

# Corrigé de l'épreuve A de l'année 2012, Agrégation de Sciences Physiques, Option Chimie

Ce corrigé est proposé par Christelle Serba, je tiens à remercier Laure-Lise Chapellet pour son aide précieuse. Si vous voyez une erreur, envoyez un mail à [agregationchimie#free.fr](mailto:agregationchimie#free.fr) avec un @ à la place du #. J'essaierai de les corriger le plus vite possible.

Cette correction est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 3.0 non transposé.

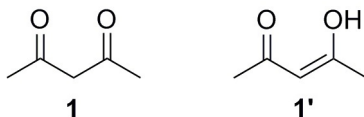
## Approches synthétiques de polycétides

### I. Réactivité en $\alpha$ de la fonction carbonyle

#### I.1. Mise en évidence

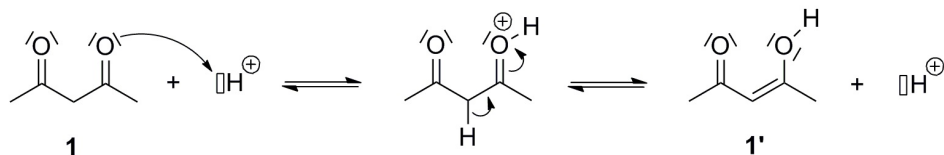
*Remarque :* Pour plus d'informations sur cette partie, consulter *J. Chem. Ed.* **2009**, 86, 1234 et *J. Chem. Ed.* **2002**, 79, 707.

##### I.1.a. La structure des composés **1** et **1'** est

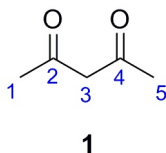


L'équilibre entre **1** et **1'** est appelé équilibre céto-énolique.

##### I.1.b. Un mécanisme possible pour passer de **1** à **1'** en milieu acide est

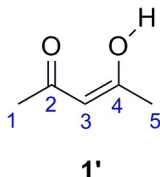


##### I.1.c. L'attribution des signaux du spectre RMN $^1\text{H}$ pour le composé **1** est



| $\delta$ (ppm) | Multiplicité | Intégration            | Attribution                      | Justifications                                           |
|----------------|--------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 3,61           | s            | 1,52                   | H <sub>3</sub>                   | Deux protons équivalents en $\alpha$ de deux carbonyles. |
| 2,25           | s            | 4,56 = 3 $\times$ 1,52 | H <sub>1</sub> et H <sub>5</sub> | Six protons équivalents en $\alpha$ d'un carbonyle.      |

L'attribution des signaux du spectre RMN  $^1\text{H}$  pour le composé **1'** est



| $\delta$ (ppm) | Multiplicité | Intégration | Attribution                      | Justifications                             |
|----------------|--------------|-------------|----------------------------------|--------------------------------------------|
| 11,5           | s            | 1           | OH                               | Un proton lié à l'oxygène d'un émol.       |
| 5,45           | s            | 1           | H <sub>3</sub>                   | Un proton éthylénique.                     |
| 2,27           | s            | 3           | H <sub>1</sub> et H <sub>5</sub> | Deux groupes de trois protons équivalents. |
| 2,24           | s            | 3           |                                  |                                            |

*Remarque* : Il est impossible d'attribuer précisément les signaux à 2,24 et 2,27 ppm car les déplacements chimiques sont beaucoup trop proches.

**I.1.d.** La constante d'équilibre  $K$  à la température  $T$  est définie par

$$K(T) = \left( \frac{[\mathbf{1'}]}{[\mathbf{1}]} \right) (T)$$

Les signaux décrits dans le tableau 1 ont été obtenus à 323 K. La molécule **1'** contient un proton H<sub>3</sub> qui intègre bien pour 1 alors que la molécule **1** contient deux protons H<sub>3</sub> qui intègrent pour 1,52. Ainsi, pour 1 mol de **1'** est présente 1,52/2 = 0,760 mol de **1**. Le volume considéré étant le même pour **1** et **1'** et avec  $n_i$  le nombre de moles du composé **i**, on a alors

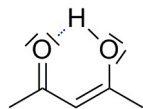
$$K(323 \text{ K}) = \left( \frac{n_{\mathbf{1'}}}{n_{\mathbf{1}}} \right) (323 \text{ K})$$

$$K(323 \text{ K}) = \frac{1}{0,760}$$

$$K(323 \text{ K}) = 1,32$$

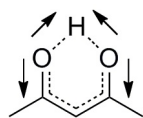
*Remarque* : La constante d'équilibre est donnée avec trois chiffres significatifs. En effet, la valeur de 1 pour l'intégration de H<sub>3</sub> dans **1'** est la référence de laquelle est déduite la valeur de 1,52 pour le signal de H<sub>3</sub> dans **1**.

**I.1.e.** L'équilibre est en légère faveur du composé **1'**. Ceci est dû à la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire qui stabilise ce composé.



**I.1.f.** Dans le cyclohexane deutéré  $C_6D_{12}$ , la valeur de la constante d'équilibre à 323 K augmenterait. En effet, le cyclohexane étant apolaire, il stabiliserait d'autant mieux le composé le moins polaire, c'est-à-dire **1'**.

*Remarque :* En effet, la forme énolique est moins polaire à cause de la liaison intramoléculaire qui impose une conformation où les moments dipolaires des liaisons C-O et O-H se compensent en partie.



C'est aussi pourquoi la forme énolique est également moins prompte à former des liaisons hydrogène intermoléculaires. Les solvants donneurs de liaisons hydrogène favorisent donc la forme cétonique.

**I.1.g.** Les données de l'énoncé permettent de déduire la constante d'équilibre  $K$  à différentes températures. Son évolution peut donc conduire à la valeur de l'enthalpie standard de réaction  $\Delta_r H^\circ$ .

$$\begin{aligned}\Delta_r G^\circ(T) &= \Delta_r H^\circ - T\Delta_r S^\circ \\ -RT \ln K(T) &= \Delta_r H^\circ - T\Delta_r S^\circ \\ \ln K(T) &= -\frac{\Delta_r H^\circ}{RT} + \frac{\Delta_r S^\circ}{R}\end{aligned}$$

Il suffit alors de déduire la valeur de  $K$  à différentes températures d'après les données des spectres RMN (comme calculée en I.1.d.), puis d'effectuer une régression linéaire  $\ln K(T) = f(1/T)$ , en supposant  $\Delta_r H^\circ$  et  $\Delta_r S^\circ$  indépendants de la température dans la gamme de températures considérée.

| Température (K) | Intégration du signal de $H_3$ de <b>1</b> | $K$  | $\ln K$ | $1/T$ ( $K^{-1}$ )   |
|-----------------|--------------------------------------------|------|---------|----------------------|
| 292             | 1,20                                       | 1,67 | 0,511   | $3,43 \cdot 10^{-3}$ |
| 323             | 1,52                                       | 1,32 | 0,274   | $3,10 \cdot 10^{-3}$ |
| 348             | 1,76                                       | 1,14 | 0,128   | $2,87 \cdot 10^{-3}$ |

La régression linéaire donne

$$\ln K(T) = 697 \times \frac{1}{T} - 1,88$$

avec pour coefficient de corrélation  $r = 0,9997$ . Ainsi

$$-\frac{\Delta_r H^\circ}{R} = 697 \text{ K}$$

$$\Delta_r H^\circ = -5,79 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

I.1.h. D'après la réponse à la question précédente

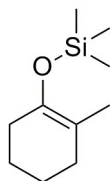
$$\frac{\Delta_r S^\circ}{R} = -1,88$$

$$\Delta_r S^\circ = -15,6 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$$

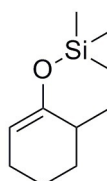
I.1.i. Le résultat du calcul *ab initio* indique un déplacement d'équilibre bien plus important vers le composé **1'** que dans le cas expérimental. Dans ce type de calcul, l'interaction avec le solvant n'est généralement pas prise en compte (le calcul se faisant alors en phase gaz). Or, les effets de solvants sont non négligeables. Dans le cas présent, le DMSO est un solvant très polaire qui solvate plus fortement le composé polaire **1** que l'énol **1'** moins polaire. Ainsi, pour passer de **1** à **1'**, les fortes interactions entre **1** et le DMSO doivent être rompues en premier entraînant un important coût enthalpique qui n'est pas compensé par les nouvelles interactions plus faibles entre le DMSO et **1'**. Expérimentalement, l'enthalpie de réaction est donc moins négative.

## I.2. Régiosélectivité

I.2.a. Le chlorotriméthylsilane en présence de triéthylamine permet de former un éther d'énol silylé. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 48 h. La réaction est donc placée sous contrôle thermodynamique. Le produit majoritaire est le produit le plus stable, c'est-à-dire l'éther d'énol silylé le plus substitué. La structure des composés **3** et **3'** est alors



**3**



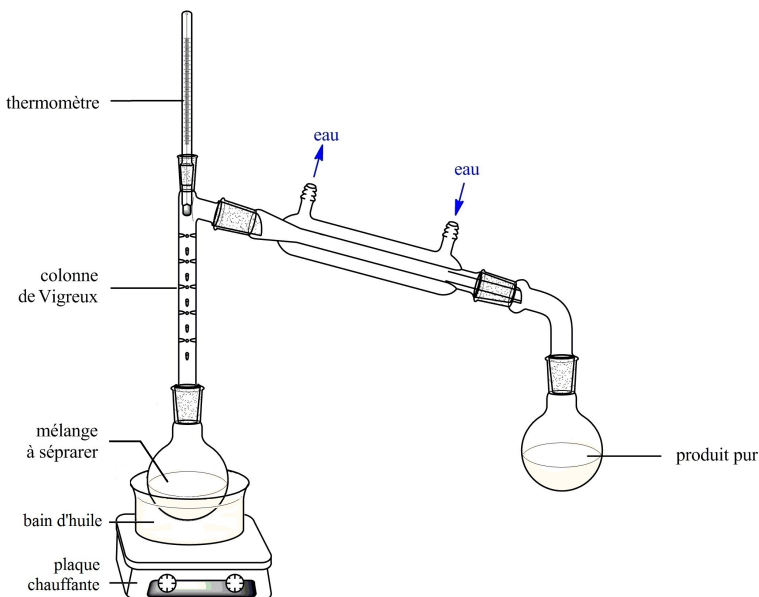
**3'**

I.2.b. L'utilisation d'un solvant anhydre est essentielle pour préserver le chlorotriméthylsilane très sensible à l'eau.

I.2.c. Le lavage à l'acide chlorhydrique permet de protoner l'excès de triéthylamine, la faisant ainsi passer en phase aqueuse. Il est nécessaire de procéder à froid et très rapidement afin d'éviter une hydrolyse du groupement  $-\text{OSiMe}_3$  formé.

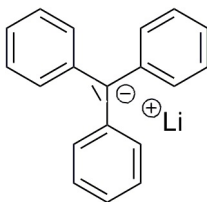
**I.2.d.** Le paramètre physique qui permet de séparer les composés **3** et **3'** est la température d'ébullition.

Lors d'une distillation le mélange est chauffé dans un ballon. La vapeur formée monte dans la colonne, puis est condensée grâce à un réfrigérant à eau. Le produit est ainsi isolé. La température d'ébullition du produit passant en tête de colonne est contrôlée par un thermomètre.



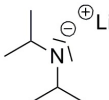
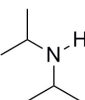
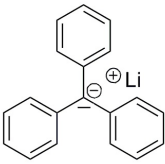
Lorsque les produits à séparer ont des températures d'ébullition éloignées, une simple colonne suffit. Lorsqu'elles sont proches, l'usage d'une colonne de Vigreux est préférable. En effet, l'intérieur de cette colonne est hérissé de pics. Lorsque la vapeur monte dans cette colonne, elle se condense sur ces pics. Puis, ce liquide est chauffé par les vapeurs ascendantes et de la vapeur se forme à nouveau avec une nouvelle composition enrichie en produit le plus volatile. Ainsi, le grand nombre de pics permet d'avoir un grand nombre de plateaux théoriques qui enrichit au fur et à mesure la vapeur en produit le plus volatile et permet une meilleure séparation.

**I.2.e.** La coloration rouge provient de la déprotonation du triphénylméthane. L'anion correspondant présente en effet une délocalisation importante expliquant son absorption dans le visible.



*Remarque* : l'ion trityle n'est pas plan pour des raisons stériques. La délocalisation ne se fait donc pas simultanément sur les trois cycles, mais sur un seul.

**I.2.f.** Avant addition du chlorotriméthylsilane, la composition du mélange est la suivante, en notant  $n$  la quantité de matière de triphénylméthane ( $n < 0,10$  mol),

|                           |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |                           |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| composé                   |  |  |  | $\text{CH}_4 \text{ (g)}$ |
| quantité de matière (mol) | $0,10 - n$                                                                        | $n$                                                                               | $n$                                                                               | $0,10$                    |

*Remarque* : Le  $\text{pK}_A$  du méthyllithium est d'environ 50, celui de la diisopropylamine est de 36 et enfin, celui du triphénylméthane est de 33. Le méthane étant sous forme de gaz, il peut s'échapper du mélange réactionnel. Le triphénylméthane sert ici d'indicateur coloré de fin de réaction. En effet, la solution devient incolore lorsque toute la 2-méthylcyclohexanone a été déprotonée.

**I.2.g.** La réaction se déroule à basse température ( $0^\circ\text{C}$ ) en un temps court (1 heure), c'est-à-dire sous contrôle cinétique. Le diisopropylamidure de lithium (LDA) est une base encombrée qui arrache le proton le plus accessible. De plus, la probabilité d'arracher un proton en position 6 est plus grande qu'en position 2 puisque deux protons sont présents au lieu d'un. Le produit cinétique  $3'$  (éther d'énol le moins substitué) est donc obtenu majoritairement.

### I.3. Étude orbitale de l'ion énolate

**I.3.a.** Le déterminant séculaire  $\Delta$  relatif à l'ion énolate est

$$\Delta = \begin{vmatrix} \alpha - E & \beta & 0 \\ \beta & \alpha - E & \beta_{\text{C-O}} \\ 0 & \beta_{\text{C-O}} & \alpha_{\text{O}} - E \end{vmatrix}$$

Or, l'énoncé donne  $\alpha_{\text{O}} = \alpha + 0,97\beta$  et  $\beta_{\text{C-O}} = 1,06\beta$

$$\Delta = \begin{vmatrix} \alpha - E & \beta & 0 \\ \beta & \alpha - E & 1,06\beta \\ 0 & 1,06\beta & \alpha + 0,97\beta - E \end{vmatrix}$$

En posant  $x = \frac{\alpha - E}{\beta}$ , il vient finalement

$$\Delta = \begin{vmatrix} x & 1 & 0 \\ 1 & x & 1,06 \\ 0 & 1,06 & x + 0,97 \end{vmatrix}$$

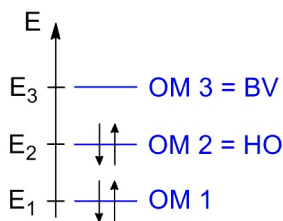
**I.3.b.** La relation  $x = \frac{\alpha - E}{\beta}$  s'écrit également  $E = \alpha - \beta x$ . Ainsi, d'après les valeurs de  $x$  données par l'énoncé, les énergies des OM sont

$$E_1 = \alpha + 1,84 \beta$$

$$E_2 = \alpha + 0,41 \beta$$

$$E_3 = \alpha - 1,28 \beta$$

L'ion énolate possédant 4 électrons  $\pi$ , l'orbitale la plus basse vacante (BV) est l'OM 3 et l'orbitale la plus haute occupée (HO) est l'OM 2.



**I.3.c.** À partir du déterminant séculaire et de la normalisation des OM, on déduit le système d'équations

$$x_2 c_{12} + c_{22} = 0 \quad (1)$$

$$c_{12} + x_2 c_{22} + 1,06 c_{32} = 0 \quad (2)$$

$$1,06 c_{22} + (x_2 + 0,97) c_{32} = 0 \quad (3)$$

$$c_{12}^2 + c_{22}^2 + c_{32}^2 = 1 \quad (4)$$

avec  $c_{12}$ , le coefficient de l'OA i dans l'OM 2. Les équations (1), (3) et (4) sont suffisantes pour résoudre ce système et donnent

$$c_{12} = -\frac{c_{22}}{x_2}$$

$$c_{32} = -\frac{1,06 c_{22}}{x_2 + 0,97}$$

$$\left(-\frac{c_{22}}{x_2}\right)^2 + c_{22}^2 + \left(-\frac{1,06 c_{22}}{x_2 + 0,97}\right)^2 = 1$$

Et ainsi

$$c_{12} = 0,75$$

$$c_{22} = 0,31$$

$$c_{32} = -0,58$$

L'OM 2 s'écrit donc sur la base des OA de la manière suivante

$$\text{OM}_2 = 0,75 \chi_1 + 0,31 \chi_2 - 0,58 \chi_3$$

*Remarque* : Il est possible de vérifier la cohérence du résultat en constatant qu'il y a bien un seul noeud.

**I.3.d.** En supposant la réaction sous contrôle cinétique et frontalier, la réaction avec un électrophile tel  $\text{CH}_3\text{Br}$  aurait lieu avec la HO (l'OM 2) sur l'atome portant le coefficient le plus grand en valeur absolue, c'est-à-dire l'atome de carbone 1. On obtient alors le produit de C-alkylation.

**I.3.e.** En appliquant la formule donnée par l'énoncé, on détermine la charge partielles des atomes 1 et 3.

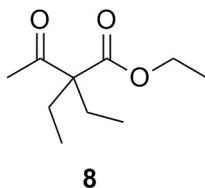
$$\begin{aligned} q_1 &= 1 - 2 \times c_{11}^2 - 2 \times c_{12}^2 \\ q_1 &= 1 - 2 \times 0,33^2 - 2 \times 0,75^2 \\ q_1 &= -0,34 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} q_3 &= 1 - 2 \times c_{31}^2 - 2 \times c_{32}^2 \\ q_3 &= 1 - 2 \times 0,73^2 - 2 \times 0,58^2 \\ q_3 &= -0,74 \end{aligned}$$

**I.3.f.** En supposant la réaction sous contrôle de charge, la réaction avec  $\text{CH}_3\text{Br}$  aurait lieu sur l'atome portant la charge la plus élevée en valeur absolue, c'est-à-dire l'atome d'oxygène 3. On obtient alors le produit de O-alkylation.

## I.4. Étude de la réaction d'alkylation

**I.4.a.** D'après la formule brute  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ , le composé **8** résulte d'une dialkylation et a pour structure



**I.4.b.** Le  $\text{pK}_\text{A}$  du couple acido-basique associé au composé **4** est de l'ordre de 11. Pour former **4**, une possibilité est alors d'utiliser un équivalent de  $\text{NaH}$  ( $\text{pK}_\text{A} = 35$ ) dans du tétrahydrofurane sous atmosphère inerte.



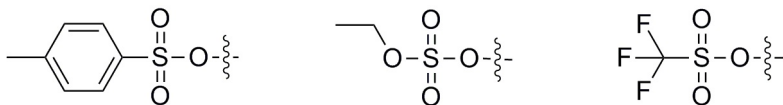
*Remarque :* Le composé **4** étant un énolate de sodium, il est nécessaire que la base utilisée contienne cet atome de sodium. Il est également possible d'utiliser de l'éthanolate de sodium ( $pK_A = 16$ ) dans de l'éthanol sous atmosphère inerte. L'utilisation de méthanoate de sodium ou de soude pourrait entraîner respectivement une transestérification ou une saponification.

**I.4.c.** Lorsque la réaction a lieu dans un solvant très polaire aprotique (diméthylformamide), le composé **6** est majoritaire. En effet, le solvant est très dissociant et sépare l'oxygène du sodium le rendant ainsi plus libre d'attaquer l'électrophile.

Lorsque la réaction a lieu dans un solvant polaire protique (*t*BuOH) ou dans un solvant faiblement polaire aprotique (diéthyl éther), le composé **7** est favorisé. En effet, l'éther diéthylique est un solvant non dissociant et le *tert*-butanol crée des liaisons hydrogène avec l'oxygène. Dans ces deux cas, l'oxygène est pris dans des interactions qui l'empêchent d'attaquer l'électrophile.

**I.4.d.** En ce qui concerne les nucléofuges soufrés, ils n'induisent aucune sélectivité ( $\log k_7/k_6 \simeq 1$ ). Ces nucléofuges ont tous le même groupement chimique  $-\text{OSO}_2-$  et présentent donc tous la même sélectivité, dans ce cas-ci la même absence de sélectivité face à la O- et C-alkylations.

Cependant, la vitesse globale de la réaction augmente nettement en passant de  $\text{TsO}^-$ ,  $\text{EtSO}_4^-$  à  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ , c'est-à-dire en passant du moins bon groupement partant au meilleur. En effet, le nucléofuge  $\text{R}-\text{SO}_3^-$  sera d'autant meilleur qu'il est stabilisé, c'est-à-dire que le groupement R est attracteur. En classant les groupements R par ordre croissant d'attractivité, on a  $\text{Ts}^- < \text{EtO}^- < \text{CF}_3^-$ , ce qui correspond bien à l'évolution croissante de la vitesse globale de réaction.



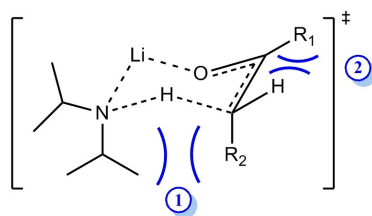
**I.4.e.** La vitesse globale de la réaction ainsi que la sélectivité envers **7** augmente en passant de  $\text{TsO}^-$ ,  $\text{Br}^-$  à  $\text{I}^-$ .

La vitesse globale de la réaction augmente avec le caractère nucléofuge. En classant par ordre croissant de polarisabilité et donc de nucléofugacité, on a  $\text{TsO}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$ , ce qui correspond bien à l'évolution croissante de la vitesse globale de réaction.

La sélectivité envers le produit **7** (C-alkylation) augmente avec le caractère mou du nucléofuge selon la théorie HSAB. En effet, plus le caractère mou du nucléofuge augmente, plus le caractère mou du carbone adjacent augmente facilitant ainsi la C-alkylation. En classant par ordre croissant de caractère mou, on a  $\text{TsO}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$ , ce qui correspond bien à l'évolution croissante de la sélectivité envers le composé **7**.

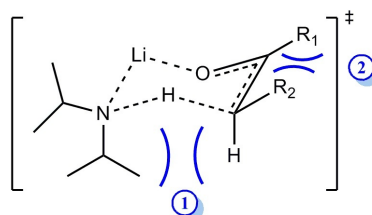
## I.5. Stéréosélectivité

**I.5.a.** L'état de transition permettant d'expliquer la formation de **Z10** est



interactions déstabilisantes  
représentées en bleu

L'état de transition permettant d'expliquer la formation de **E10** est



interactions déstabilisantes  
représentées en bleu

*Remarque* : Il s'agit du modèle d'Ireland.

**I.5.b.** Dans les cas **a** et **b**, le groupement  $R_1$  est composé d'un oxygène divalent, donc peu encombrant. L'interaction de type 2 représentée à la question précédente I.5.a est donc négligeable par rapport à celle de type 1. Cette dernière est minimisée dans l'état de transition menant à **E10** où le groupement isopropyle est en interaction avec un proton, et non avec le groupement  $R_2$ . Le produit **E10** est obtenu.

Dans le cas **c**, le groupement  $R_1$  est composé d'un azote trivalent, donc encombrant. L'interaction de type 1 représentée à la question précédente I.5.a est donc négligeable par rapport à celle de type 2. Cette dernière est minimisée dans l'état de transition menant à **Z10** où le groupement  $R_1$  est en interaction avec un proton, et non avec le groupement  $R_2$ . Le produit **Z10** est obtenu.

**I.5.c.** Le HMPA chélate le cation  $Li^+$  et empêche la formation d'un état de transition cyclique. Il se forme donc l'énolate le moins encombré avec les groupements  $R_1$  et  $R_2$  en *trans*, c'est-à-dire le composé **Z10**.

## II. Réactions des énols et énolates

### II.1. Les énolates de bore

#### II.1.a. La structure des intermédiaires **11** et **11'** est

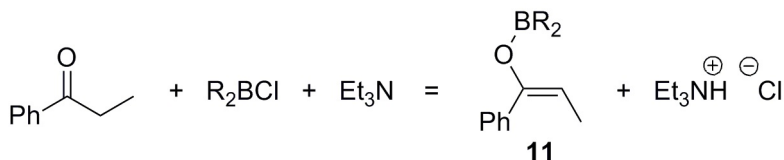


En effet, les groupements cyclohexyles étant très encombrants, l'interaction entre ces groupements et le méthyle est plus déstabilisante que celle entre le phényle et le méthyle. L'énolate *E* est attendu majoritairement, ce qui correspond au composé **11** d'après l'énoncé.

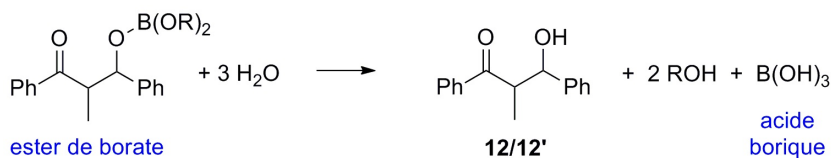
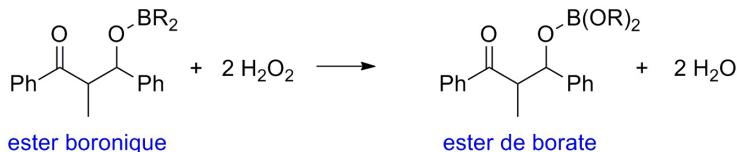
Le groupement BBN étant peu encombrant, l'interaction entre ce groupement et le méthyle est négligeable par rapport à celle entre le phényle et le méthyle. L'énolate *Z* est attendu majoritairement, ce qui correspond au composé **11'**.

*Remarque* : La détermination des composés **11** et **11'** peut être ambiguë car l'énoncé indique que l'on forme ces intermédiaires après ajout du benzaldéhyde. Cependant, la question II.1.d confirme bien que ces composés sont les intermédiaires réactionnels obtenus avant réaction avec le benzaldéhyde.

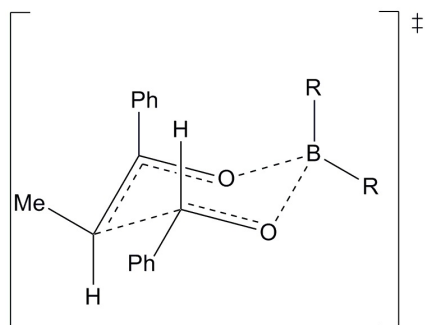
#### II.1.b. L'équation de réaction menant au composé **11** dans les conditions A est



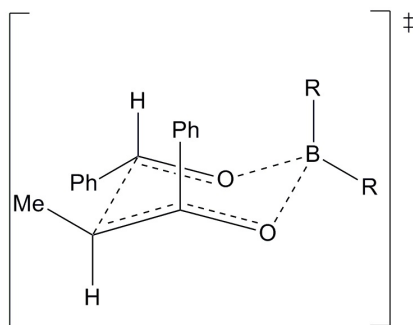
#### II.1.c. L'ajout de $\text{H}_2\text{O}_2$ permet de former un ester de borate qui est ensuite facilement hydrolysé pour donner l'alcool souhaité.



II.1.d. La structure des états de transition menant de **11** à **12** est

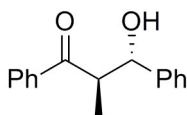


①

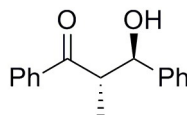


②

Le produit **12** est alors composé de deux énantiomères résultant des deux états de transition possibles.



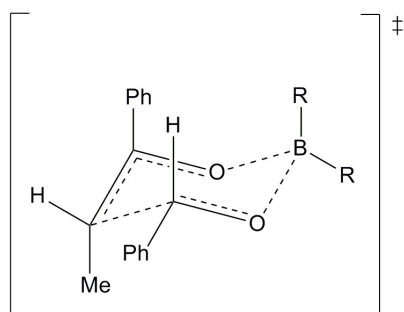
énantiomère provenant  
de l'état de transition 1



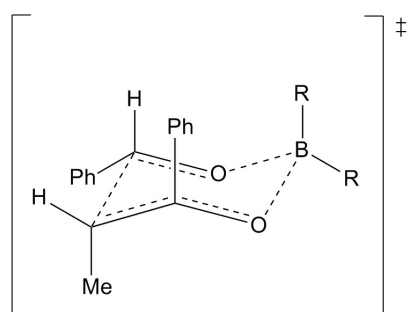
énantiomère provenant  
de l'état de transition 2

*Remarque :* On obtient un mélange racémique car aucune information chirale n'est apportée au mélange réactionnel.

II.1.e. La structure des états de transition menant de **11'** à **12'** est

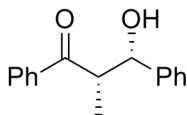


①

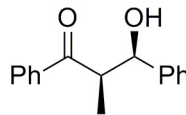


②

Le produit **12'** est alors composé de deux énantiomères résultant des deux états de transition possibles.



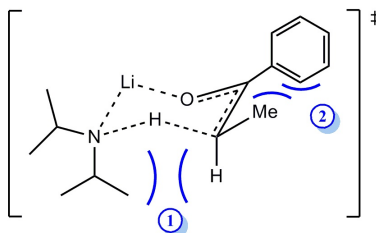
énantiomère provenant  
de l'état de transition 1



énantiomère provenant  
de l'état de transition 2

*Remarque :* Comme précédemment, on obtient un mélange racémique car aucune information chirale n'est apportée au mélange réactionnel.

**II.1.f.** En présence de LDA, la structure de l'état de transition menant à l'énolate lithié est



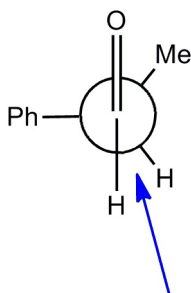
Le groupement phényle étant plan, il est peu encombrant. L'interaction de type 1 est donc celle à minimiser, ce qui s'effectue en plaçant le proton en interaction avec le groupement isopropyle. L'énolate *E* est alors formé et le composé **12** est majoritaire.

La sélectivité est nettement moins importante car la longueur de la liaison O-Li (190 pm) est plus longue que celle de O-B (140 pm). L'état de transition est donc plus large, les interactions déstabilisantes sont moins importantes et la sélectivité diminue.

*Remarque :* Les valeurs des longueurs de liaison de O-Li et O-B sont données à la deuxième page de l'énoncé. Leur présence même est un indice pour répondre à cette question.

**II.1.g.** Le modèle d'attaque d'un nucléophile sur le (*R*)-2-phénylpropanal est le modèle de Felkin-Anh décrit ci-dessous.

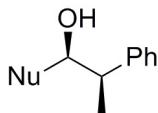
**Important :** Il semblerait que l'énoncé soit erroné. D'après les composés **13** et **14**, c'est le (*R*)-2-phénylpropanal qui est utilisé et non le (*S*)-2-phénylpropanal.



Nucléophile = Nu

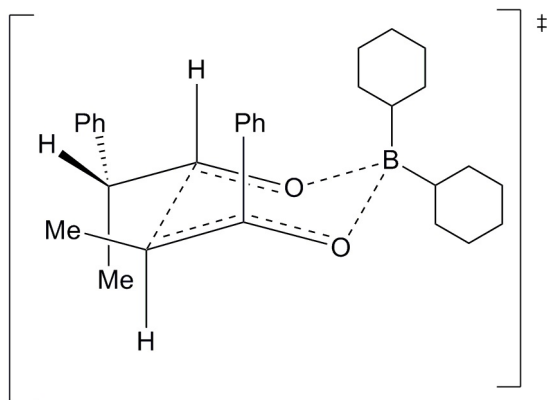
Le groupement le plus volumineux (ici, le phényle) est placé perpendiculairement au carbonyle. Le nucléophile attaque selon l'angle de Bürgi-Dunitz, c'est-à-dire environ  $107^\circ$ , dans la conformation où le groupement le moins volumineux est sur sa trajectoire.

Le produit majoritaire est donc



*Remarque* : Initialement, l'angle de Bürgi-Dunitz a été décrit à  $105 \pm 5^\circ$  (*Tetrahedron* **1974**, 30, 1563–1572). De plus récentes estimations donnent une valeur d'environ  $107^\circ$ .

**II.1.h.** La formation majoritaire du produit **13** peut être expliquée par l'état de transition

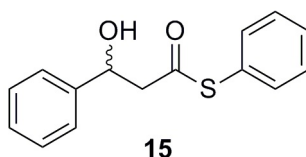


*Remarque* : Dans cet état de transition, les interactions de type gauche entre les méthyles sont évitées et le plus gros groupement, le phényle, est à l'extérieur de l'état de transition chaise. Pour plus d'informations sur cette question, consulter *Tetrahedron* **1992**, 4439. On obtient bien le produit de type Felkin-Anh. Avec l'énolate Z, on aurait obtenu le produit anti-Felkin-Anh pour les mêmes raisons de gêne stérique.

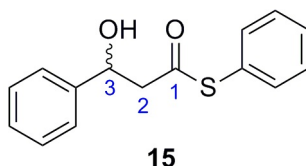
## II.2. Réactions des thioesters

*Remarque* : Pour plus d'informations sur cette partie, consulter *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1032 ; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7284 ; *Synthesis* **2007**, 478 et *Org. Lett.* **2006**, 8, 1503.

II.2.a. La structure du composé **15** est



II.2.b. La présence d'un centre asymétrique en C-3 induit la non-équivalence des deux protons en C-2, notés H<sub>2a</sub> et H<sub>2b</sub>. L'attribution des signaux du spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **15** est alors



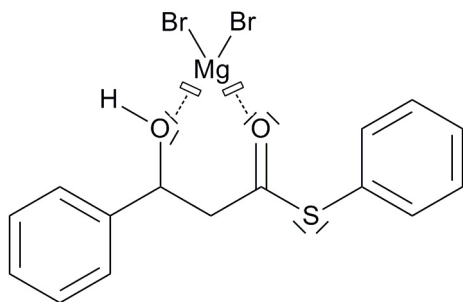
| $\delta$ (ppm) | Multiplicité | Constante(s) de couplage (Hz) | Intégration | Attribution     | Justifications                                                                                                                              |
|----------------|--------------|-------------------------------|-------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,21           | td           | 3,3 et 8,8                    | 1           | H <sub>3</sub>  | Un proton en $\alpha$ d'un hydroxyle et d'un phényle couplant avec trois protons non équivalents, O-H, H <sub>2a</sub> et H <sub>2b</sub> . |
| 3,12           | dd           | 8,8 et 16,0                   | 1           | H <sub>2a</sub> | Un proton en $\alpha$ d'un carbonyle couplant avec deux protons non équivalents, H <sub>2b</sub> et H <sub>3</sub> .                        |
| 3,03           | dd           | 3,3 et 16,0                   | 1           | H <sub>2b</sub> | Un proton en $\alpha$ d'un carbonyle couplant avec deux protons non équivalents, H <sub>2a</sub> et H <sub>3</sub> .                        |
| 2,97           | d            | 3,3                           | 1           | OH              | Un proton d'un hydroxyle couplant avec un seul proton, H <sub>3</sub> .                                                                     |

*Remarque :* La constante de couplage entre H<sub>3</sub> et le proton de l'hydroxyle et entre H<sub>3</sub> et l'un des protons H<sub>2</sub> se trouve être la même par coïncidence, 3,3 Hz. Le signal de H<sub>3</sub> apparaît donc comme un td sur le spectre RMN, bien qu'on aurait pu s'attendre à un ddd.

II.2.c. Les électrons libres du soufre sont dans des orbitales 3p et non 2p, comme pour l'oxygène. Les orbitales 3p étant beaucoup plus diffuses que les orbitales 2p, le recouvrement entre la 3p du soufre et la 2p du carbone sera moins bon que celui entre la 2p de l'oxygène et la 2p du carbone dans le cas d'un ester. La délocalisation étant moins importante, le carbone central d'une fonction thioester est donc plus électrophile et l'hydrogène en  $\alpha$  est plus acide.

Le  $pK_A$  de l'hydrogène en  $\alpha$  d'une fonction thioester est donc plus petit que pour une fonction ester.

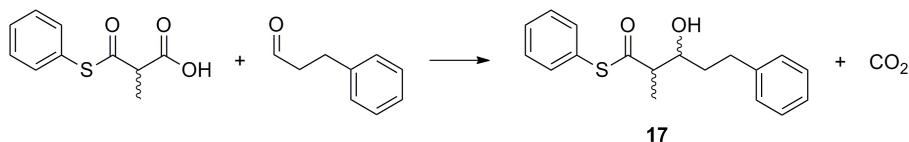
- II.2.d.** Le rendement de la réaction correspond au nombre d'équivalent de  $MgBr_2 \cdot Et_2O$  introduit. Ce dernier doit donc être utilisé en quantité stoechiométrique au cours de la réaction. En effet, cet acide de Lewis devrait servir de catalyseur. Il active le carbonyle du thioester et de l'aldéhyde en vue respectivement d'une déprotonation et d'une addition. Il devrait être régénéré. Cependant, il forme un adduit cyclique à 6 centres très stable avec le produit de la réaction,



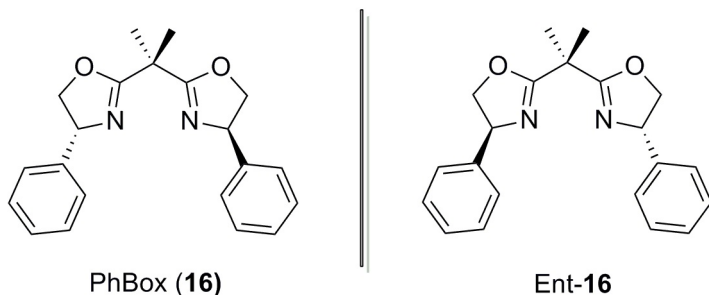
$MgBr_2$  reste donc fixé au produit et ne peut plus continuer à activer les réactifs. Une quantité stoechiométrique de bromure de magnésium est donc nécessaire.

- II.2.e.** Le benzaldéhyde n'est pas énoisable contrairement au cyclohexane carboxaldéhyde. Ainsi, il est possible qu'une partie de l'aldéhyde introduit dans le milieu réagisse sur lui-même faisant ainsi diminuer le rendement de l'aldolisation croisée.

- II.2.f.** L'équation de réaction conduisant à **17** est



- II.2.g.** Le groupe de symétrie de **16** est  $C_2$ . Il s'agit d'un composé chiral car il est non superposable à son image dans un miroir comme on peut le constater ci-dessous.





**II.2.h.** Les quatre diastéréoisomères possibles sont obtenus avec un rendement global de 89 %. Les produits *syn* sont majoritaires avec un ratio de 11/1. Considérant les deux énantiomères *syn*, l'excès énantiomérique est de 93 %, ce qui implique un ratio de 96,5/3,5. Le carbone C-3 du produit majoritaire possédant un carbone de configuration *R*, on peut alors en déduire les structures et les rendements de chaque diastéréoisomère.

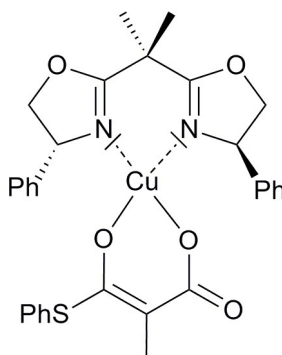
|                                                                |                                    |                                    |                                                      |  |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------|--|
|                                                                |                                    |                                    |                                                      |  |
| rendement global                                               | 89 %                               |                                    |                                                      |  |
| rendement des diastéréoisomères <i>syn/anti</i> (rapport 11:1) | 82 %<br>$0,89 \times 11/12 = 0,82$ |                                    | 7 %<br>$0,89 \times 1/12 = 0,074$                    |  |
| rendement des énantiomères majoritaires (rapport 96,5:3,5)     | 79 %<br>$0,82 \times 0,965 = 0,79$ | 3 %<br>$0,82 \times 0,035 = 0,029$ | Pas assez d'information fournie pour aller plus loin |  |

La quantité de matière introduite en réactif étant de 1,2 mmol, on en déduit les quantités de matière en produit ainsi que les masses obtenues.

|                            |           |            |            |  |
|----------------------------|-----------|------------|------------|--|
|                            |           |            |            |  |
| quantité de matière isolée | 0,94 mmol | 0,034 mmol | 0,089 mmol |  |
| masse isolée               | 0,28 g    | 10 mg      | 27 mg      |  |

**II.2.i.** Le ligand PhBox se lie au métal par les doublets libres de ses deux atomes d'azote. Il est donc bidentate et de type  $L_2$  dans le formalisme de Green.

**II.2.j.** Une structure possible pour l'intermédiaire réactionnel présent en solution avant ajout de l'aldéhyde est

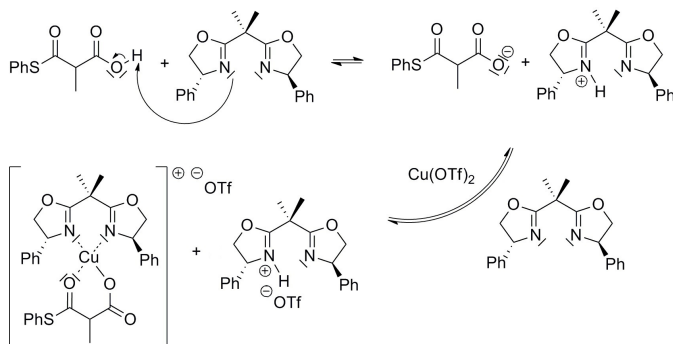


Il résulte de la complexation entre l'acide, le cuivre et le ligand PhBox ainsi que de la double déprotonation par ce dernier (c'est pourquoi le ligand a

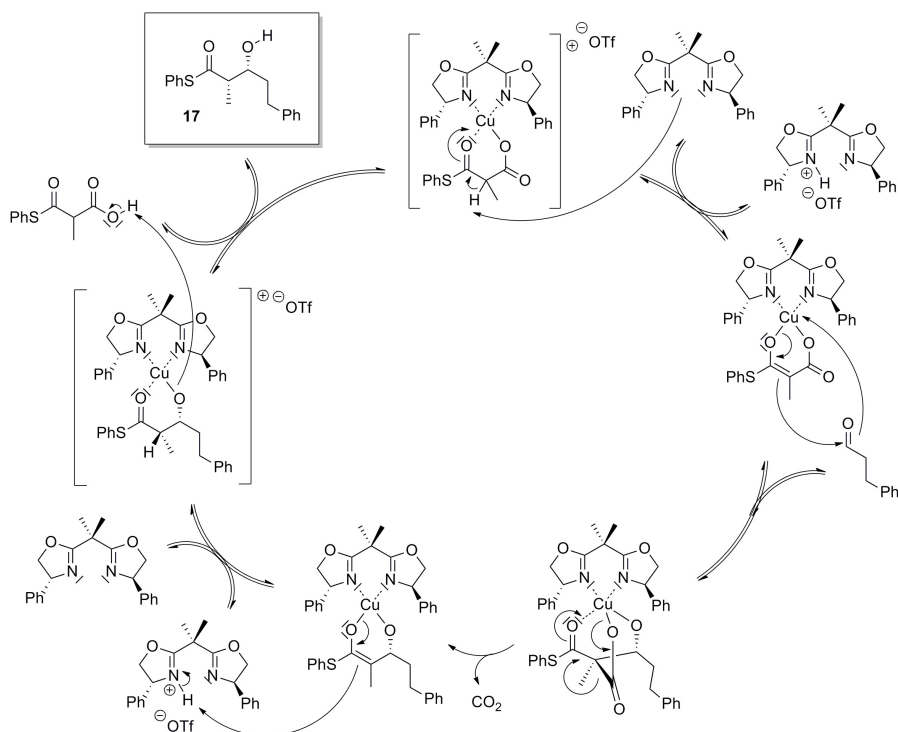
été ajouté en léger excès par rapport au cuivre). L'énol ainsi formé est prêt à attaquer l'aldéhyde.

## II.2.k. Un mécanisme possible pour la réaction conduisant à 17 est

### Initiation du cycle catalytique



### Cycle catalytique

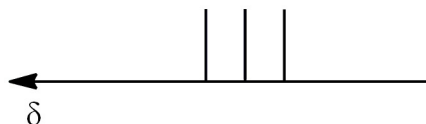


II.2.l. Le réactif de départ est l'acide 2-deutéro-2-méthyl-3-oxo-3-(phénylthio)-propanoïque enrichi à 99% et la réaction est stoppée par du DCl. Or, le produit n'est enrichi qu'à 14% ce qui implique une séquence déprotonation/protonation au cours de la réaction.

Il est peu probable que cette séquence ait lieu avant la séquence aldolisation/décarboxylation car le produit de départ est récupéré après réaction avec un enrichissement de 63% (proche du réactif au départ et très éloigné du produit). Il est également improbable qu'elle ait lieu après la séquence aldolisation-décarboxylation car cela impliquerait une perte de configuration du carbone en position 2. Or, un diastéréoisomère est obtenu majoritairement, de configuration *S* en C-2. La seule possibilité est donc que la séquence déprotonation/protonation ait lieu au cours de la réaction d'aldolisation/décarboxylation. Si la décarboxylation a lieu avant l'aldolisation, le produit devrait garder un enrichissement proche du réactif de départ. En effet, la décarboxylation fournit directement l'énolate qui peut attaquer l'aldéhyde. Ainsi, l'aldolisation doit avoir lieu avant la décarboxylation.

L'ordre des étapes élémentaires est alors : déprotonation en C-2 de l'acide, aldolisation, décarboxylation, protonation en C-2.

**II.2.m.** Les trois protons du groupement méthyle de l'acide 2-deutéro-2-méthyl-3-oxo-3-(phénylthio)-propanoïque sont équivalents et couplent uniquement avec le deutérium. Or,  $n_X$  noyaux de l'élément  $X$  de spin nucléaire  $I_X$  provoquent un éclatement du signal en  $(2n_X I_X + 1)$  pics. Ici, l'unique noyau de deutérium a un spin nucléaire de 1. Il provoque donc un éclatement en 3 pics de même intensité.

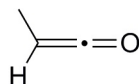


### II.3. Réactions des halogénures d'acyle

*Remarque :* Pour plus d'informations sur cette partie, consulter *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352.

**II.3.a.** En classant les groupements par ordre de nucléofugacité décroissante, on obtient :  $-\text{Cl} > -\text{SCH}_3 > -\text{OCH}_3$ . En effet, le soufre est plus gros que l'oxygène, donc la liaison C-S est plus polarisable et  $-\text{SCH}_3$  est un meilleur groupement partant que  $-\text{OCH}_3$ . Le chlore et le soufre sont voisins sur la même ligne du tableau périodique. À taille similaire, le chlore est cependant plus électro-négatif. La liaison C-Cl est plus polarisée et donc plus facilement rompue.  $-\text{Cl}$  est donc un meilleur groupement partant que  $-\text{SCH}_3$ .

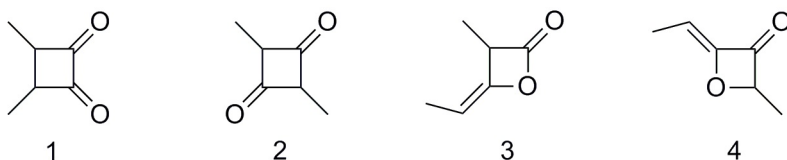
**II.3.b.** La structure de l'intermédiaire formé est



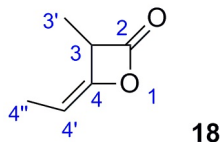
Il s'agit d'un groupe cétène.

*Remarque* : La bande de vibration d'élongation située à  $2118\text{ cm}^{-1}$  traduit le caractère sp de l'atome de carbone central du cétène (de manière analogue aux alcynes). Un cétène est un composé de formule  $\text{RR}'\text{C}=\text{C}=\text{O}$ . Cette famille a été découverte en 1905 par H. Staudinger. Les cétènes sont très réactifs et peuvent conduire à de nombreux types de cycloadditions. La cycloaddition [2+2] entre un cétène et une imine conduisant à une  $\beta$ -lactame est connue sous le nom de cycloaddition de Staudinger. À ne pas confondre avec la réduction de Staudinger où un azide est réduit en amine par réaction avec la triphénylphosphine.

**II.3.c.** Quatre isomères possibles pour le composé **18** sont



**II.3.d.** Le composé **18** est

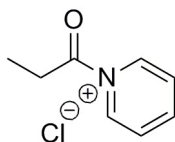


L'attribution des signaux du spectre RMN  $^1\text{H}$  pour le composé **18** est

| $\delta$ (ppm) | Multiplicité | Intégration | Attribution      | Justifications                                                                      |
|----------------|--------------|-------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,27           | q            | 1           | $\text{H}_{4''}$ | Un proton éthylénique.                                                              |
| 3,22           | q            | 1           | $\text{H}_3$     | Un proton en $\alpha$ d'un carbonyle.                                               |
| 2,05           | d            | 3           | $\text{H}_{4'}$  | Trois protons équivalents d'un groupement méthyle en $\alpha$ d'une double liaison. |
| 0,85           | d            | 3           | $\text{H}_{3'}$  | Trois protons équivalents d'un groupement méthyle.                                  |

*Remarque* : La présence d'un proton éthylénique (5,27 ppm) permet d'éliminer les isomères 1 et 2. Dans l'isomère 4, le proton en  $\alpha$  de l'oxygène et du carbonyle devrait avoir un déplacement chimique élevé, 4-4,5 ppm. Or, le spectre indique un proton à 3,22 ppm qui correspond plus au proton en  $\alpha$  de l'ester dans l'isomère 3.

**II.3.e.** La structure du composé **19** est

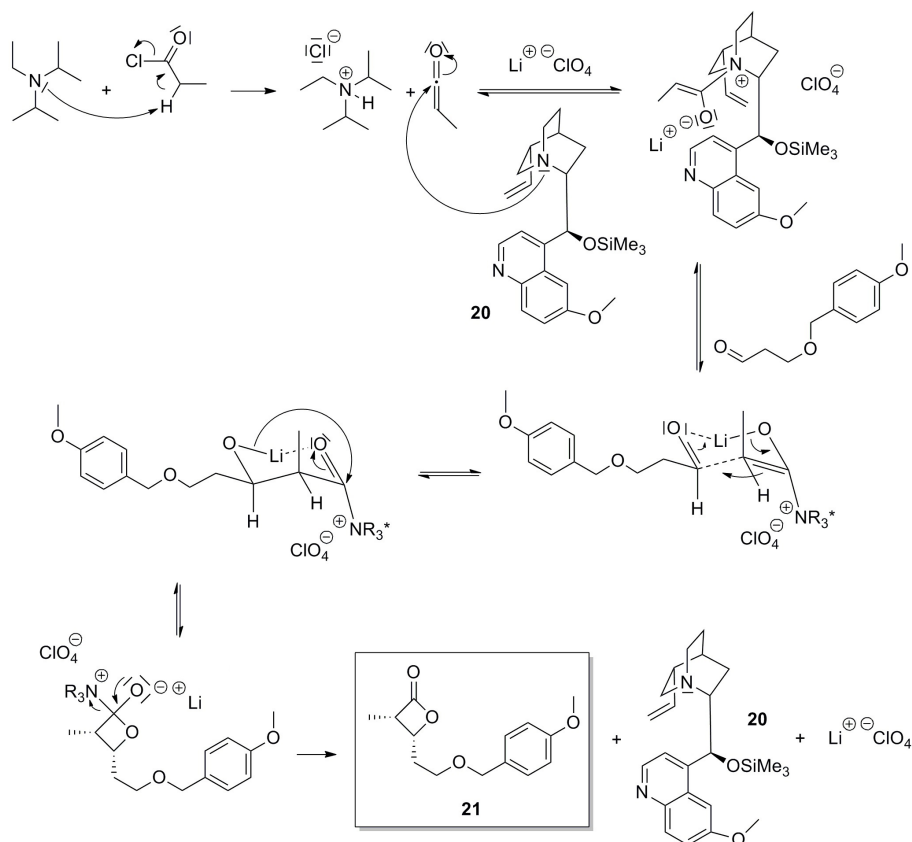


**II.3.f.** La diisopropyléthylamine de par son encombrement important est une base très peu nucléophile. Elle déprotone donc le chlorure d'acyle.

La pyridine est une base bien plus faible et très peu encombrée. Elle peut donc agir également en tant que nucléophile face à des réactifs très électrophiles comme un chlorure d'acyle.

**II.3.g.** L'alcoïde **20** est un catalyseur chiral qui apporte l'information chirale pour former sélectivement un énantiomère.

**II.3.h.** Un mécanisme possible pour cette réaction est



*Remarque :* Ici, il y a peut-être une erreur d'énoncé car la base utilisée devrait être la diisopropyléthylamine puisque l'on cherche à avoir un cétène. C'est d'ailleurs ce que confirme la littérature et la partie III du sujet (formation de **26** et **34**). Il est cependant possible d'imaginer un mécanisme avec la pyridine qui conduirait au produit **19** suivi de l'addition de **20** et de l'élimination de la pyridine. Puis une déprotonation pourrait mener à l'énolate représenté dans le mécanisme ci-dessus, le reste du mécanisme étant le même dans tous les cas.

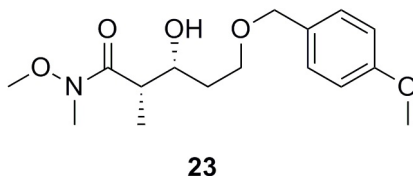
**II.3.i.** En diluant de façon importante le mélange réactionnel, on diminue considérablement la concentration en réactifs ainsi donc que leur probabilité de rencontre. La réaction est stoppée.

### III. Synthèse de la (-)-pironétine

#### III.1. Première stratégie de synthèse

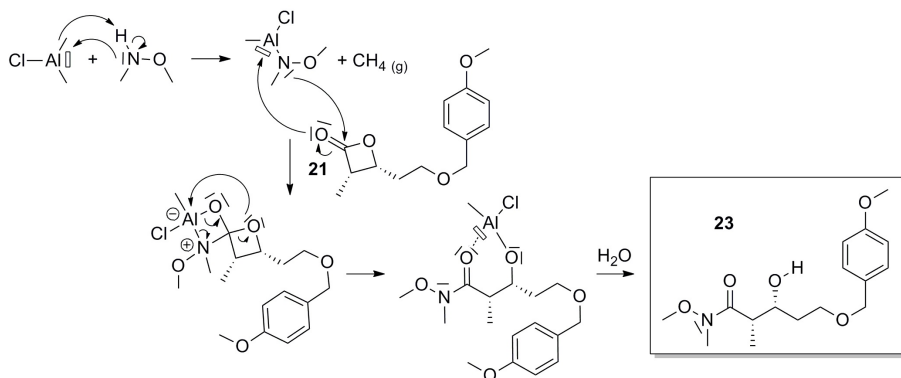
*Remarque :* Pour plus d'informations sur cette partie, consulter *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7438.

III.1.a. La structure du composé **23** est



*Remarque :* Il s'agit d'un amide de Weinreb.

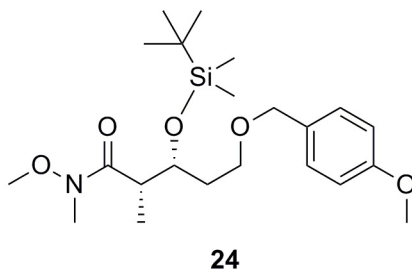
III.1.b. Un mécanisme possible pour cette réaction est



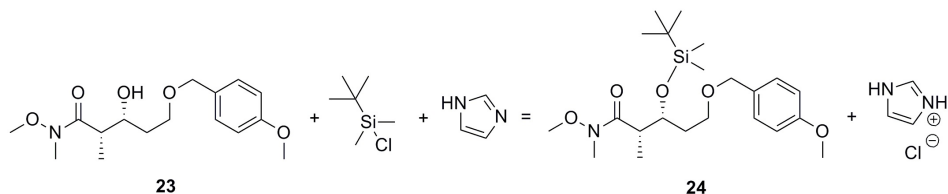
*Remarque :* Habituellement, c'est le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine  $\text{MeNHOMe} \cdot \text{HCl}$  qui est utilisé avec  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  pour former l'intermédiaire  $\text{Cl}_2\text{Al-NMe(OMe)}$  avec dégagement de deux équivalents de méthane. De même, une variante utilise la réaction entre la *N,O*-diméthylhydroxylamine et le triméthylaluminium pour fournir l'intermédiaire  $\text{Me}_2\text{Al-NMe(OMe)}$  avec dégagement d'un équivalent de méthane.

III.1.c. Le sel de Rochelle est en fait le tartrate double de sodium et de potassium, c'est-à-dire un ligand bidentate. Il permet de chélater l'aluminium brisant tout précédent complexe, le faisant ainsi passer en phase aqueuse et en évitant toute émulsion.

III.1.d. La structure du composé **24** est

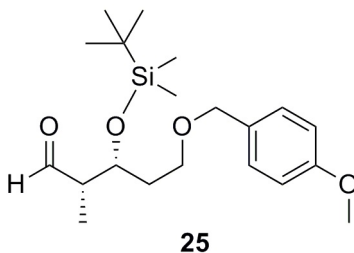


L'équation de la réaction menant à sa formation est



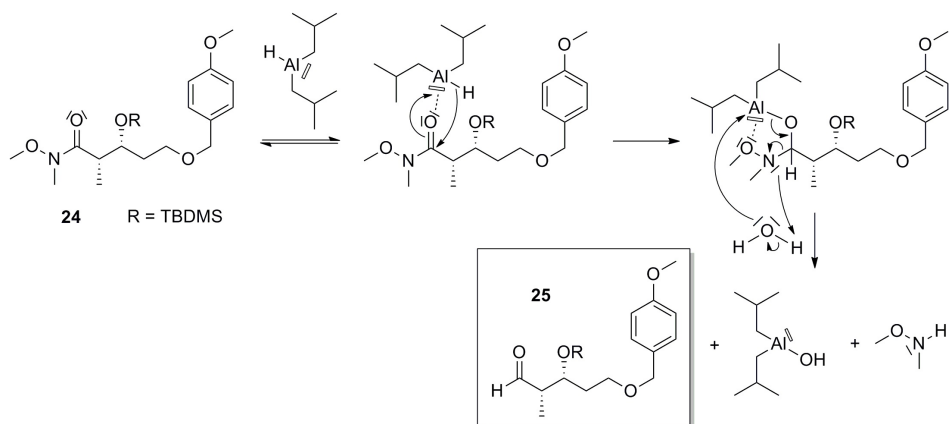
III.1.e. La DMAP est un catalyseur nucléophile.

III.1.f. La structure du composé **25** est



Le signal de RMN  $^1\text{H}$  à 9,8 ppm correspond au proton lié au carbone de la fonction aldéhyde. Il s'agit d'un doublet car il couple avec l'unique proton présent en  $\alpha$  de l'aldéhyde.

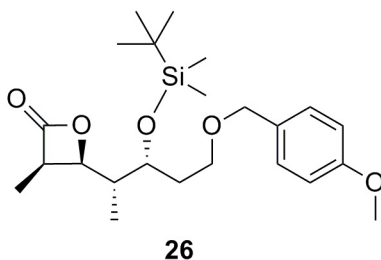
III.1.g. Un mécanisme pour la formation du composé 25 est



*Remarque :* Il est en pratique très difficile de réduire un ester en aldéhyde avec le DIBAL-H qui conduit souvent à l'alcool. En effet, le complexe intermédiaire formé doit absolument rester stable, ce qui implique un solvant non coordonnant (toluène, par exemple) et un groupement coordonnant sur la molécule, de préférence en 1,3 comme sur l'amide de Weinreb. S'il n'est pas possible d'obtenir l'aldéhyde avec le DIBAL-H, on réduit alors jusqu'à l'alcool puis on oxyde selon une réaction de Dess-Martin (milieu acide) ou de Swern (milieu basique).

III.1.h. La *N,O*-diméthylhydroxylamine permet de former un amide de Weinreb où une seule addition nucléophile est possible. En effet, dans le mécanisme décrit à la question III.1.g, l'oxygène du groupe méthoxy de l'amide se coordine à l'aluminium stabilisant le complexe. Ainsi, une deuxième attaque est impossible. Un traitement aqueux détruit le complexe et fournit l'aldéhyde voulu.

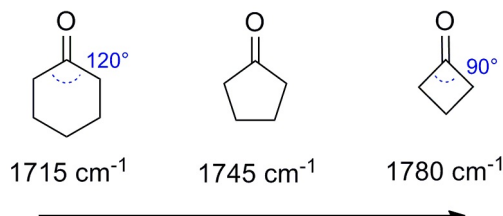
III.1.i. La structure du composé 26 est



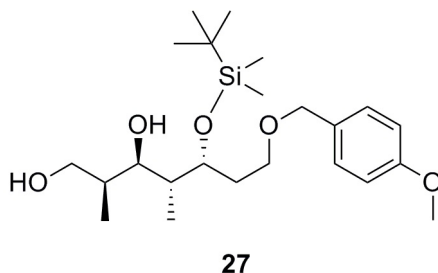
La vibration de valence observée sur le spectre infra-rouge à  $1824\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration d'élongation de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  d'une fonction ester cyclique (lactone).



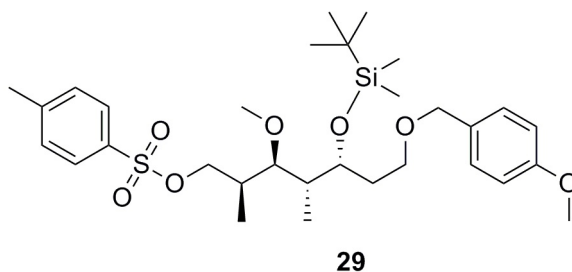
*Remarque :* En effet, la vibration d'élongation de la liaison C=O augmente avec la tension stérique (effet hypsochrome). Celle d'une fonction ester aliphatique est autour de  $1750\text{ cm}^{-1}$  (angle de  $120^\circ$  entre les atomes). Le cycle à 4 chaînons impose un angle de  $90^\circ$ . Les orbitales 2p du carbone de la fonction ester participent pleinement aux liaisons C-C et C-O et le caractère s du carbone augmente dans la liaison C=O. La force de la liaison augmente donc, ainsi que la vibration de valence.



III.1.j. La structure du composé **27** est

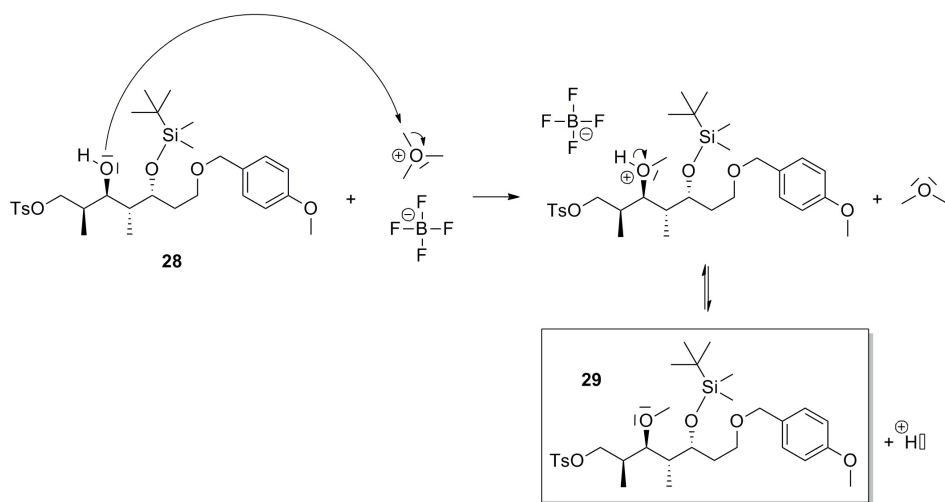


III.1.k. La structure du composé **29** est

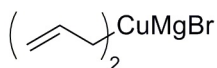


L'alcool primaire réagit plus rapidement avec TsCl car il est moins encombré. Puis, il ne reste qu'un alcool non protégé qui réagit avec le sel de Meerwein.

III.1.1. Un mécanisme possible pour la formation du composé **29** est

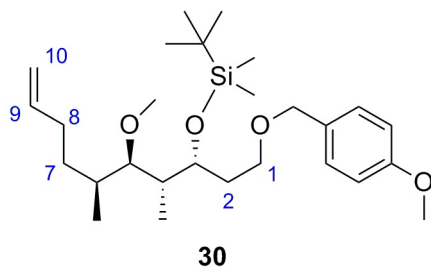


III.1.m. La structure de l'intermédiaire réactionnel formé avant l'addition de **29** est



Remarque : Il s'agit d'un organocuprate de Normant.

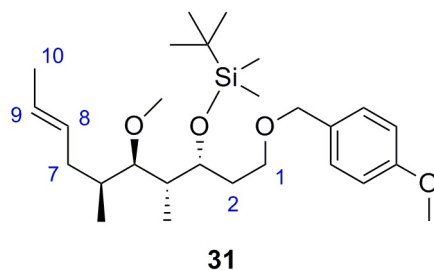
III.1.n. La structure du composé **30** est



L'attribution des signaux du spectre RMN  $^1\text{H}$  pour le composé **30** est

| $\delta$ (ppm) | Multiplicité | Constante(s) de couplage (Hz) | Intégration | Attribution      | Justifications                                                                                                   |
|----------------|--------------|-------------------------------|-------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,83           | ddt          | 17,0, 10,2 et 6,7             | 1           | H <sub>9</sub>   | Un proton éthylénique couplant avec un proton en <i>cis</i> , un proton en <i>trans</i> et deux protons alkyles. |
| 5,21           | dd           | 17,0 et 2,1                   | 1           | H <sub>10a</sub> | Un proton éthylénique couplant avec un proton en <i>trans</i> et un proton géminé.                               |
| 5,04           | dd           | 10,2 et 2,1                   | 1           | H <sub>10b</sub> | Un proton éthylénique couplant avec un proton en <i>cis</i> et un proton géminé.                                 |

III.1.o. La structure du composé **31** est

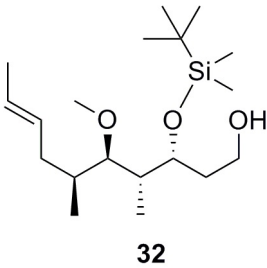


L'attribution des signaux du spectre RMN <sup>1</sup>H pour le composé **31** est

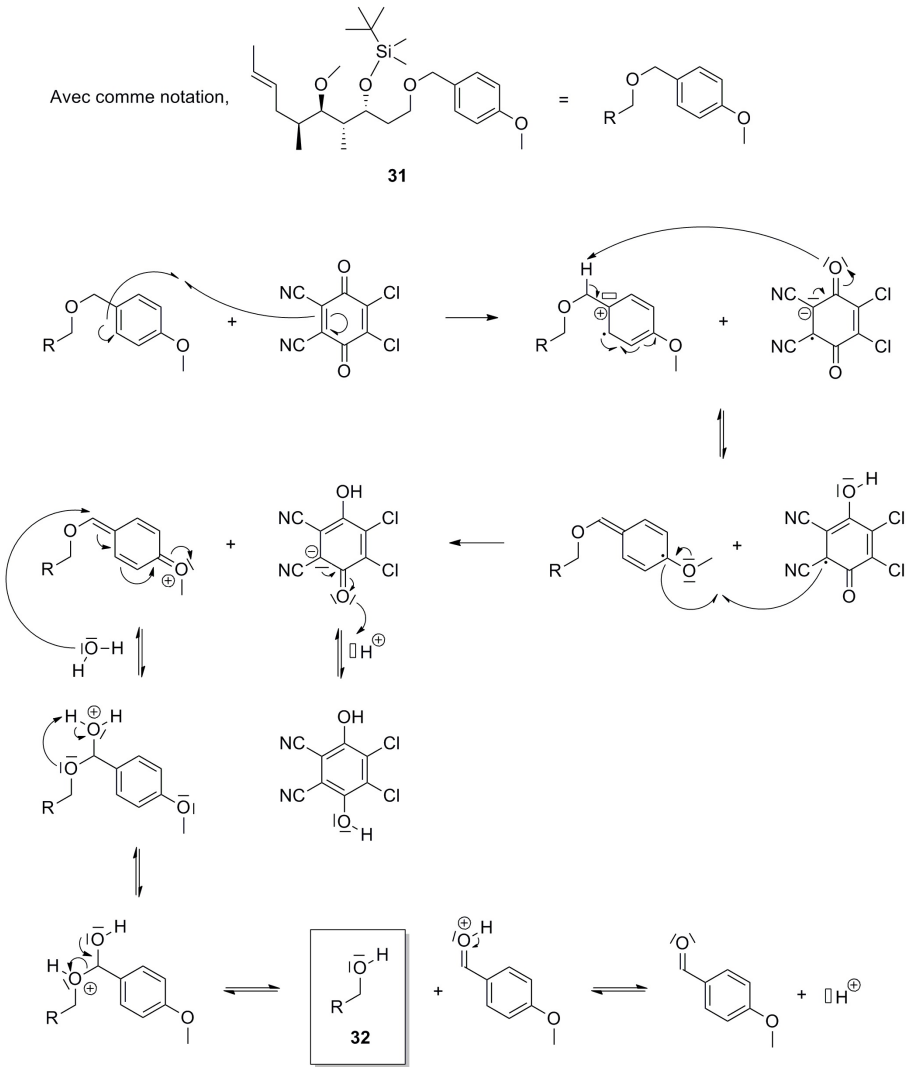
| $\delta$ (ppm) | Multiplicité | Constante(s) de couplage (Hz) | Intégration | Attribution    | Justifications                                                                              |
|----------------|--------------|-------------------------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,51           | dq           | 15,0 et 6,6                   | 1           | H <sub>9</sub> | Un proton éthylénique couplant avec un proton en <i>trans</i> et trois protons équivalents. |
| 5,36           | dt           | 15,0 et 6,7                   | 1           | H <sub>8</sub> | Un proton éthylénique couplant avec un proton en <i>trans</i> et deux protons.              |

*Remarque* : Le composé **31** est obtenu par isomérisation catalysée du produit **30** pour former l'alcène le plus stable, c'est-à-dire le plus substitué.

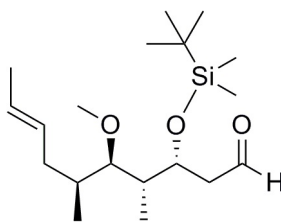
III.1.p. La structure du composé **32** est



III.1.q. Un mécanisme possible pour la formation de **32** est

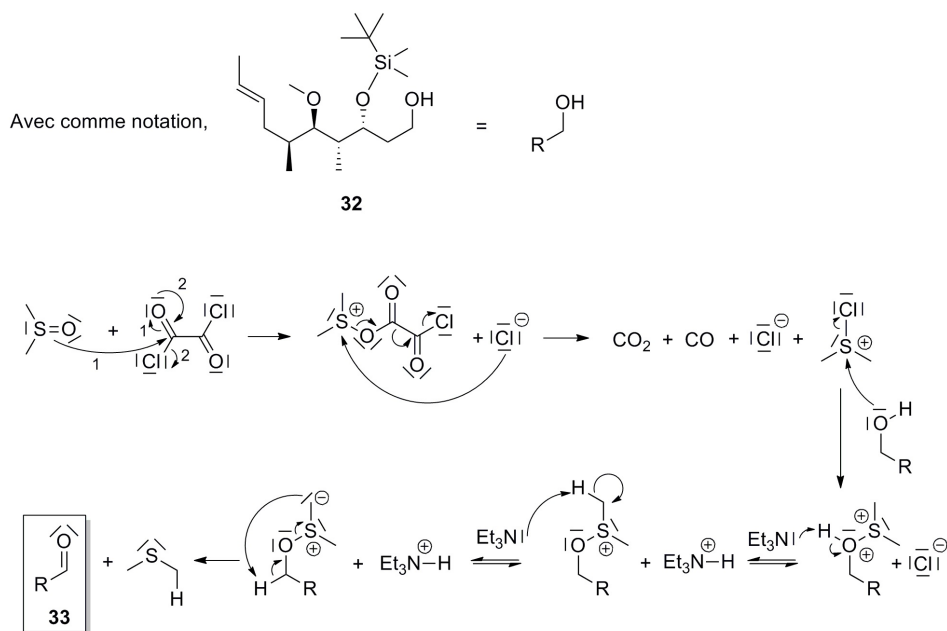


III.1.r. La structure du composé **33** est



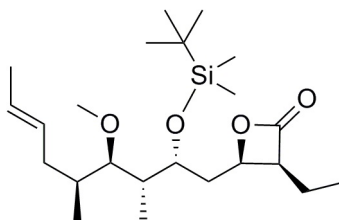
**33**

III.1.s. Un mécanisme possible pour la formation de **33** est



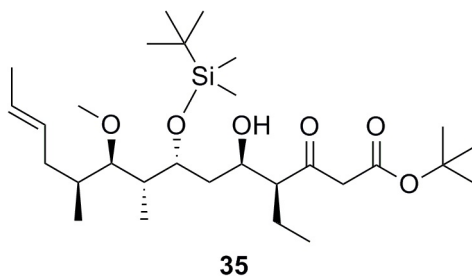
Remarque : Il s'agit d'une oxydation de Swern.

III.1.t. La structure du composé **34** est



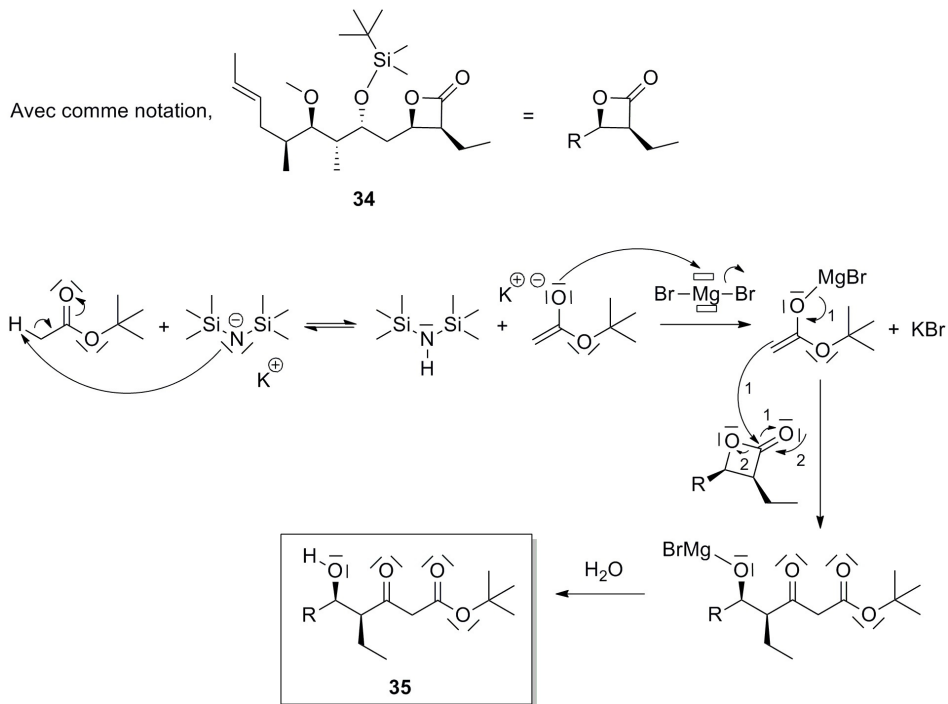
**34**

III.1.u. La structure du composé **35** est

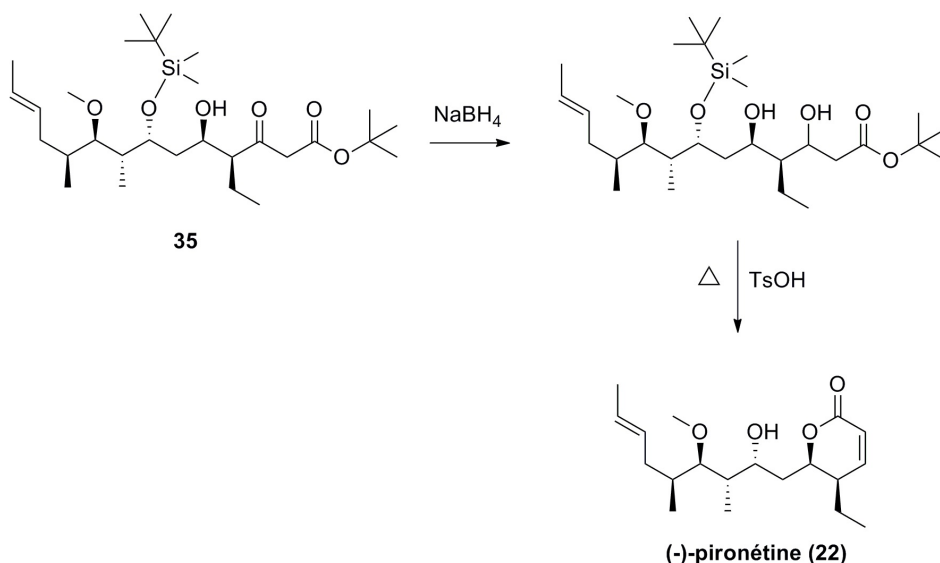


La bande d'absorption à  $3467\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H de la fonction alcool. Les bandes d'absorption à  $1733$  et  $1709\text{ cm}^{-1}$  correspondent aux vibrations d'élongation de la liaison C=O de la fonction ester et de la fonction cétone respectivement.

III.1.v. Un mécanisme possible pour la formation de **35** est



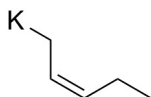
III.1.w. Un schéma réactionnel possible pour obtenir **22** est



La cétone est d'abord réduite sélectivement grâce à  $\text{NaBH}_4$  (qui ne réduit pas les esters). Puis, le composé est placé en milieu acide et le mélange porté à reflux, ce qui mène à la déprotection de l'éther silylé, le clivage de l'ester *tert*-butylique et une lactonisation suivie d'une déshydratation.

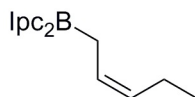
### III.2. Seconde stratégie de synthèse

III.2.a. La structure de l'intermédiaire formé après ajout de  $n\text{BuLi}$  est

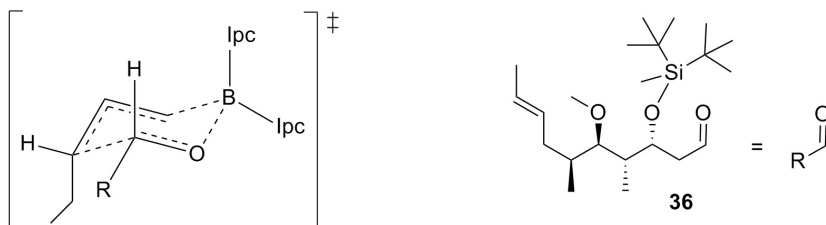


Remarque :  $n\text{BuLi}$  déprotone en  $\alpha$  de la double liaison, puis la présence du *tert*-butanolate de potassium permet d'échanger les cations  $\text{Li}^+$  et  $\text{K}^+$ .

III.2.b. La structure de l'intermédiaire formé après ajout de (-)- $\text{Ipc}_2\text{BOMe}$  est

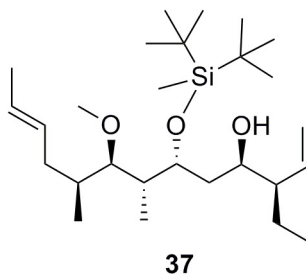


III.2.c. Un état de transition possible pour conduire à 37 est

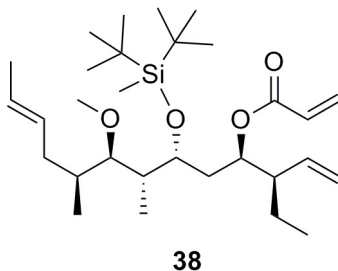


**Important :** C'est le composé 36 qui est engagé et non le composé 35 comme indiqué dans l'énoncé.

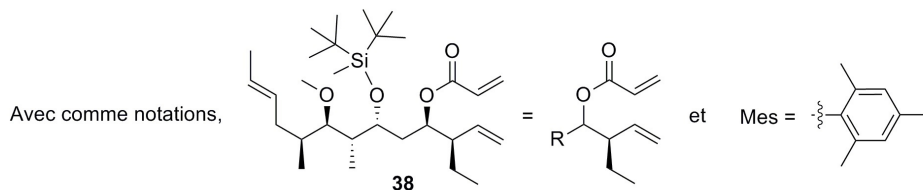
III.2.d. La structure du composé 37 est



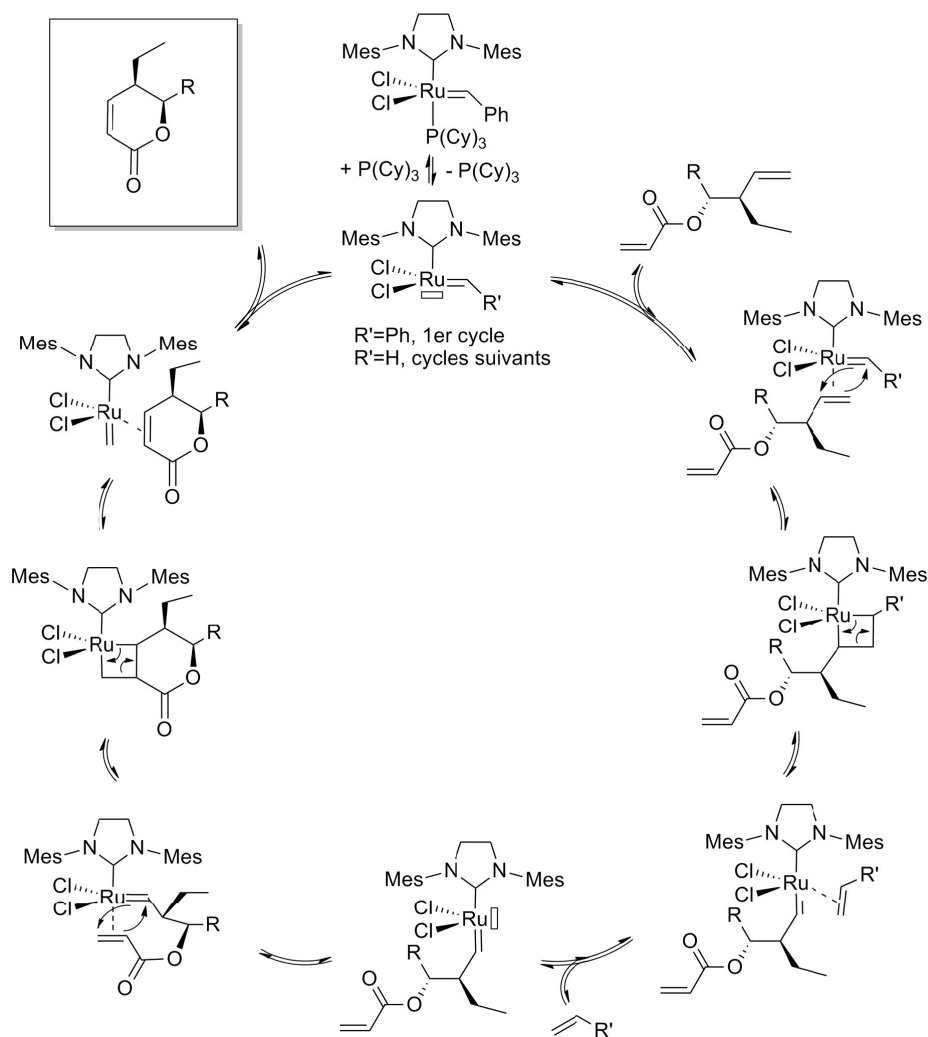
III.2.e. La structure du composé 38 est



III.2.f. Un mécanisme pour la réaction de métathèse est







*Remarque :* Le complexe [Ru]-II se nomme le "catalyseur de Grubbs seconde génération". Ce complexe ( $\text{R}' = \text{Ph}$ ) n'est pas le catalyseur mais génère l'entité catalytique ( $\text{R}' = \text{H}$ ) au cours de la première réaction de métathèse.

**III.2.g.** Le fluorure d'argent permet de déprotéger l'éther silylé. L'agitation doit se faire dans le noir car le fluorure d'argent est sensible à la lumière et se dégrade sous forme d'argent métallique.

**FIN DE L'ÉPREUVE**