu aqueux pour éviter la suroxydation en acide carboxylique.

Q14. NaH est une base forte qui par réaction acide base sur le diester énolisable conduit à un carbanion de type énolate. Ce dernier présente des propriétés nucléophiles qui permettent une réaction de substitution nucléophile sur l'iodoforme CHI_3 :

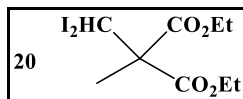


réaction acide base

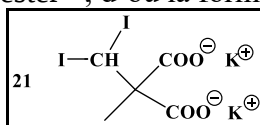
La base conjuguée du diester est stabilisée par mésomérie (effet – M cumulatif des deux groupes esters), ce qui favorise cette réaction.



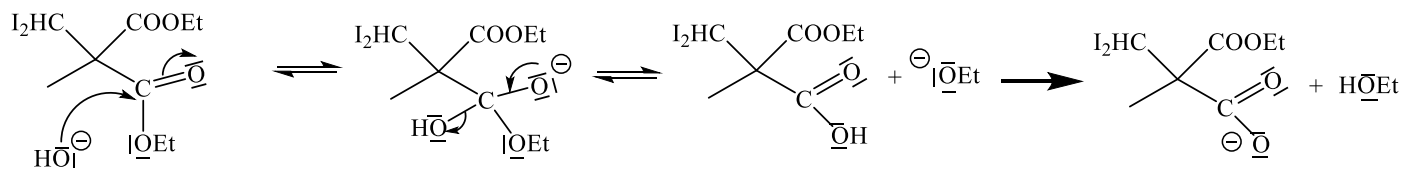
Formule du composé 20 :



Q15. Les conditions opératoires (potasse en milieu hydro alcoolique) conduisant à un milieu basique permettent la saponification des fonctions ester, d'où la formule de l'intermédiaire [21]

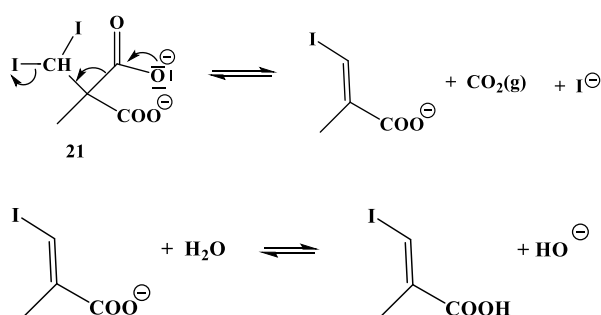


Mécanisme de saponification il suffit de l'écrire sur UNE fonction ester :



La présence des contre-ions, ici des cations potassium, était encore attendue dans la structure du composé ionique demandé. On rappelle qu'il n'est pas admis que deux ions hydroxydes réagissent simultanément dans une même étape sur deux fonctions ester d'une même molécule. La donnée des pKa en fin d'énoncé permettait de justifier le caractère quantitatif de la dernière étape de la saponification. Une double flèche, sans mention de ce déplacement d'équilibre (par un calcul de K_o par exemple), n'était pas acceptée pour cette étape.

Q16. Il s'agit d'un exemple de réaction de **décarboxylation** (perte de CO_2) observée généralement sur les diacides ou les di carboxylates. Ici elle s'accompagne de l'élimination d'iode :



Q17. Sans difficulté :

Etape A : Addition Oxydante , $\Delta n_o (\text{Pd}) = + \text{II}$

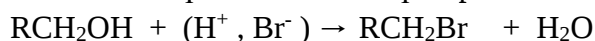
Etape B : Substitution de ligand , $\Delta n_o (\text{Pd}) = 0$

Etape D : Elimination réductrice , $\Delta n_o (\text{Pd}) = - \text{II}$

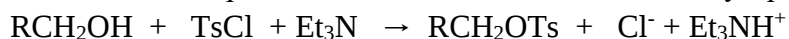
Q18. Les différentes méthodes possibles sont les suivantes :

- Action directe d'un dérivé phosphoré $\text{RCH}_2\text{OH} + \text{PBr}_5 \rightarrow \text{RCH}_2\text{Br} + \text{HBr} + \text{POBr}_3$

-activation électrophile de l'alcool par protonation : solution aqueuse d'acide bromhydrique :



-Activation électrophile de l'alcool sous forme d'ester tosylique

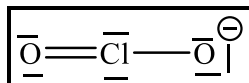


La solution aqueuse acide d'acide bromhydrique est à éviter : elle pourrait conduire à une hydratation ou hydrobromation de la double liaison $\text{C} = \text{C}$.

Les dérivés phosphorés sont toxiques .

On privilégie la séquence via un tosylate .

Q19. Pour l'ion chlorite, on dénombre $7 + 2 \times 6 + 1 = 20$ électrons de valence soit 10 doublets à répartir :

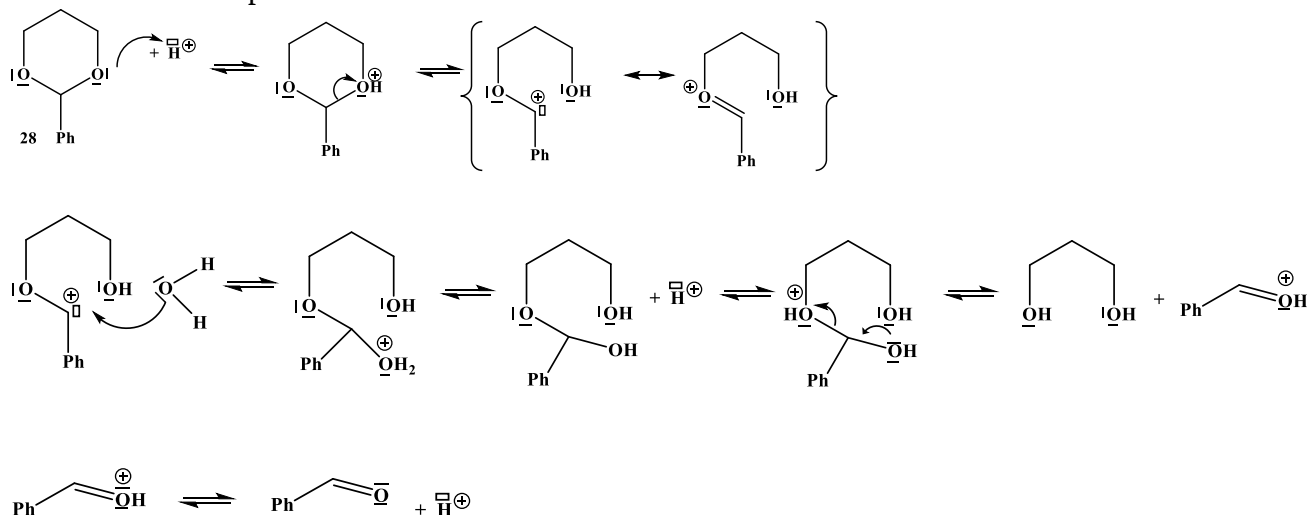


Remarque : pour le mécanisme de cette réaction d'oxydation se reporter à la correction du DS4 -sujet1

Q20 . L'eau permet de solubiliser les espèces ioniques et le tertibutanol permet de solubiliser les composés organiques .

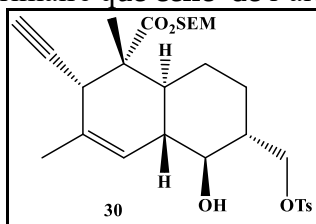
Q21. L'hydrolyse d'un acétal suit le même mécanisme que sa formation mais en sens inverse .

En se limitant aux parties utiles :



Q21 - Le mécanisme de l'hydrolyse de l'acétal est connu de façon très variable. Rappelons que l'étape suivant l'activation de l'acétal est une S_N1 (donc passage par un carbocation) et non une S_N2 . La régiosélectivité de cette S_N1 a parfois posé problème.

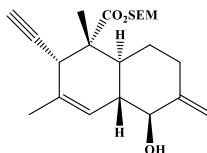
Q22. L'étape $29 \rightarrow 30$ permet de former un ester tosylique par réaction entre le chlorure de tosyile TsCl et un alcool . Dans cette réaction l'alcool intervient en tant que nucléophile . Aussi la régiosélectivité s'explique par la meilleure nucléophilie de l'alcool primaire que celle de l'alcool tertiaire .



Q23. La transformation de 30 en 31 est une réaction de substitution nucléophile utilisant un hydrure comme espèce nucléophile , **NaBH_4 est l'hydrure** (nucléophile hydrogéné) . L'activation préalable en formant un tosylate a pour but de faciliter cette réaction .

L'hydrure de sodium n' a pas de propriété nucléophile donc on n'aurait pas pu l'utiliser ... pour faire la substitution .

L'hydrure de sodium est une base forte , en sa présence on aurait pu observer une élimination qui aurait conduit à



remarque : cette élimination aurait encore plus favorisée si on avait formé un mésylate au lieu d'un tosylate .