

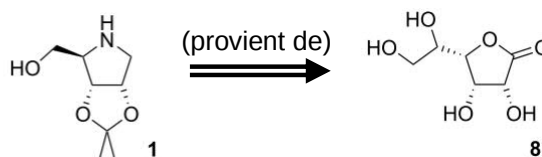
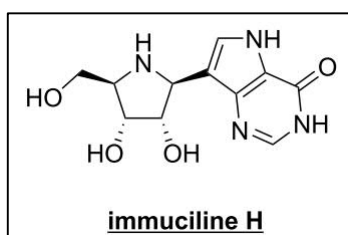
DS 1 2023-2024 (3H)

Chimie Organique TPC 1 + Chapitre RMgX (avec Réductions)
Révisions A/B, Atomistique

De nombreuses questions sont indépendantes, jusqu'aux dernières.
Vous trouverez la thématique "A/B" aux questions : Q17 , Q19 et Q23
la thématique "atomistique" aux questions Q26 et Q27

I – VERS L'IMMUCILINE H

Dans le cadre de recherches pour le développement de traitements en chimiothérapie, on s'intéresse on la synthèse de l'immuciline H, qui est capable d'inhiber certaines enzymes. Dans le but de synthétiser l'**immuciline H**, il convient d'abord d'obtenir un dérivé de l'iminoribitol **1**, à partir de la gulono-1,4-lactone **8**



Le schéma rétrosynthétique **1** $\Rightarrow$ **8** est donné ci-dessous :

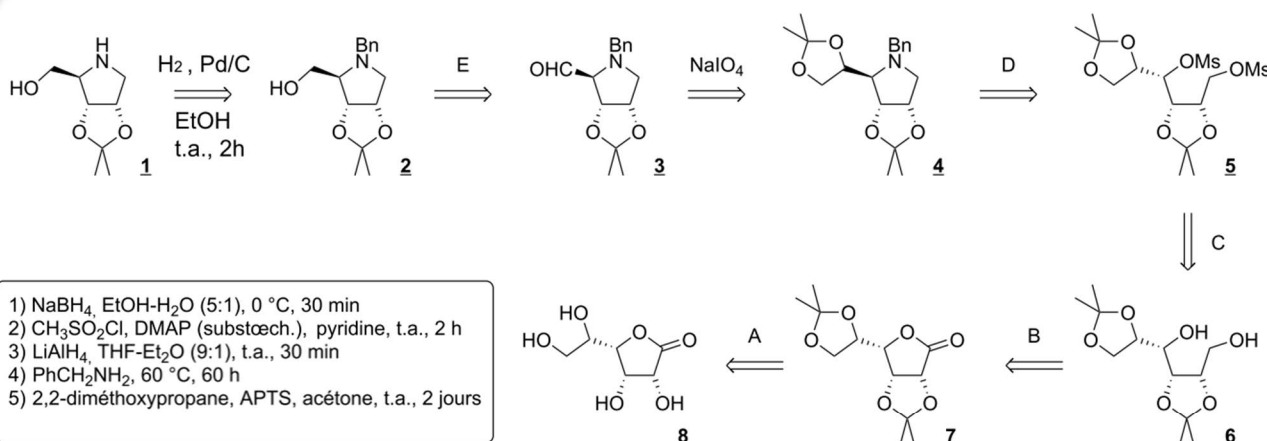
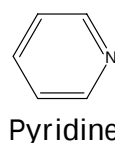
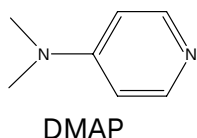


FIGURE 1 – Schéma rétrosynthétique **1** $\Rightarrow$ **8**. Le symbole $\Rightarrow$ indique que la molécule à gauche de la flèche a été synthétisée à partir de la molécule à droite de la flèche. Tous les acronymes sont explicités à la fin du sujet.

(La synthèse se produit donc dans l'ordre des étapes A à F, chronologiquement)

- Q1-** Faire correspondre les étapes A à E du schéma rétrosynthétique donné en figure 1, aux conditions opératoires 1) à 5) qui y sont détaillées. Aucune justification n'est attendue.
- Q2-** Proposer d'autres conditions opératoires pour effectuer la transformation **8** $\rightarrow$ **7**. Donner le mécanisme correspondant à cette proposition.
- Q3-** Représenter le mécanisme schématisé simplifié de la transformation **7** $\rightarrow$ **6**.

Les structures de la DMAP et de la pyridine sont données ci-dessous :



- Q4-** Justifier que la DMAP soit une base légèrement plus forte que la pyridine (utilisée comme solvant ici), et préciser quel atome d'azote présente cette propriété basique. Donner le bilan complet de la transformation **6**→**5**.
- Q5-** Représenter le mécanisme réactionnel le plus probable de la transformation **5**→**4** au vu des structures des réactifs et du produit.
- Q6-** Présenter le mécanisme réactionnel de l'étape **3**→**2** .

Quelques étapes conduisant à l'immuciline H à partir de **1** sont présentées ci-dessous :

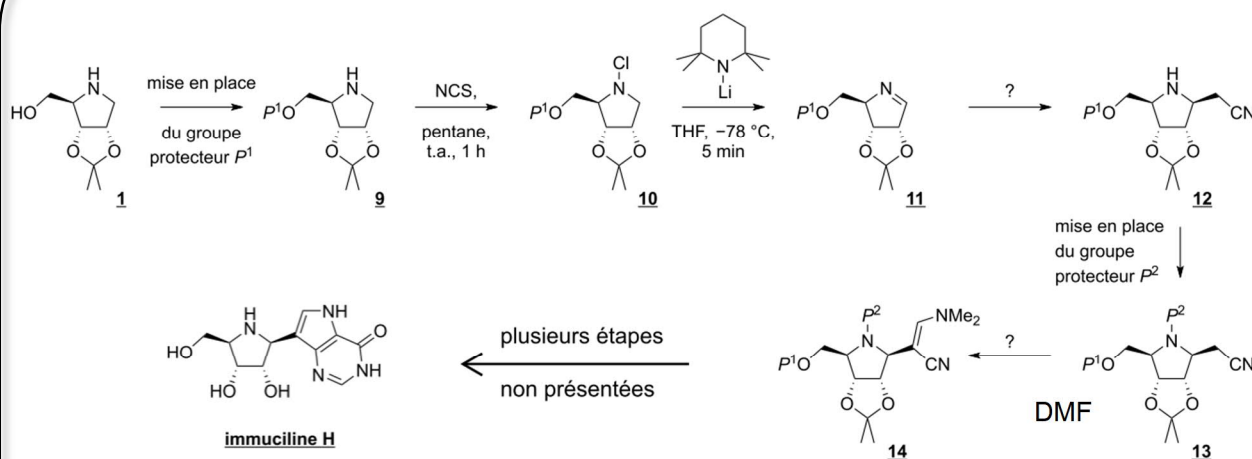


Figure 2 : Schéma de synthèse partielle de l'immuciline H à partir de **1**

- Q7-** De quel type est la transformation **10**→**11** . Proposer un mécanisme. Proposer une justification à la température étonnamment basse pour ce type de réaction, utilisée ici.
- Q8-** On admettra que dans la transformation de **11**→**12** , la fonction C=N du composé **11** (qui est une imine) se comporte comme une fonction carbonyle C=O. Proposer un réactif et des conditions opératoires, en deux étapes expérimentales, permettant d'obtenir **12** à partir de l'imine **11**. Suggérer une justification à la stéréosélectivité observée .

Tous les intermédiaires réactionnels intervenant dans le mécanisme de la transformation **13**→**14** , en présence du composé **19** , sont présentés dans l'**annexe** du sujet (dernière page), **à rendre avec la copie**.

- Q9-** Pour chaque étape présentée sur l'**annexe**, compléter les doublets non liants sur les intermédiaires, présenter les flèches courbes de mécanisme justifiant les transformations présentées, et pour chaque étape, au-dessus de la flèche, dans le cadre prévu, caractériser le type de la transformation (AN , A/B, E, SN, ...).
- Q10-** Le DMF est le solvant de cette transformation **13**→**14** . Justifier que ce solvant soit qualifié de solvant polaire aprotique. Justifier la nécessité d'un tel solvant pour cette réaction. Citer un solvant polaire protique. Citer un solvant apolaire aprotique.

Entre le composé **14** et l'immuciline H, le composé **16** ci-contre est isolé :

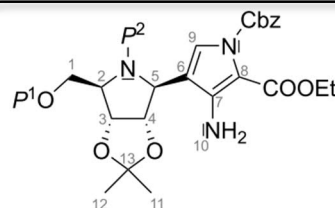
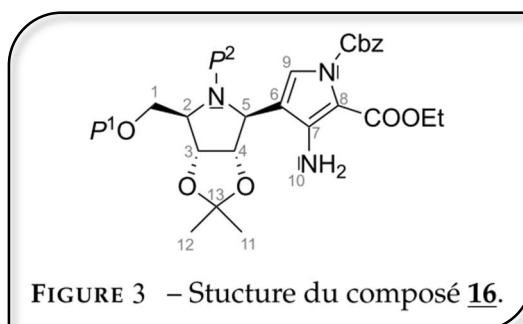


FIGURE 3 – Structure du composé **16**.

Pour vérifier sa structure, on a procédé à une analyse RMN et IR de ce composé. Les résultats partiels (**les signaux correspondant aux groupes P^1 , P^2 et Cbz ont été supprimés**) sont fournis page suivante. La **Figure 3** y est reproduite. Des tables spectroscopiques sont fournies en fin du sujet.

Q11- Montrer que les signatures spectroscopiques du composé **16** fournies dans les tableaux 1 et 2 sont compatibles avec la structure proposée figure 3. **En RMN, on se limitera aux signaux A, B, E, H et I, autres que des "multiplets" notés m.** Lorsque nécessaire, utiliser la numérotation des atomes donnée figure 3 pour indiquer les liaisons et protons concernés.



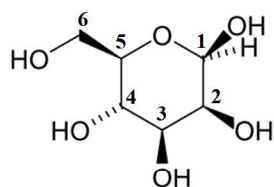
Signal	A	B	C	D	E	F	G	H	I
δ (ppm)	7,00	5,54	4,85	4,26	4,19	3,40	3,04	1,42	1,22
Intégration	1 H	2 H	2 H	2 H	2 H	1 H	1 H	6 H	3 H
Multiplicité	s	s large	m	m	q	m	m	s	t
Constante de couplage	–	–	–	–	7,1 Hz	–	–	–	7,1 Hz

TABEAU 1 – Spectre RMN du proton simplifié du composé **16** : les signaux correspondant aux groupes P^1 , P^2 et Cbz ont été retirés. Abréviations : s singulet, t triplet, q quadruplet, m multiplet.

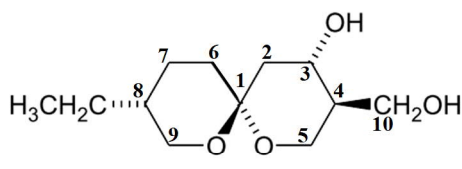
σ (cm ⁻¹)	3422	3374	3086–2867	1722	1478	1190	1022
Intensité	moyenne	moyenne	moyenne	forte	moyenne	faible	faible

TABEAU 2 – Spectre infrarouge simplifié du composé **16** : les signaux correspondant aux groupes P^1 , P^2 et Cbz ont été retirés.

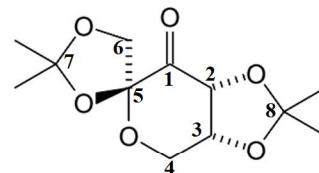
II – ACETALS ET HEMIACETALS



β -D-glucose



talaromycine B



Epoxone™

FIG. 1 – Structure de trois acétals ou hémiacétals

Q12- Dans le tableau ci-dessous que vous reproduirez sur votre copie, indiquer les numéros des carbones portant la fonction hémiacétal ou la fonction acétal.

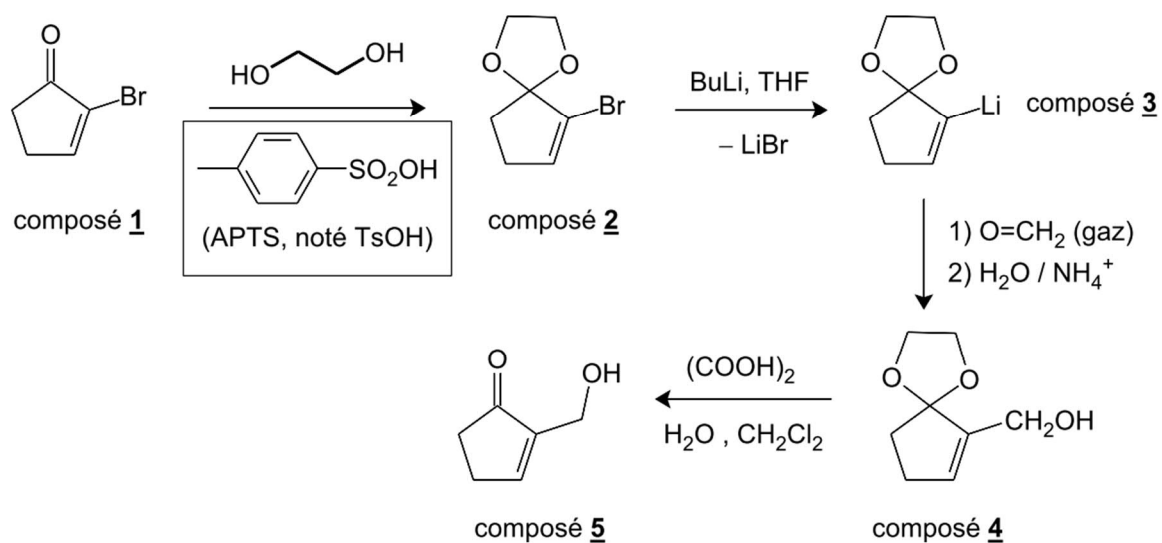
	β -D-Glucose	Talaromycine B	Epoxone™
N° des C portant la fonction ACETAL			
N° des C portant la fonction HEMIACETAL			

Q13- Donner (justifier) les configurations des carbones asymétriques suivants :

- C₁ du β -D-Glucose
- C₁ de la talaromycine B composé
- C₅ de l'époxone

Acétalisation en synthèse organique

On étudie la synthèse du composé 5 suivant, à partir du composé 1.



Le protocole précis et éprouvé de la première étape est le suivant :

Une solution de 22,0 g (0,137 mol) de 2-bromocyclopent-2-énone 1 fraîchement distillée, 21,8 g (0,351 mol) d'éthane-1,2-diol, 60 mg d'acide 4-méthylbenzènesulfonique monohydraté (APTS, encore noté TsOH) dans 1,5 L de benzène est portée à reflux pendant 64 heures. Le ballon est muni d'un appareillage de DEAN-STARK, d'un réfrigérant ascendant et d'une garde à chlorure de calcium anhydre.

Cette durée écoulée, la solution est refroidie à température ambiante, séchée sur carbonate de potassium et filtrée sur Celite (auxiliaire de filtration). Le solide est rincé par 150 mL de benzène. L'évaporation sous pression réduite du solvant conduit à une huile qui est distillée sous une pression de 0,7 mm de mercure pour conduire au composé 2 avec un rendement de 80%.

Q14- Préciser le rôle de l'appareil de Dean-Stark, en vous appuyant sur le bilan de la réaction support de la transformation.

Q15- Quel(s) est (sont) le(s) solide(s) filtré(s) sur célite ? Préciser quel est le rôle du lavage au benzène.

Q16- Préciser la masse obtenue du composé 2, compte tenu du rendement mentionné.

Données : $M(C) = 12,0 \text{ g.mol}^{-1}$ $M(H) = 1,0 \text{ g.mol}^{-1}$ $M(O) = 16,0 \text{ g.mol}^{-1}$ $M(Br) = 79,9 \text{ g.mol}^{-1}$

La solution est séchée sur carbonate de potassium anhydre, alors qu'on utilise plus couramment du sulfate de magnésium anhydre.

Données : $pK_A(H_2CO_3) : 6,2 \text{ et } 10,3$ $pK_A(Mg^{2+}/Mg(OH)^+) = 11,4$

Q17- Proposer le bilan de la réaction acide base du magnésium dans l'eau. Calculer le pH d'une solution à 1 mol.L^{-1} de sulfate de magnésium, puis le pH d'une solution à 1 mol.L^{-1} de carbonate de potassium.

Q18- Pour quelle raison a-t-on fait le choix du carbonate de potassium pour le séchage de la phase organique, dans cette synthèse ?

On procède à deux hydrolyses dans cette séquence : en étape 2) du passage de 3 à 4, puis lors du passage de 4 à 5.

Données : $NH_4^+/NH_3(aq) : pK_A = 9,2$ $H_2C_2O_4(aq) / HC_2O_4^- : pK_A = 1,3$

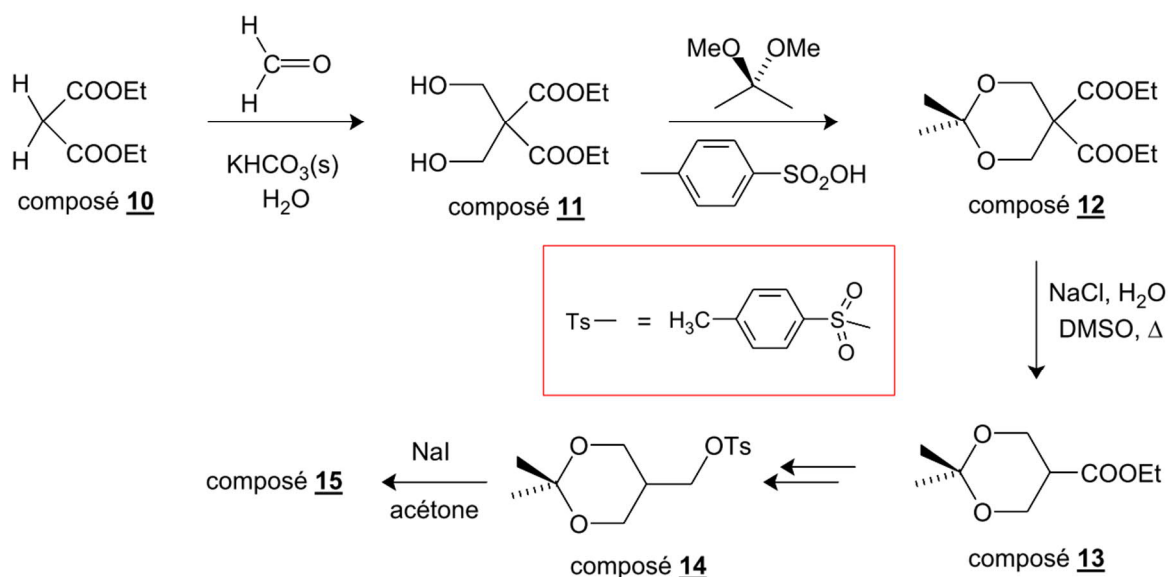
Q19- Pourquoi l'acétal survit-il dans le premier cas, et pas dans le second ? On attend des calculs du pH des solutions d'hydrolyse qui seront supposées à $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, pour étayer la réponse.

Q20- Proposer un mécanisme pour la transformation 3→4.

Q21- Quel était l'intérêt de la transformation de 1 en 2 dans cette séquence réactionnelle transformant 1 en 5 ?

Obtention par trans-acétalisation : talaromycine et époxone™

Lors de la synthèse de la talaromycine, IWATA et Coll. (1993) utilisent la séquence suivante pour préparer un intermédiaire de synthèse :



Q22- Le composé **10** présente pour un H situé en α des groupes ester une acidité de $\text{pK}_\text{A} = 13$. En étudiant la base conjuguée notée **B₁₀** du composé **10**, justifier cette acidité particulière.

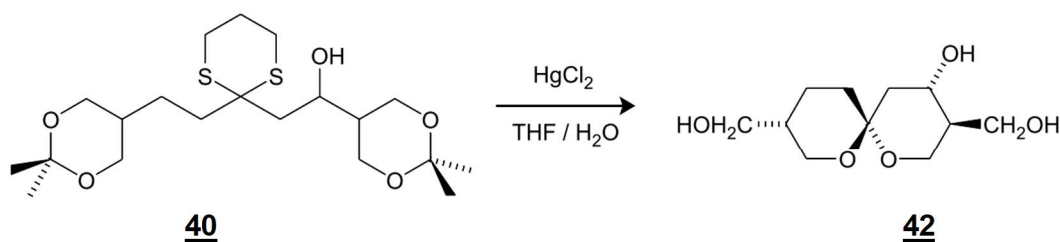
Q23- Etablir un axe de prédominance des espèces acido-basiques de **10** et de l'hydrogénocarbonate de potassium introduit dans l'étape de transformation de **10** en **11** (Voir données **Q16**). Calculer la constante de la réaction et conclure sur l'avancement de la réaction. Pourquoi le composé **11** est-il néanmoins obtenu avec un excellent rendement?

Q24- Proposer un mécanisme des transformations suivantes :

- **10** $\rightarrow$ **11**
- **11** $\rightarrow$ **12** (appelée étape de trans-acétalisation : justifier)
- **14** $\rightarrow$ **15** (et en déduire la structure du composé **15**)

Q25- Proposer une séquence réactionnelle multi-étapes, permettant d'obtenir **14** à partir de **13** (aucun mécanisme n'est demandé, mais les conditions expérimentales précises sont attendues).

Dans une autre synthèse de la talaromycine de S.L. Schreiber et T.J. Sommer (1983 et 1985), la dernière étape est la suivante :

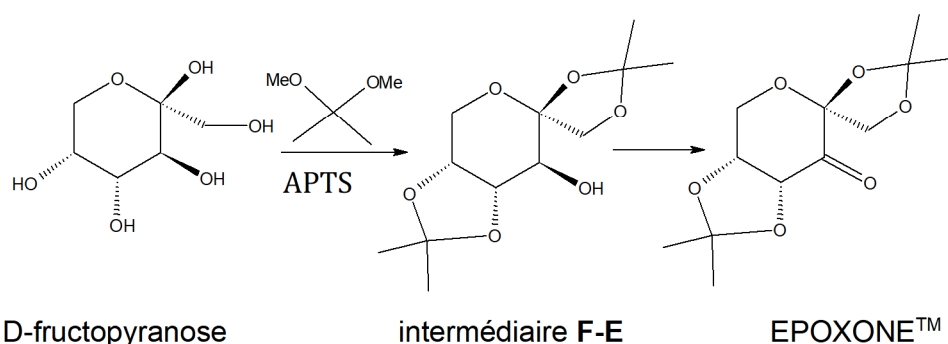


L'hydrolyse des thioacétals (où 2 atomes de soufre remplacent les 2 atomes d'oxygène) est plus difficile que celle des acétals. Hg_2Cl_2 est un catalyseur qui permet alors l'hydrolyse complète de **40**.

- Q26-** Le mercure est dans la 6^e période de la classification, 12^e colonne. Le gaz rare qui le précède est le xénon. Préciser la configuration électronique de l'ion Hg^{2+} , ainsi que son nombre d'électrons de valence. Préciser le numéro atomique du mercure (justifier). On ne rencontre qu'un seul autre état d'oxydation du mercure, au degré +I. Justifier.
- Q27-** Le plomb est dans la même période que le mercure, colonne 14. En déduire sa configuration, son nombre d'électrons de valence, et ses orbitales de valence (schématisation), ainsi que les nombres d'oxydation possibles pour le plomb. Les états +II et +IV sont les seuls rencontrés : justifier.
- Q28-** Donner la structure du composé **41** issu de l'hydrolyse totale des fonctions acétal et thioacétal du composé **40**. Interpréter brièvement (mécanisme complet non demandé) la formation de **42** qui s'en suit, en présence de l'ion Hg^{2+} .

Utilisation d'un acétal en catalyse : époxydation d'un alcène

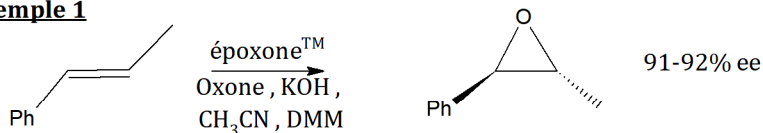
L'époxoneTM est un catalyseur de l'époxydation des alcènes. Il est donc fabriqué en quantités très importantes, en production industrielle. Le composé de départ est le β D-fructopyranose, forme cyclique du D-furanose, un sucre naturel :



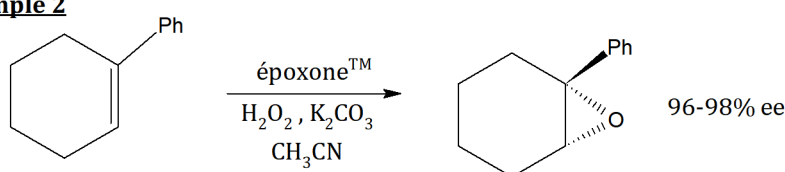
- Q29-** Quelle est la fonction hydrolysable du β D-fructopyranose ? Cette fonction s'est formée par réaction intramoléculaire, à partir du fructose sous sa forme non cyclique. Présenter la structure (stéréochimie incluse) de ce fructose.
- Q30-** Proposer une interprétation à la régiosélectivité de la di-acétalisation qui se produit pour former l'intermédiaire **F-E**.
- Q31-** De quelle nature est la dernière étape, produisant l'époxone à partir de l'intermédiaire **F-E**. Proposer des conditions expérimentales.

Cette époxoneTM est la première d'une longue liste de catalyseurs utilisés en synthèse d'époxydes, à partir d'alcènes. On obtient par exemple les résultats suivants, **à partir d'alcènes E** [Org. Synth. 2012] :

Exemple 1



Exemple 2



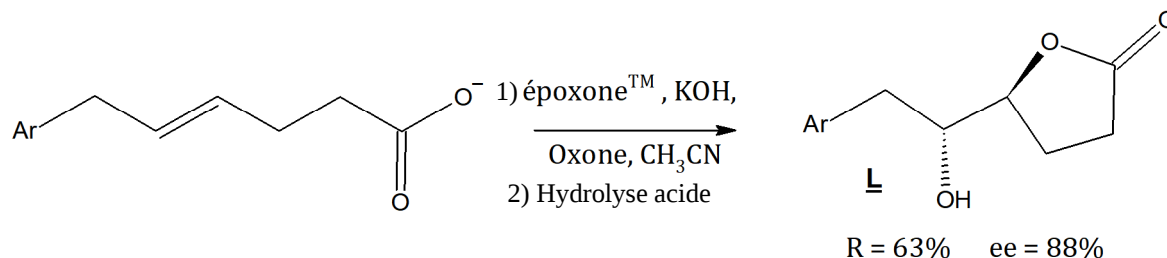
A partir d'alcènes Z, l'excès énantiomérique ee est proche de 0.

La mention % ee signifie le pourcentage d'excès énantiomérique. Il est défini par la fraction suivante, pour un mélange simple R / S :

$$ee = \frac{|[R] - [S]|}{[R] + [S]} = |\%R - \%S|$$

- Q32-** En déduire le résultat de l'époxydation, dans les mêmes conditions, du Z-1 phényl propène. Préciser, en justifiant, la caractéristique stéréochimique de ces époxydations, en présence d'époxone™, selon la stéréochimie de l'alcène.
- Q33-** On fait réagir, sur l'époxyde obtenu dans l'exemple 1, du bromure d'éthyl magnésium. Donner le produit final obtenu après hydrolyse acide, en justifiant (mécanisme)

Industriellement on fabrique la lactone **L** suivante selon le schéma réactionnel ci-dessous :



- Q34-** En déduire la structure de l'époxyde intermédiaire et le mécanisme qui suit, justifiant l'obtention de la lactone **L**.
- Q35-** Déterminer le % de **L** et de son stéréoisomère **L'**, simultanément obtenu. Sont-ils aisément séparables ? Pourquoi ?

On verse le produit **L**, dissous dans l'éther anhydre, dans une solution (dans l'éther anhydre) de bromure de méthyl magnésium, ce dernier étant en gros excès. On observe un dégagement gazeux au début de l'ajout de la solution de **L**, qui cesse ensuite. Après reflux pendant 30 minutes, puis refroidissement à 0°C, on procède à une hydrolyse acide douce, réalisée à 0°C, par une solution aqueuse glacée de chlorure d'ammonium. Lors de cette hydrolyse acide à froid, on observe à nouveau un dégagement gazeux. Après séparation des phases, séchage de la phase organique, puis évaporation de l'éther, on isole enfin un produit **X**.

- Q36-** Expliquer la nature des dégagements gazeux observés, en précisant les réactions chimiques qui les produisent. Donner la structure du produit **X** obtenu, sachant que son spectre IR présente une énorme bande large autour de 3500 cm⁻¹, et aucune raie notable autour de 1650 cm⁻¹.

Si l'hydrolyse acide est réalisée sans précautions (acide sulfurique à température ambiante, pas bain de glace), on n'obtient pas **X**, mais un produit **Y** qui ne présente, en IR, aucune bande large au-delà de 3000 cm⁻¹ mais 3 bandes fines autour de 1590 cm⁻¹.

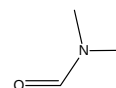
- Q37-** Interpréter cette différence, et proposer un mécanisme pour la transformation qui se produit lors de l'hydrolyse "classique", conduisant à **Y**. Justifier la relative facilité pour cette transformation.

DONNEES

Abréviations (Toutes ne sont pas utiles dans cet extrait de sujet)

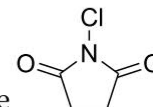
Δ	à reflux
<i>iPr</i>	groupement isopropyle
Ac-	acétyle, CH ₃ CO-
anh.	anhydre
APTS	acide paratoluènesulfonique
aq.	aqueux
Bn-	benzyle, Ph-CH ₂ -
Bz-	benzoyle, Ph-CHO-
Cbz-	carboxybenzyl-
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DMAP	4-diméthylaminopyridine

DMF N,N-diméthylformamide



Ms- mésyl ou méthylsulfonyl, CH₃-SO₂-

NCS N-chlorosuccinimide



Ph- Phényle, H₅C₆-

substœch. substœchiométrique

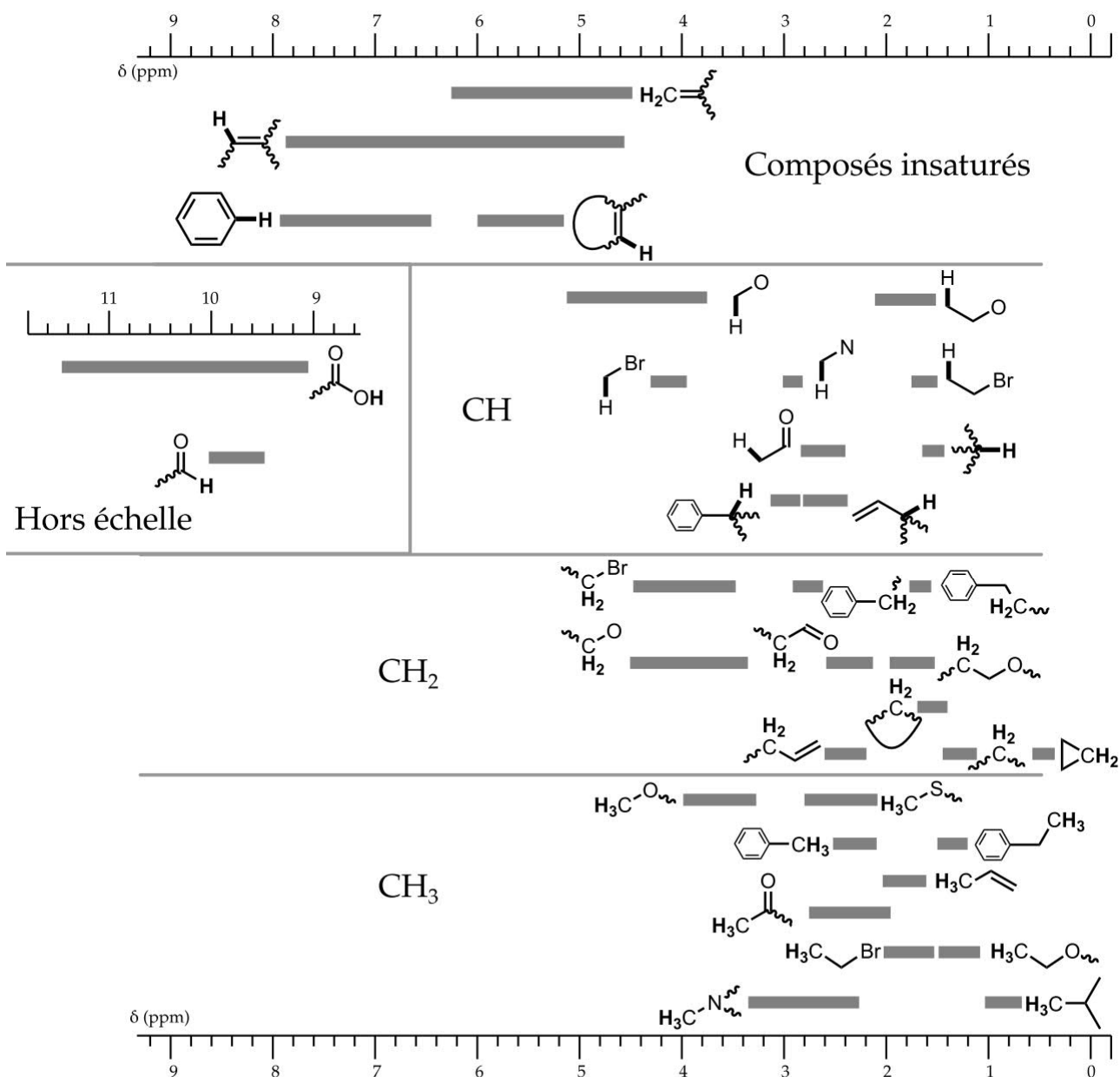
t.a. température ambiante
THF tétrahydrofurane

Données IR

Liaison	Groupe d'atomes caractéristique	Fonction ou famille	Nombre d'onde σ (cm ⁻¹)	Intensité
O-H (libre)	C-OH	Alcool	3580-3670	Forte
O-H (lié par liaison H)	C-OH	Alcool	3200-3400	Forte
O-H	COOH	Acide carboxylique	3200-3400	Forte
N-H	C-NH-	Amine, Amide	3100-3500	Moyenne
C-N	C $\equiv$ N	Nitrile	2220-2260	Moyenne
C-H	Cycle benzénique -C ₆ H ₅	Composés aromatiques	3030-3080	Moyenne
		Alcane	2810-3000	Forte
		Alcène	3000-3100	Moyenne
C=O	Carbonyle	Aldéhyde, Cétone	1650-1730	Forte
	Carbonyle	Acide	1680-1710	Forte
	CO-O-C	Ester	1700-1740	Forte
	CO-N	Amide	1650-1730	Forte
C=C		Alcène	1625-1680	Moyenne
C-O		Alcool, acide, ester	1050-1450	Forte
C-C		Alcane	1000-1250	Forte

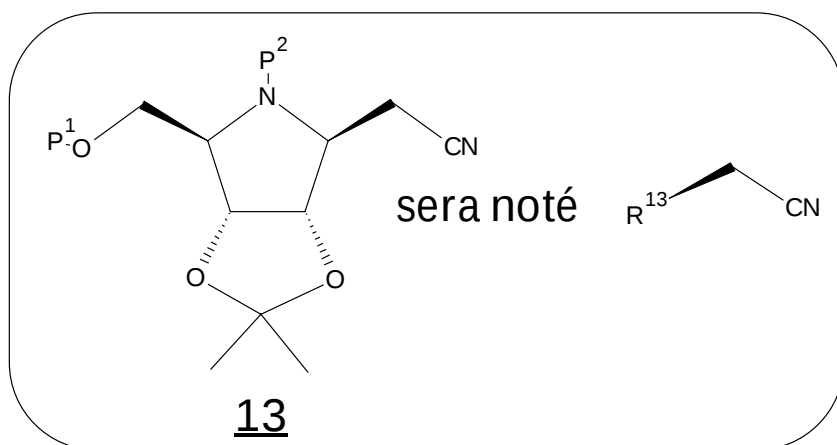
Bandes caractéristiques en spectroscopie infrarouge.

Données RMN



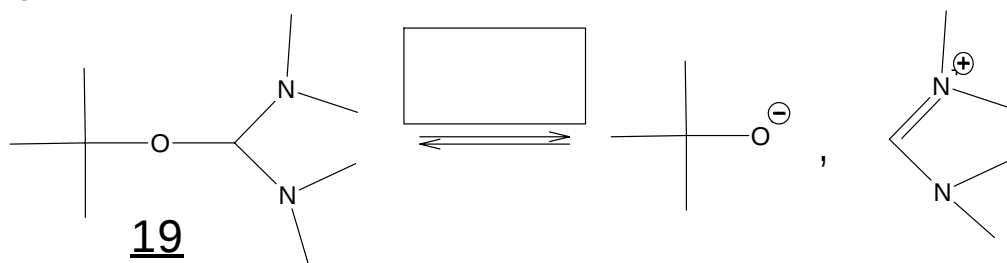
Déplacement chimique de quelques groupes caractéristiques en spectroscopie RMN du proton.

Annexe

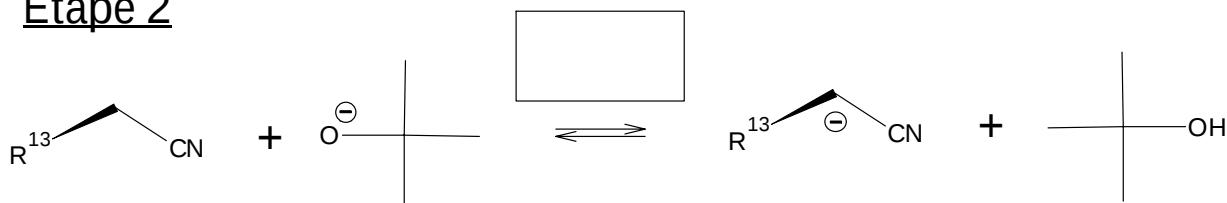


Etape 1

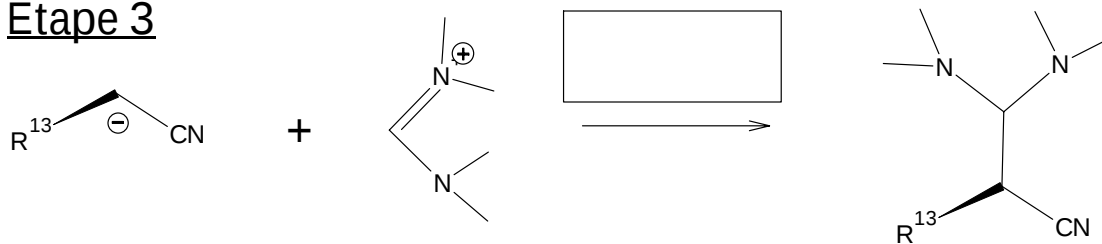
paire d'ions active



Etape 2



Etape 3



Etapes 4

