

- Sauf contre indication, les réponses **non justifiées** ne seront pas prises en compte.
- La **numérotation des questions** doit clairement apparaître sur la copie. Ne pas regrouper de questions.
- Les réponses **non soulignées ou encadrées** ne seront pas prises en compte.
- Les réponses **écrites au crayon** ne seront pas prises en compte.
- Les réponses doivent être rédigées sur des **copies doubles propres format A4**.

Certaines questions, peu ou pas guidées et indiquées par (*), demandent de l'initiative de la part du candidat. Il est alors demandé d'explicitier clairement la démarche, les hypothèses et de les illustrer, le cas échéant, par un(des) schéma(s).

Problème 1 : Biomimétisme

Sous le terme biomimétisme sont regroupées toutes les ingénieries inspirées du vivant. Il ne s'agit pas de copier le vivant mais bien de s'inspirer des solutions inventées par la nature et sélectionnées au cours de milliards d'années d'évolution, et d'en transposer les principes ou processus. Pour relever les défis liés à la transition écologique et énergétique et réduire les coûts environnementaux, les chimistes mettent au point des alternatives aux processus industriels actuellement utilisés en concevant, par exemple, des catalyseurs bio-inspirés. À partir d'une réaction catalysée par une enzyme, les chercheurs déterminent le site actif de l'enzyme où a lieu la transformation, leur l'objectif étant d'en reproduire les propriétés exceptionnelles, telles que la sélectivité et l'efficacité. Par exemple, le site actif des métalloenzymes, comme les hydrogénases capables de transformer de l'eau en dihydrogène, est constitué d'un ou plusieurs ions métalliques et d'un environnement chimique spécifique à sa réactivité. Le chimiste va utiliser ses outils de synthèse pour élaborer un environnement chimique (en général des ligands) autour des mêmes ions métalliques pour reproduire le plus fidèlement possible la réactivité du site actif de l'enzyme.

1 Étude d'un catalyseur bifonctionnel

L'objectif de cette partie est d'étudier les caractéristiques de la 2-hydroxypyridine (écrite de manière simplifiée HP), catalyseur bifonctionnel dont l'activité catalytique est très proche de celle des enzymes.

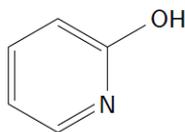


Figure 1 Formule de la 2-hydroxypyridine

Les catalyseurs bifonctionnels agissent sur le substrat par deux de leurs sites en relation tautomérique et de façon concertée. Leur activité catalytique, plus importante que celle des catalyseurs monofonctionnels, peut être attribuée à la capacité à échanger leur proton sans former d'ion dipolaire de haute énergie. La 2-hydroxypyridine, est un exemple de catalyseur bifonctionnel dont l'activité catalytique a été très largement étudiée dans de nombreuses réactions, en particulier la mutarotation du 2,3,4,6-tétraméthyl-D-glucopyranose (TMG), substrat dérivé du glucose, et certaines substitutions nucléophiles.

Cette partie débute par une étude cinétique de la mutarotation du glucose, avec ou sans catalyse acido-basique, puis se prolonge par celle de la mutarotation du TMG en présence de catalyseurs acide et basique monofonctionnels et du catalyseur bifonctionnel HP. Elle s'achève par une substitution nucléophile aromatique du fluor par la pipéridine catalysée par l'HP.

1.A – Étude cinétique de la mutarotation du glucose, avec ou sans catalyse

La forme ouverte du D-glucose est représentée figure 2. En réalité, le glucose existe très majoritairement sous forme hémiacétal cyclique, nommé D-glucopyranose, cet hétérocycle comportant six chaînons.

1.A.1) Hémiacétalisation du D-glucose

1. Écrire, en catalyse acide, le mécanisme de l'hémiacétalisation du D-glucose.
2. Représenter la structure plane de la forme cyclique du D-glucopyranose produit lors de cette hémiacétalisation.

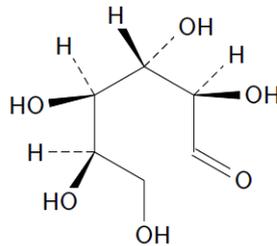


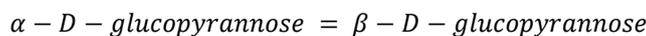
Figure 2 Forme ouverte du D-glucose

3. Ce D-glucopyrannose existe sous forme de deux stéréoisomères de configuration : l' α -D-glucopyrannose et le β -D-glucopyrannose. Représenter ces deux stéréoisomères en utilisant la représentation de Cram.

I.A.2) Équilibre entre les deux stéréoisomères cycliques du D-glucose

Les pouvoirs rotatoires spécifiques des deux stéréoisomères dans l'eau à 25 °C et à la longueur d'onde $\lambda = 589 \text{ nm}$ sont respectivement $[\alpha]_{\alpha} = 112^{\circ} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{-1}$ pour le α -D-glucopyrannose et $[\alpha]_{\beta} = 18,7^{\circ} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{-1}$ pour le β -D-glucopyrannose. Lorsqu'on introduit une solution aqueuse fraîchement préparée contenant du α -D-glucopyrannose à la concentration de $0,100 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ à 25 °C dans la cuve de largeur $2,00 \text{ dm}$ d'un polarimètre, on constate que le pouvoir rotatoire de la solution diminue progressivement jusqu'à atteindre la valeur constante de $10,5^{\circ}$. Inversement, si on réitère la même expérience dans les mêmes conditions en remplaçant au départ l' α -D-glucopyrannose par le β -D-glucopyrannose, on constate que le pouvoir rotatoire de la solution augmente jusqu'à atteindre $10,5^{\circ}$.

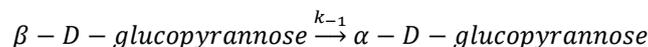
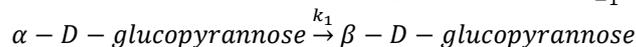
4. Déterminer la valeur de la constante thermodynamique d'équilibre associée à la réaction d'équation



On pourra négliger la quantité de D-glucose présente sous forme ouverte.

I.A.3) Étude cinétique de la mutarotation du glucose

Des mesures d'évolution temporelle du pouvoir rotatoire permettent l'étude cinétique de la réaction précédente qui peut être modélisée au niveau microscopique par deux actes élémentaires, l'un dans le sens direct de constante de vitesse k_1 et l'autre dans le sens inverse de constante de vitesse k_{-1} .



On effectue des mesures, à différentes dates t , du pouvoir rotatoire α d'une solution aqueuse comportant initialement de l' α -D-glucopyrannose à la concentration de $0,182 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, placée dans une cuve de largeur $2,00 \text{ dm}$, maintenue à la température de 25°C. Les résultats sont consignés dans le tableau 1.

| | | | | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| t (s) | 120 | 240 | 300 | 370 | 520 | 650 | 850 | 1020 | 3600 |
| α (°) | 34,5 | 30,6 | 28,9 | 27,4 | 24,6 | 23,3 | 21,4 | 20,5 | 19,0 |

Tableau 1 Pouvoir rotatoire de la solution aqueuse comportant initialement de l' α -D-glucopyrannose à la concentration de $0,182 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

5. (*) Déduire, de ces résultats expérimentaux, les valeurs des constantes de vitesse k_1 et k_{-1} . Ces valeurs sont-elles compatibles avec la valeur obtenue à la question 4 ?

I.A.4) Catalyse acido-basique de la mutarotation du glucose

En solution aqueuse, la réaction est très sensible à l'action catalytique des ions oxonium H_3O^+ et hydroxyde HO^- . En partant du α -D-glucopyrannose, l'état d'équilibre est atteint avec une loi de vitesse du premier ordre, la constante de vitesse k s'exprimant sous la forme :

$$k = k_0 + k_h[\text{H}_3\text{O}^+] + k_w[\text{HO}^-]$$

où k_0 , k_h et k_w sont des constantes dépendant seulement de la température et $[\text{H}_3\text{O}^+]$ et $[\text{HO}^-]$ représentent la concentration molaire des ions correspondants.

6. Interpréter chacun des termes de l'expression de la constante de vitesse k .
7. Montrer que la constante de vitesse k passe par une valeur minimale pour une certaine valeur du pH dont on donnera l'expression littérale et interpréter l'existence de ce minimum.

I.B – Propriétés acido-basiques et forme tautomère de la 2-hydroxypyridine

La 2-hydroxypyridine est une base 104 fois plus faible que la pyridine et un acide 102 fois plus faible que le phénol.

8. Déterminer, selon la valeur du pH, les formes acido-basiques prédominantes de la 2-hydroxypyridine en solution aqueuse. Présenter la réponse sur un axe gradué en pH.

La 2-hydroxypyridine (ou forme lactime), représentée figure 1 et notée **1a**, présente un équilibre de tautomérie avec une forme lactame (ou amide cyclique), la 2-pyridone, notée **1b**. De nombreuses études de l'équilibre de tautomérie ont été effectuées, par diverses techniques d'analyse dont les spectrophotométries infrarouge et ultraviolette. L'analyse montre que la 2-hydroxypyridine **1** existe majoritairement en phase gazeuse sous la forme lactime **1a**, le rapport entre les formes lactime **1a** et lactame **1b** étant de 2,5/1. En solution, la constante d'équilibre de tautomérie entre la forme lactime **1a** et la forme lactame **1b** est estimée à 1000 dans l'eau et 10 dans le cyclohexane.

9. Représenter la structure tautomère de la 2-hydroxypyridine, sous forme lactame **1b**.

10. Déterminer, en phase gazeuse, la valeur de l'enthalpie standard de la réaction $1a = 1b$. Peut-on, à partir de cette valeur, justifier l'existence prédominante de la forme lactime **1a** en phase gazeuse ? Argumenter.

L'équilibre de tautomérie de la 2-hydroxypyridine est étudié par spectrophotométrie ultraviolette. Les spectres d'absorption de différentes solutions sont enregistrés :

– solution à $6,01 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ de 2-hydroxypyridine **1** dans le chloroforme à différentes températures comprises entre 5 et 45 °C ;

– solution de 2-méthoxypyridine **4** à $4,30 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ dans le chloroforme à une température de 25 °C ;

– solution de N-méthylpyridone **5** à $7,34 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ dans le chloroforme à une température de 25 °C.



Figure 3 Formules de la 2-méthoxypyridine **4** et de la N-méthylpyridone **5**

Les résultats sont rassemblés figure 4.

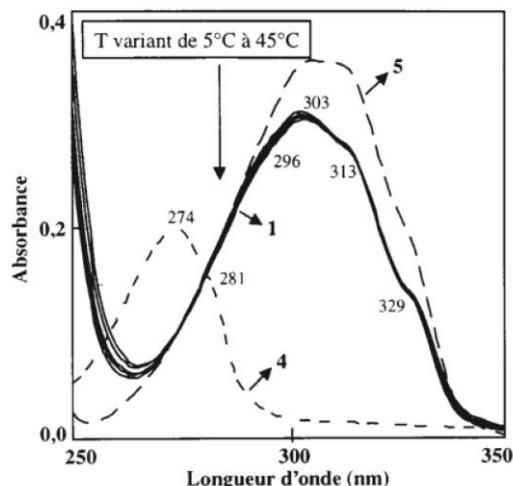


Figure 4 Spectre d'absorbance de la 2-hydroxypyridine **1**, de la 2-méthoxypyridine **4** et de la N-méthylpyridone **5**.

Les nombres figurant à proximité des spectres correspondent à des maxima ; par exemple l'espèce **4** présente deux bandes d'absorption de maxima 274 nm et 281 nm

Les formes rigides de la 2-méthoxypyridine **4** et N-méthylpyridone **5** servent de modèles de référence respectivement pour la 2-hydroxypyridine et la 2-pyridone car leurs transitions électroniques sont très proches.

11. Interpréter ces résultats en termes d'équilibre de tautomérie dans le chloroforme.

1.C – Activité catalytique bifonctionnelle de la 2-hydroxypyridine

En transformant en éthers méthyliques l'ensemble des fonctions alcools du D-glucopyrannose, on obtient le TMG (2,3,4,6-tétraméthyl-D-glucopyrannose) qui présente l'avantage d'être plus soluble que le D-glucose dans les solvants organiques.

La mutarotation du TMG, effectuée en solution benzénique à 25 °C, est catalysée par les acides et les bases. Une étude cinétique permet de comparer l'efficacité du phénol et de la pyridine, pris comme catalyseurs, sur la vitesse de mutarotation du TMG. Le pouvoir catalytique du mélange pyridine-phénol a également été testé et confronté à celui de la 2-hydroxypyridine, notée HP. Les résultats obtenus pour les constantes de vitesse k sont données dans le tableau 2.

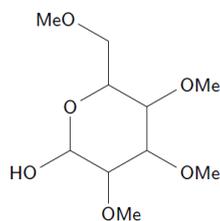


Figure 5 Formule de la structure cyclique du TMG

| | | | | | | |
|--------------------------------------|------|------|------|------|----------|-------|
| [TMG] (mol·L ⁻¹) | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,09 | 0,091 | 0,091 |
| [Phénol] (mol·L ⁻¹) | | 0,1 | | 0,1 | | |
| [Pyridine] (mol·L ⁻¹) | | | 0,1 | 0,1 | | |
| [HP] (mol·L ⁻¹) | | | | | 0,000 99 | 0,099 |
| 10 ⁶ k (s ⁻¹) | 1,3 | 1,7 | 6,1 | 131 | 143 | 3000 |

Tableau 2 Valeurs des constantes de vitesse de mutarotation du TMG pour différents catalyseurs et mélanges de catalyseurs

- Quelles propriétés du phénol d'une part et de la pyridine d'autre part interviennent pour rendre compte de leur effet catalytique dans la mutarotation du TMG ?
- Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte, dans la mutarotation du TMG, de l'aspect concerté dans l'action du catalyseur bifonctionnel HP. On fera intervenir la forme lactime sur la forme cyclique du TMG.
- Interpréter, de manière précise, les résultats expérimentaux obtenus pour les différents types de catalyseurs.

1.D – Méthylation de la 2-hydroxypyridine

Pour étudier l'activité catalytique de la 2-hydroxypyridine, il est d'abord nécessaire de réaliser sa méthylation. Selon les conditions opératoires utilisées pour la méthylation, deux produits sont susceptibles de se former : la 2-méthoxypyridine ou la N-méthylpyridone. Pour analyser la régiosélectivité de cette réaction, on étudie, dans un premier temps, la C- et la O-méthylation des ions énolate.

1.D.1) Alkylation des ions énolate

La méthylation de l'ion énolate dérivé de la propanone peut conduire à deux isomères de constitution : la butanone qui est le produit de C-alkylation (produit PC) et le produit de O-alkylation (produit PO) dont la formule topologique est donnée figure 6.

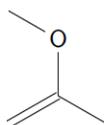


Figure 6 Produit PO

- Déterminer les deux sites nucléophiles de l'ion énolate issu de la propanone qui justifient sa réactivité nucléophile ambivalente.
- Justifier la nature du produit majoritaire (PC ou PO) dans l'hypothèse où la réaction d'alkylation est sous contrôle orbitalaire. Comment pourrait-on interpréter la formation majoritaire de l'autre produit ?

1.D.2) Synthèse de la 2-méthoxypyridine

Le protocole de la synthèse mis en oeuvre au laboratoire est décrit ci-après.

Dans un ballon de 50 mL, introduire 200 mg de HP (2,1 mmol), 580 mg de carbonate d'argent, Ag₂CO₃ (2,1 mmol), et 10 mL d'hexane (716,1 mmol). Ajouter deux millilitres d'iodométhane et adapter un réfrigérant. Agiter le contenu du ballon à l'obscurité pendant 24 heures puis chauffer pendant quelques minutes à 50 °C pour chasser l'excès d'iodométhane. Filtrer le carbonate d'argent sur Büchner garni de cérite. Ajouter de l'eau et traiter trois fois le milieu au dichlorométhane puis au sulfate de magnésium anhydre. Après filtration et évaporation du solvant, 43,5 mg de 2-méthoxypyridine (0,4 mmol) sont recueillis sous forme d'un liquide incolore.

- Préciser le rôle de chaque espèce chimique présente dans le ballon. Montrer que l'iodométhane est introduit en excès.
- Expliquer le rôle des traitements au dichlorométhane et au sulfate de magnésium anhydre.
- Déterminer la valeur du rendement de synthèse de la 2-méthoxypyridine. Commenter.

I.D.3) Obtention de la N-méthylpyridone

Le traitement de l'HP par du sulfate de diméthyle, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, en présence de potasse, KOH, alcoolique conduit majoritairement à la N-méthylpyridone.

20. Expliquer la formation de la N-méthylpyridone.

I.E – Étude cinétique d'une substitution nucléophile catalysée par la 2-hydroxypyridine

La réaction étudiée est la substitution nucléophile aromatique du fluor par la pipéridine, notée **Pip**, sur le 2-fluoro-5-nitrobenzonitrile **3** dans le chloroforme à 25 °C. L'équation modélisant la substitution est donnée figure 7.

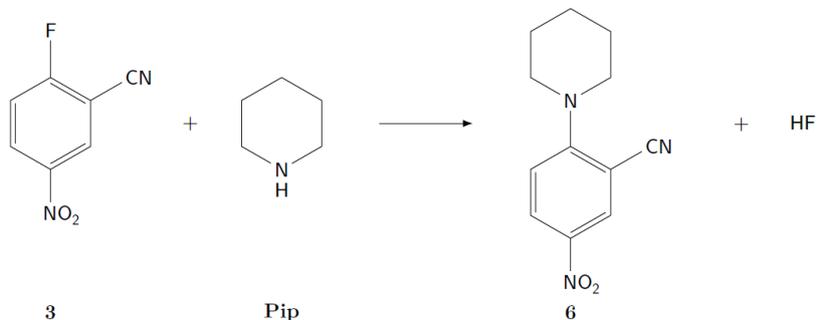


Figure 7 Substitution du fluor par la pipéridine

Cette réaction de substitution procède d'un mécanisme d'addition-élimination. Deux mécanismes compétitifs entrent simultanément en jeu : le premier (mécanisme A, figure 8) ne fait pas intervenir le catalyseur HP, contrairement au second (mécanisme B, figure 9). Les constantes de vitesses k_i correspondent aux différents actes élémentaires dont les molécularités sont indiquées. IR représente un intermédiaire réactionnel.

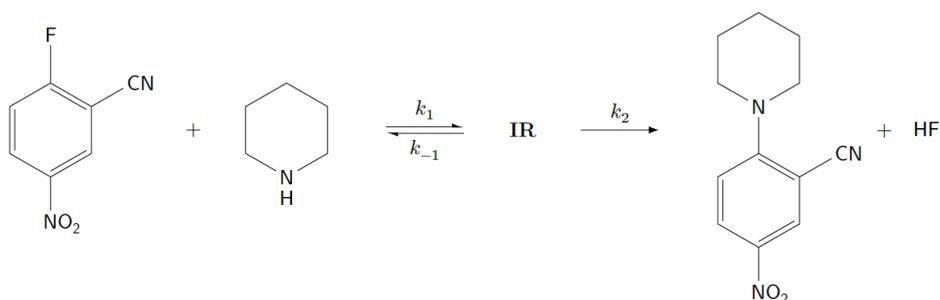


Figure 8 Mécanisme A

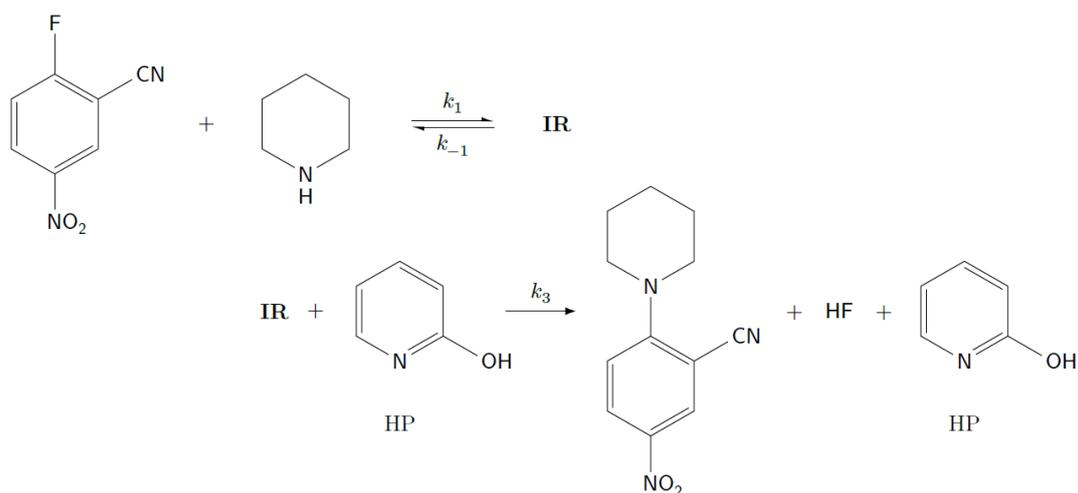


Figure 9 Mécanisme B

21. Proposer une structure pour l'intermédiaire réactionnel **IR**, commun aux deux mécanismes et obtenu par addition nucléophile de la pipéridine **Pip** sur le 2-fluoro-5-nitrobenzonitrile **3**. Expliquer pourquoi les substituants **CN** et **NO₂** favorisent cette addition : on pourra écrire quelques formules limites explicites de cet intermédiaire pour argumenter.
22. Montrer que, moyennant certaines hypothèses, la vitesse de cette réaction s'exprime sous la forme $v = k_{app} \cdot [\mathbf{3}] \cdot [\mathbf{Pip}]$. On appliquera notamment l'approximation de l'état quasi stationnaire à l'intermédiaire IR pour les deux mécanismes et on exprimera k_{app} en fonction des constantes de vitesse et de $[\mathbf{HP}]$, la concentration en catalyseur bifonctionnel HP.

23. Montrer que, selon les valeurs du rapport $\frac{k_{-1}}{k_2+k_3[HP]}$, le catalyseur HP est efficace ou pas.
24. Expliquer comment le tracé du graphe $k_{app} = f([HP])$ permet d'accéder à l'efficacité du catalyseur, c'est-à-dire au rapport k_3/k_2 .

Le suivi cinétique de cette substitution nucléophile aromatique s'effectue par spectrophotométrie UV à une longueur d'onde de 370 nm où seul le produit **6** absorbe. On mélange, dans une cuve d'un spectrophotomètre thermostaté à 25 °C, 1 mL de la solution chloroformée de **Pip** à la concentration $[Pip]_0 = 4,8 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, une quantité de HP variable puis on ajoute 1 mL de la solution chloroformée de **3** à $2,67 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ en déclenchant le chronomètre. On relève les valeurs d'absorbance A du mélange toutes les 30 secondes pendant une heure. On obtient alors le graphe de la figure 10 représentant l'évolution temporelle de l'absorbance du mélange à 370 nm.

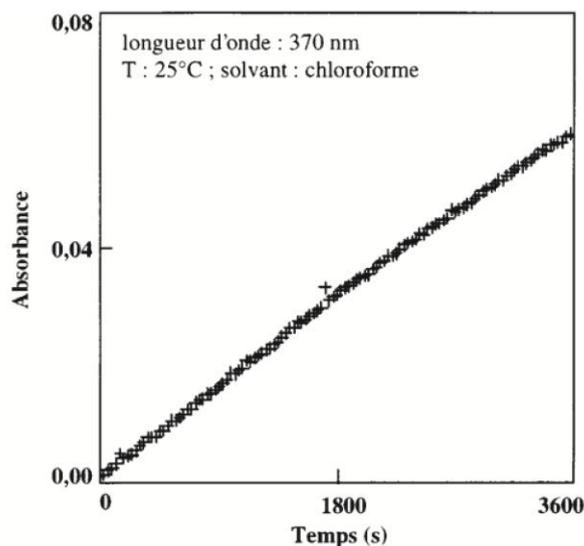
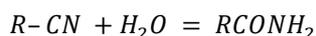


Figure 10 Évolution temporelle de l'absorbance du mélange à 370 nm et 25 °C

25. Montrer qu'en début de réaction, les modèles mécanistiques prévoient l'expression de l'évolution temporelle de l'absorbance suivante : $A = k_{app} \cdot [Pip]_0 \cdot A_{fin} \cdot t$.
26. Cette étude expérimentale permet-elle de valider la loi de vitesse établie précédemment ?
27. Conclure sur l'efficacité du catalyseur bifonctionnel HP dans cette substitution.

II Hydratation de l'acétonitrile catalysée par un complexe du zinc

L'atome de carbone fonctionnel d'un nitrile R-CN a un caractère électrophile peu marqué et l'eau est un mauvais nucléophile. L'hydratation d'un nitrile pour donner un amide, modélisée par la réaction d'équation



ne peut être réalisée qu'en imposant des conditions opératoires vigoureuses. De plus, dans ces conditions, l'amide obtenu est lui-même hydrolysé pour donner, selon le pH, l'acide carboxylique ou l'ion carboxylate correspondant. L'hydratation contrôlée d'un nitrile pour former un amide représente donc un véritable défi.

Les nitrile hydratases, enzymes produites par certaines bactéries, sont des métallo-enzymes à base de fer ou de cobalt. La coordination du nitrile au centre métallique de cette enzyme permet d'en réaliser l'activation et de catalyser son hydratation en amide. On se propose, dans cette partie, d'étudier un complexe du zinc dont la structure est représentée figure 11, qui s'est révélé être un catalyseur de la réaction d'hydratation de l'acétonitrile CH_3-CN en éthanamide CH_3CONH_2 .

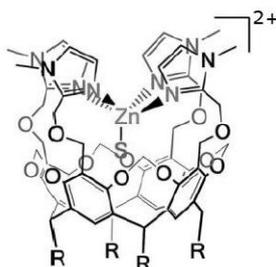


Figure 11 Structure du complexe $[Rim_4ZnS]^{2+}$; le groupe R est le groupe pentyle ; S représente une molécule de solvant ou un autre ligand

Pour l'écriture des réactions et des mécanismes on pourra utiliser des écritures simplifiées des espèces chimiques mises en jeu en ne faisant intervenir que les parties concernées.

II.A – Synthèse du ligand Rim4

Dans cette sous-partie, on se propose d'étudier la synthèse du ligand *Rim*₄, dont la structure est donnée figure A, à partir du C-pentylcalix[4]resorcinarène **1** (figure B). Le groupe R est le groupe pentyle.

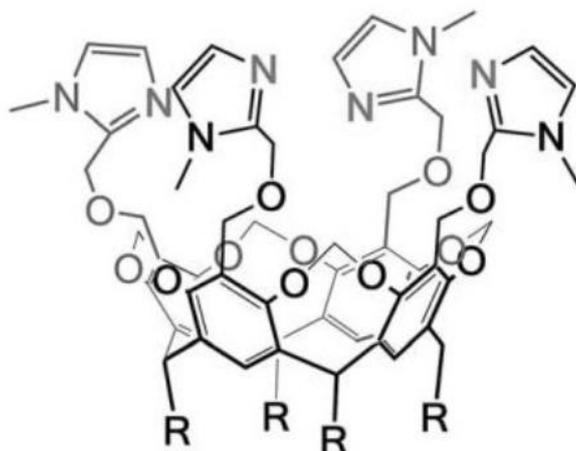


Figure A Structure du ligand *Rim*₄

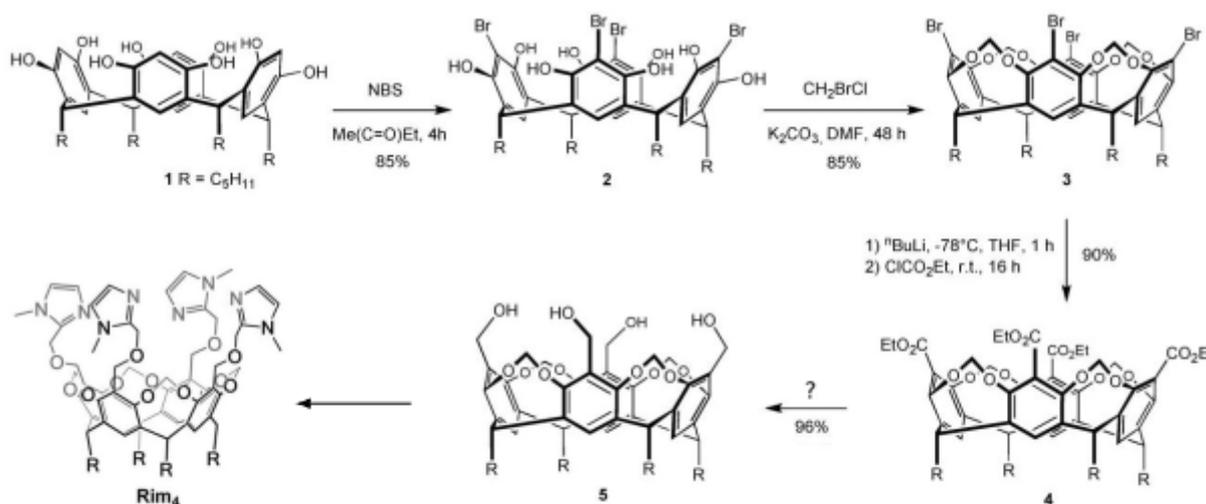


Figure B Séquence réactionnelle de la synthèse du complexe *Rim*₄ (r.t. = room temperature = température ambiante)

II.A.1) Passage de 2 à 3

Cette étape fait intervenir du carbonate de potassium et du bromochlorométhane.

28. Représenter un schéma de Lewis pour l'ion carbonate CO_3^{2-} . Proposer, en justifiant, un encadrement pour la valeur de la longueur de la liaison CO et une valeur pour l'angle \widehat{OCO} .
29. Écrire les équations des quatre réactions successives permettant de rendre compte de la formation de **3** à partir de **2**. Préciser leur nature et justifier leur ordre de succession.

II.A.2) Passage de 3 à 4

Le butyllithium, nBuLi, réagit avec les dérivés bromés et iodés pour former le composé organolithien. L'équation de la réaction correspondante est la suivante :



Cette réaction permet la préparation de divers organolithiens.

30. Expliquer la stratégie de synthèse mise en place pour obtenir **4** à partir de **3**. Commenter soigneusement la réponse en termes de réactivités comparées. Préciser quelle réaction parasite est envisageable.

II.A.3) Passage de 4 à 5

31. Proposer les conditions opératoires pour obtenir **5** à partir de **4**, en précisant, en particulier, le(s) réactif(s) à utiliser, les étapes à mettre en oeuvre, la nature des solvants à employer.

II.A.4) Passage de 5 au ligand Rim₄

La synthèse du ligand *Rim*₄ s'effectue à partir du tétra(alcool)cavitand **5** selon le protocole opératoire suivant.

Sous atmosphère inerte et à 0 °C, dissoudre 420 mg (soit 0,45 mmol) de tétra(alcool)cavitand **5** dans 8 mL de DMF anhydre (figure 12). Ajouter goutte-à-goutte la solution obtenue à une suspension de 544 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans le DMF anhydre. Agiter pendant 30 min à 0 °C puis pendant 2 h à température ambiante. Ajouter, à 0 °C et à 15 min d'intervalle, 606 mg (soit 3,6 mmol) de 2-(chlorométhyl)-1-méthyl-1H-imidazole (figure 12) en quatre fractions. Agiter la suspension orange obtenue à température ambiante pendant toute une nuit. Après hydrolyse puis diverses opérations de lavage et de purification, on obtient 389 mg d'un solide blanc cassé, soit un rendement de 64 %.



Figure 12 Structure du DMF (à gauche) et du 2-(chlorométhyl)-1-méthyl-1H-imidazole (à droite)

32. Rappeler les caractéristiques du solvant DMF et justifier son utilisation lors de cette étape de la synthèse du ligand *Rim*₄.
33. La dernière étape dans le traitement du produit de la synthèse consiste en la recristallisation du solide obtenu dans un mélange éthanol/eau dans les proportions 50/50 en volume. Préciser l'objectif ainsi que le principe de la recristallisation.
34. Déterminer la valeur du rendement de la synthèse totale du ligand *Rim*₄ à partir de **1**.

Le tableau 3 donne les signaux du spectre de résonance magnétique nucléaire du proton du ligand *Rim*₄ enregistré à 600 MHz dans le chloroforme deutéré *CDCl*₃.

| δ (ppm) | multiplicité | constante de couplage | intégration relative |
|----------------|--------------|-----------------------|----------------------|
| 7,03 | singulet | | 4H |
| 6,93 | singulet | | 4H |
| 6,89 | singulet | | 4H |
| 5,57 | doublet | $^2J = 7,2$ Hz | 4H |
| 4,70 | triplet | $^3J = 8,4$ Hz | 4H |
| 4,56 | singulet | | 8H |
| 4,20 | singulet | | 8H |
| 4,16 | doublet | $^2J = 7,2$ Hz | 4H |
| 3,62 | singulet | | 12H |
| 2,13 | multiplet | | 8H |
| 1,34 | multiplet | | 24H |
| 0,88 | triplet | $^3J = 7,2$ Hz | 12H |

Tableau 3 Signaux du spectre de RMN du ligand *Rim*₄

35. Sur la figure A reproduite en fin de sujet, identifier, sans chercher à les distinguer, les protons associés aux signaux se trouvant à 7,03 ppm, 6,93 ppm et 6,89 ppm.
36. Justifier la multiplicité des signaux se trouvant à 3,62 ppm et 5,57 ppm.

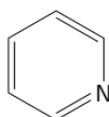
Données

| | |
|--|------|
| pK_a des couples acido-basiques | |
| ion pyridinium - pyridine | 5,3 |
| phénol - ion phénolate | 9,9 |
| ion hydrogénocarbonate - ion carbonate | 10,3 |

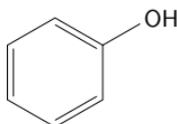
Enthalpie de dissociation et longueur moyenne de liaison

| Liaison | C-C | C=C | C-H | C-O | C=O | C-N | C=N | O-H | N-H |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| $\Delta_{\text{diss}} H^\circ$ (kJ·mol ⁻¹) | 347 | 615 | 414 | 351 | 730 | 293 | 615 | 464 | 390 |
| Longueur moyenne (pm) | | | | 143 | 123 | | | | |

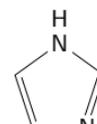
Formules topologiques



Pyridine

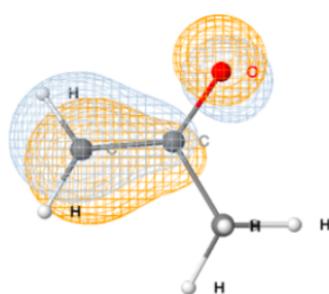


Phénol

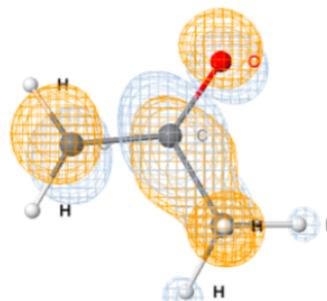


Imidazole

Orbitales frontalières de l'ion énolate issu de la propanone



-2 eV



8 eV

Table de déplacements chimiques en RMN ¹H

| Proton | Groupe fonctionnel | δ (ppm) |
|-------------------------------------|------------------------|----------------|
| -CH ₂ -CH ₃ | | 0,8 - 1,5 |
| -CH ₂ -CH ₂ - | | 1,3 - 2,0 |
| -CH-Ar | | 2,4 - 2,6 |
| -CH-OR | Éther | 3,2 - 3,4 |
| -CH-NRR' | Amine | 2,5 - 2,8 |
| =C-H | aromatique | 6,5 - 8,0 |
| =C-H | vinylique non conjugué | 4,9 - 6,0 |
| =C-H | vinylique conjugué | 4,5 - 7,0 |

Ar désigne un groupe aromatique et R un groupe aliphatique saturé

Problème 2 : Synthèse de la fusarisétine A

Remarque : Des tables RMN-IR complètes étaient données avec le sujet original : utiliser les tables RMN-IR distribuées pour résoudre ce problème.

En 2011, l'équipe du professeur Ahn a isolé un composé naturel, la fusarisétine A, à partir d'un champignon terricole, le *Fusarium* sp. FN080326. La fusarisétine A a suscité l'intérêt pour ses propriétés anticancéreuses, sans être cytotoxique.

Ce composé a une structure complexe ; il contient en particulier une jonction spiranique, c'est-à-dire que deux de ses cycles sont reliés uniquement par un seul atome commun (figure 1). La stéréochimie de plusieurs des centres stéréogènes de la fusarisétine A a été intentionnellement omise.

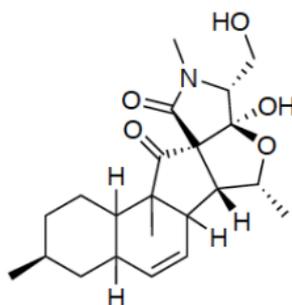
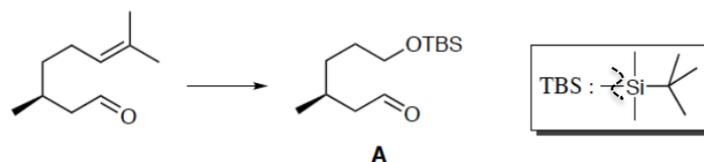


Figure 1 - Structure de la (-)-fusarisétine A

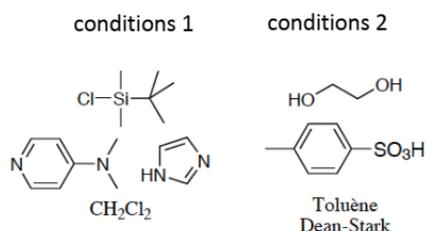
Ce problème est consacré à l'étude d'une partie de la synthèse totale de cette molécule.

Stratégie de synthèse

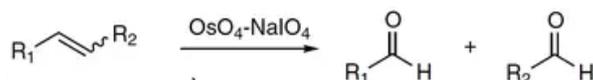
On étudie dans un premier temps la synthèse de la molécule **A** réalisée à partir du (S)-(-)-citronellal dont la structure est proposée ci-dessous. La synthèse de **A** publiée par Inoue et coll. se déroule en cinq étapes.



Une partie des conditions opératoires utilisées pour réaliser deux des étapes de la transformation du citronellal en aldéhyde **A** sont rassemblées ci-après.



On indique qu'un des étapes utilise une oxydation de Lemieux-Johnson présentée ci-dessous :



- En détaillant le raisonnement, proposer une séquence réactionnelle mettant notamment en jeu les conditions opératoires données et permettant de convertir le (S)-(-)-citronellal en molécule **A**. Justifier l'ordre des étapes de la séquence réactionnelle proposée et préciser les réactifs, les solvants et les conditions opératoires.
- Donner le mécanisme pour l'étape mettant en jeu les conditions 2. Expliquer le rôle du toluène et l'intérêt du montage Dean-Stark.

Synthèse stéréosélective de la décaline G

Le schéma synoptique de la synthèse du composé **G** à partir du composé **A** est présenté figure 2.

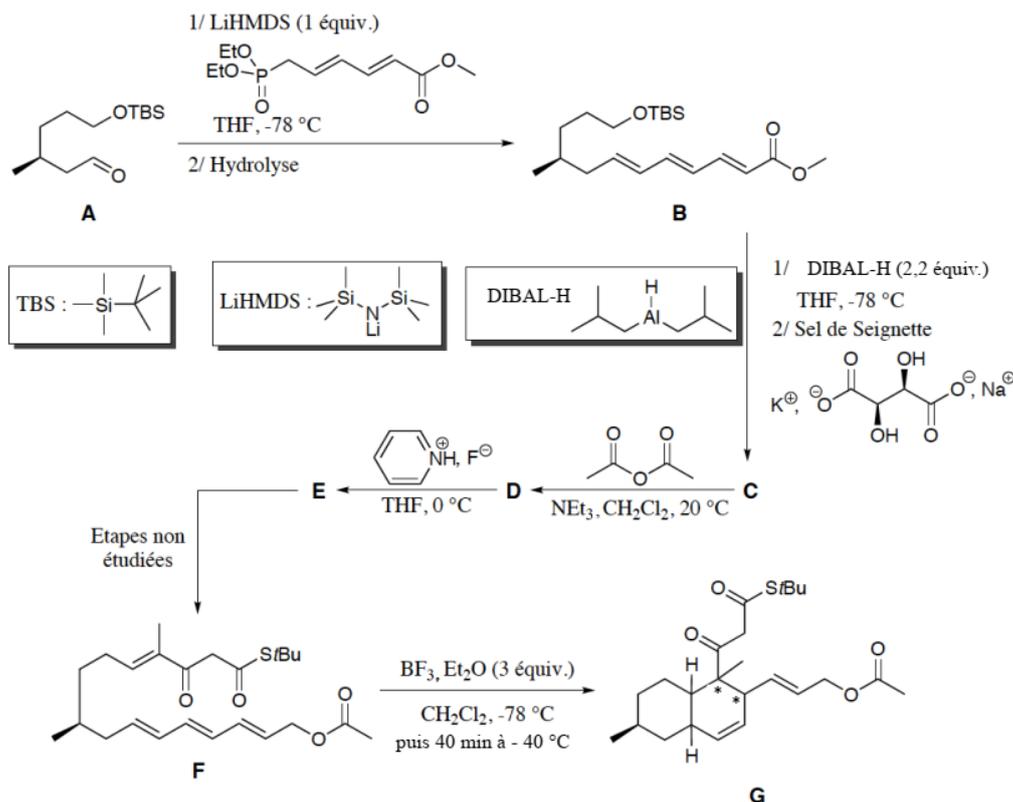


Figure 2 – Schéma synoptique de la synthèse de la décaline **G**.

Le composé **A**, énantiomériquement pur, est ajouté, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, à une solution contenant 1,0 équivalent molaire de LiHMDS (bis(triméthylsilyl)amidure de lithium) et un léger excès de phosphonate (composé phosphoré). Le milieu est hydrolysé et on isole, après purification, le composé **B** avec un rendement de 71 %.

Le spectre de RMN ^1H du composé **B**, enregistré dans CDCl_3 à la fréquence de 400 MHz, est présenté dans la table 1 donnée en annexe.

3. Combien de stéréo-isomères sont susceptibles d'être obtenus ? Quelle est la relation de stéréo-isomérisie qui les lie ?
4. En explicitant le raisonnement, attribuer les signaux nos 1, 5, 6, 7 et 8 (cf. table 1) aux protons qui en sont responsables.

En solution dans le THF, le composé **B** est traité, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, par 2,2 équivalents molaires d'hydrure de diisobutylaluminium en solution dans l'hexane. Le milieu est agité à cette température pendant 30 min, puis une solution saturée de sel de Seignette (cf. figure 2) y est ajoutée. La suspension obtenue est alors agitée vigoureusement jusqu'à disparition complète du précipité. Le contenu de la phase aqueuse est extrait par de l'éthanoate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées, le solvant est évaporé, puis le produit **C** obtenu est purifié par chromatographie. Lors de la transformation de **B** en **C**, le spectre d'absorption IR montre la disparition d'une bande à 1720 cm^{-1} et l'apparition d'une bande à 3356 cm^{-1} .

5. Que peut-on déduire de la comparaison des spectres d'absorption IR de **B** et de **C** ? Donner la structure du produit **C**.

Le composé **C** est dissous dans du dichlorométhane contenant de la triéthylamine en léger excès. L'anhydride éthanoïque est ensuite ajouté goutte à goutte. Après deux heures d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée. Après traitement et purification, **D** est obtenu avec un rendement de 96 %.

6. Donner la formule de **D** et proposer un mécanisme pour sa formation.

Finalement, **D** est solubilisé dans le THF dans un récipient en plastique. Une solution contenant un mélange d'acide fluorhydrique et de pyridine est ajoutée goutte à goutte à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'hydrolyse du milieu réactionnel est suivie de l'extraction de la phase aqueuse par l'éthanoate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de la saumure, séchées, et le solvant est évaporé. **E** est obtenu, après purification, avec un rendement de 93 %. Par rapport au spectre de RMN ^1H de la molécule **D**, on observe, entre autres, la disparition des signaux intégrant respectivement pour neuf et six protons, et l'apparition d'un singulet intégrant pour un proton, de déplacement chimique égal à 2,30 ppm.

7. Donner la structure du composé **E**. Analyser le rôle du groupe tert-butyldiméthylsilyle (TBS) dans la stratégie de synthèse adoptée par les auteurs.

E est transformé en **F** par une séquence réactionnelle non étudiée ici. Ce composé est converti, en présence de trifluoroborane, en solution dans l'éthoxyéthane, en un seul composé bicyclique **G**. Cette réaction intramoléculaire, stéréosélective, permet de créer en une seule étape quatre centres stéréogènes. Les stéréodescripteurs des centres stéréogènes marqués d'une étoile sont tous les deux (R).

8. Compléter la structure de la molécule **G** en indiquant la position (par rapport au plan moyen de **G**) des substituants présents sur les centres stéréogènes contrôlés au cours de l'étape de cyclisation. On justifiera soigneusement le raisonnement utilisé pour expliquer les positions proposées.

Étude de l'étape clé de la synthèse : formation d'un complexe η_3 -allyle du palladium

Dans leur analyse rétrosynthétique, les auteurs ont proposé de former le cycle à cinq atomes de carbone à l'aide d'une réaction de substitution allylique. Cette transformation a été, en pratique, réalisée en trois étapes à partir du composé **G** (figure 3). Elle exploite la capacité qu'ont les complexes de palladium au degré d'oxydation 0 à former des complexes η_3 -allyle possédant un ligand appauvri en électron (η_3 indique ici la coordination de trois atomes contigus du ligand). L'objet de cette partie est d'étudier les caractéristiques de cette transformation.

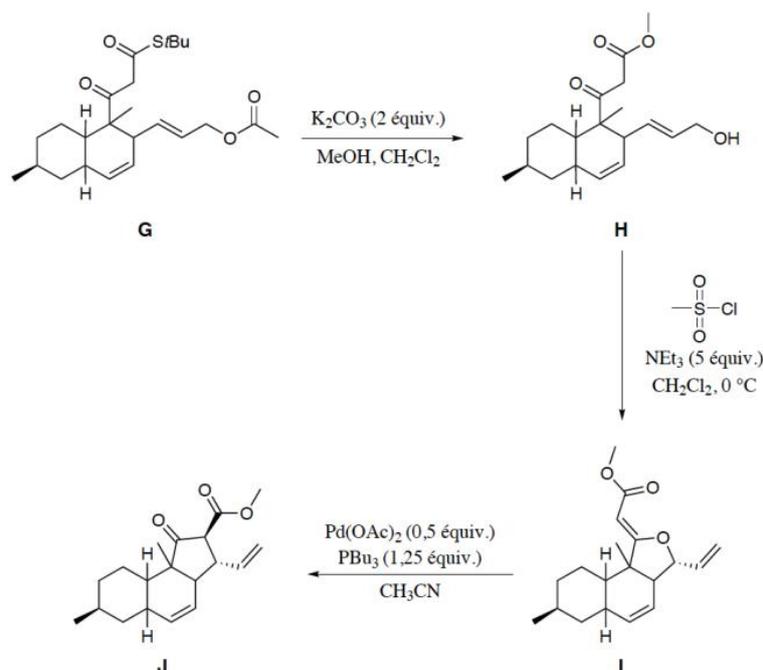


Figure 3 – Formation stéréosélective du cycle à cinq atomes de carbone à l'aide d'une réaction palladocatalysée.

L'ester **G** est traité par du carbonate de potassium dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane pour conduire après hydrolyse au cétoester **H**. L'analyse RMN du proton du produit **H** dans le chloroforme deutéré à température ambiante indique qu'il existe sous deux formes dans ces conditions. En plus des pics attendus pour la forme majoritaire (95 %) du cétoester **H**, on relève dans le spectre RMN obtenu deux signaux supplémentaires, un singulet intégrant pour un proton à δ égal à 12,3 ppm, et un singulet intégrant pour un proton à δ égal à 5,12 ppm.

9. Comment s'appellent les deux formes dont il est question pour le cétoester **H** ? Dessiner la structure de la forme minoritaire du composé **H**, puis attribuer les protons aux pics supplémentaires observés dans le spectre RMN du proton.

Le cétoester **H** est solubilisé dans le dichlorométhane. À la solution obtenue sont successivement ajoutés de la triéthylamine et le chlorure de l'acide méthanesulfonique. On suppose qu'il se forme transitoirement dans le mélange réactionnel un composé, noté **I1**, qui réagit in situ pour conduire à l'ester tricyclique **I**.

10. Quel composé est habituellement préparé par action du chlorure de l'acide méthanesulfonique sur un alcool, et quel est son intérêt ? Proposer alors une structure pour l'intermédiaire réactionnel **I1**.
11. Proposer un mécanisme schématisé pour la transformation de **I1** en **I**.

*La formation du composé **J** à partir de **I** ne sera pas étudiée ici.*

Annexe

TABLE 1 – Spectre de RMN ^1H du composé **B** enregistré à 400 MHz dans CDCl_3 .

| Index | déplacement chimique δ / ppm | intégration relative | Multiplicité spectrale | Constante de Couplage J / Hz |
|-------|--|----------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 7,26 | 1 | dd | 15,3 ; 10,7 |
| 2 | 6,47 | 1 | dd | 14,8 ; 10,7 |
| 3 | 6,15 | 1 | dd | 14,8 ; 10,7 |
| 4 | 6,07 | 1 | dd | 14,8 ; 10,7 |
| 5 | 5,83-5,88 | 1 | m | |
| 6 | 5,78 | 1 | d | 15,3 |
| 7 | 3,67 | 3 | s | |
| 8 | 3,53 | 2 | t | 6,5 |
| 9 | 2,04-2,15 | 1 | m | |
| 10 | 1,90-1,98 | 1 | m | |
| 11 | 1,38-1,57 | 3 | m | |
| 12 | 1,25-1,38 | 1 | m | |
| 13 | 1,03-1,17 | 1 | m | |
| 14 | 0,82-0,84 | 12 | m | |
| 15 | -0,01 | 6 | s | |

Problème 3 : Structure et synthèse de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine

La (-)-quinine et la (+)-quinidine appartiennent à la famille des alcaloïdes et possèdent des propriétés thérapeutiques importantes. Leurs structures sont représentées sur la figure ci-dessous. Elles ont des propriétés basiques et sont constituées d'hétérocycles azotés : l'un de type quinoline portant un groupement méthoxy et l'autre de type quinuclidine portant un groupe fonctionnel vinyle ($-CH = CH_2$). Ces molécules sont stéréoisomères l'une de l'autre et leur relation est qualifiée de pseudo-énantiomérisme. Ces deux espèces chimiques ont été originellement extraites de l'écorce de l'arbuste quinquina dans les années 1820-30 par des chimistes ou pharmaciens français. Historiquement, cette écorce était notamment utilisée dès le début du XVII^e siècle dans la cordillère des Andes comme antipyrétique (lutter contre la fièvre). Des études ultérieures ont montré que ces propriétés sont propres à la (-)-quinine et que celle-ci possède en complément des propriétés analgésiques et antipaludiques. La (+)-quinidine pour sa part a montré des propriétés antiarythmiques intéressantes. La quinine est également un composant aromatisant car elle possède un goût amer. Elle est par exemple présente dans les boissons qualifiées de « Tonic ».

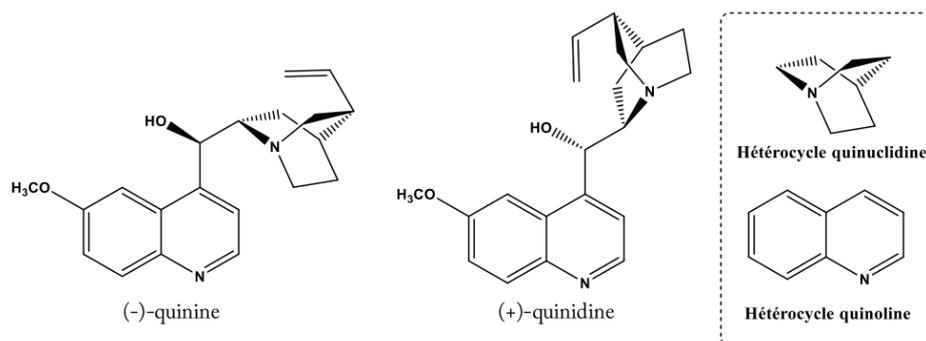


Figure 1 : Structures de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine.

Ce problème propose de s'intéresser dans une première partie (partie A) à l'analyse structurale (configuration et conformation) de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine. La deuxième partie (partie B) s'intéresse à la synthèse de ces deux espèces chimiques.

Les différentes parties sont partiellement reliées mais présentent chacune un grand nombre de questions indépendantes.

Des données physico-chimiques sur les molécules de (-)-quinine et (+)-quinidine sont reportées dans l'annexe 1. Des données spectroscopiques (IR et RMN) et thermodynamiques sont par ailleurs reportées respectivement dans les annexes 2 et 3. Une banque de réactions de chimie organique fait finalement l'objet de l'annexe 4.

Partie A. Étude structurale de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine

I. Stéréoisomérisme de configuration

1. Donner la signification du signe (-) dans le nom de la (-)-quinine.
2. Dans le nom donné à la (-)-quinine en nomenclature IUPAC (annexe 1), indiquer le nom de la molécule considérée comme chaîne principale et des groupes fonctionnels considérés comme des substituants.
3. Localiser sur la structure de la (-)-quinine, les carbones stéréogènes notés R, 2S, 4R, 8R dans le nom en nomenclature IUPAC de la (-)-quinine.
4. Justifier le descripteur stéréochimique (R) spécifié au début du nom en nomenclature IUPAC de la (-)-quinine.
5. Donner le nombre maximum de stéréoisomères théoriquement possibles pour la (-)-quinine. Indiquer combien cette molécule en possède effectivement en justifiant pourquoi.
6. (*) Indiquer la relation stéréochimique liant la (-)-quinine et la (+)-quinidine. Expliquer pourquoi on parle de relation de pseudo-énantiomérisme entre ces molécules en vous appuyant sur les propriétés physico-chimiques données dans l'annexe 1.

II. Stéréoisomérisme de conformation

Des calculs théoriques ont été menés récemment pour identifier les différentes conformations possibles pour la molécule de (-)-quinine. Six conformations particulières ont été identifiées et notées Q-1-c, Q-1-t, Q-2-c, Q-2-t, Q-3-c, Q-3-t. Leur énergie relative dans le vide ainsi que quelques angles dièdres et une valeur théorique du nombre d'onde de la vibration d'élongation OH sont reportés dans le tableau ci-dessous pour chaque conformation. L'orientation du groupement méthoxy (OMe) de l'hétérocycle quinoline relativement à l'hétérocycle quinuclidine est spécifiée dans le nom de la conformation par un c pour cis, si le méthyle de ce groupe est orienté vers l'hétérocycle quinuclidine, et t pour trans, s'il ne l'est pas. Les conformations Q-1-c et Q-1-t ne diffèrent donc dans leur structure que par l'orientation du groupement méthoxy. Il en va de même pour Q-2-c et Q-2-t ainsi que Q-3-c et Q-3-t.

| Conformation | Énergie relative dans le vide en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ | Angle dièdre ($\text{C}_9\text{-C}_{10}\text{-C}_{12}\text{-C}_{14}$) en $^\circ$ | Angle dièdre ($\text{C}_{10}\text{-C}_{12}\text{-C}_{14}\text{-N}_{15}$) en $^\circ$ | Angle dièdre ($\text{O}_{13}\text{-C}_{12}\text{-C}_{14}\text{-N}_{15}$) en $^\circ$ | Angle dièdre ($\text{H}_{13}\text{-O}_{13}\text{-C}_{12}\text{-C}_{14}$) en $^\circ$ | $\sigma(\text{OH})$ en cm^{-1} |
|--------------|--|---|--|--|--|---|
| Q-1-c | 0 | 99,3 | 153,6 | -82,4 | 174,0 | 3766 |
| Q-1-t | 5,23 | 99,6 | 155,8 | -80,4 | 172,2 | 3767 |
| Q-2-c | 7,25 | 99,8 | -87,5 | 39,0 | -24,1 | 3514 |
| Q-2-t | 9,48 | 100,5 | -88,8 | 37,7 | -23,0 | 3507 |
| Q-3-c | 15,58 | -81,6 | -90 | 41,3 | -23,0 | 3513 |
| Q-3-t | 19,24 | -83,4 | -87,5 | 43,8 | -25,7 | 3545 |

Tableau 1 - Énergie relative dans le vide, angles dièdres et nombre d'onde de la vibration d'élongation de liaison O-H dans le cas des six conformations issues de calculs théoriques. La numérotation des atomes est spécifiée sur la Figure 4.

Les structures de ces six conformations sont représentées par ailleurs ci-dessous et notées cette fois-ci **QA** à **QF**. L'objectif de cette partie est d'associer chacune des conformations Q-1-c, Q-1-t, Q-2-c, Q-2-t, Q-3-c et Q-3-t explicitées précédemment à sa structure géométrique (**QA** à **QF**).

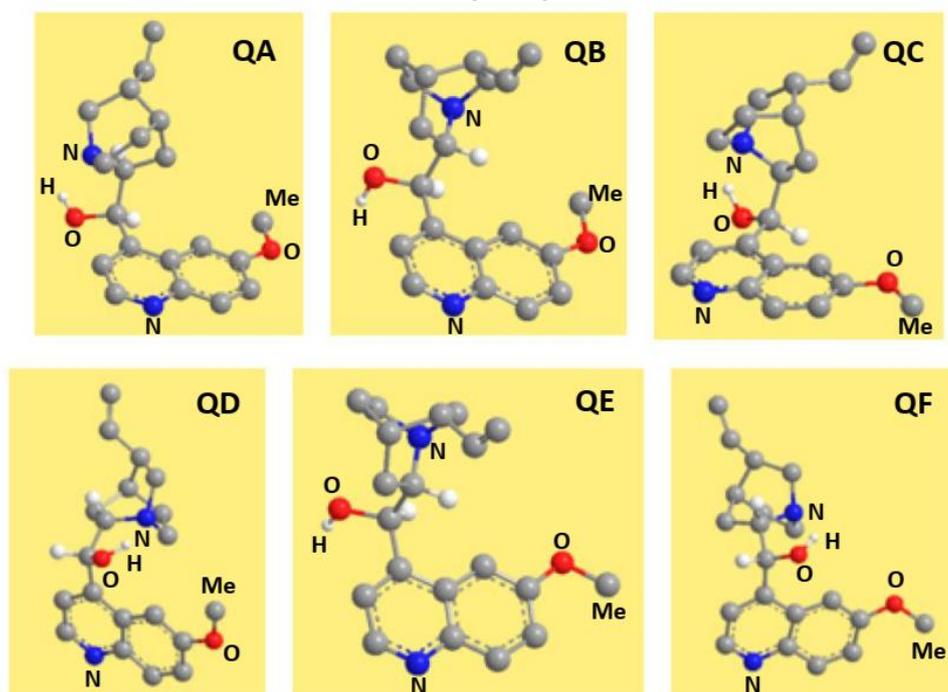


Figure 2 - Structures géométriques des conformations de la (-)-quinine **Q** issues de calculs théoriques (seuls les atomes d'hydrogène potentiellement utiles à l'étude sont représentés).

L'analyse par diffraction des rayons X d'un cristal de (-)-quinine a permis d'obtenir la maille conventionnelle ci-dessous. Le motif est constitué de l'ensemble des molécules de quinine représentées sur la figure.

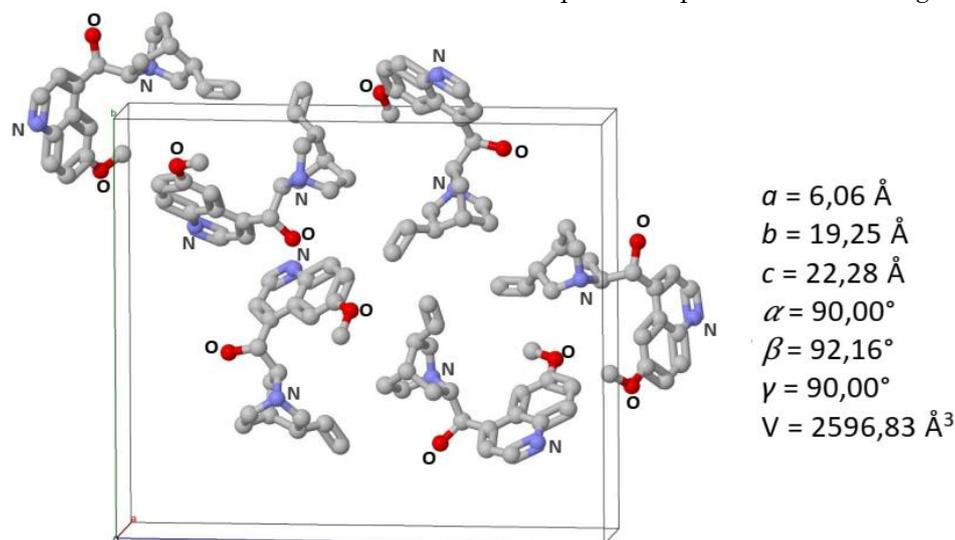


Figure 3 - Maille conventionnelle obtenue par diffraction des rayons X (les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés). Les paramètres de maille a , b , c , α , β , γ et le volume V sont indiqués dans la partie droite.

Loi de Hooke

En spectroscopie d'absorption infrarouge, la loi de Hooke permet de relier le nombre d'onde s à des grandeurs caractéristiques de la liaison selon l'équation suivante :

$$\sigma(AB) = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

où $\mu = \frac{m_A m_B}{m_A + m_B}$ est la masse réduite, m_A et m_B les masses atomiques des atomes A et B et k la constante de raideur de la liaison (AB) concernée. Dans cette formule, c est la célérité de la lumière dans le vide.

- Justifier que les structures QA à QF sont des conformations de la même molécule.
- Définir ce qu'est une liaison (ou un pont) hydrogène et indiquer comment évolue son énergie en fonction de paramètres géométriques pertinents entre les atomes mis en jeu.
- Indiquer comment se traduit la présence d'un pont hydrogène sur le nombre d'onde de la vibration d'élongation de la liaison O-H.
- (*) En vous appuyant sur la question 8 et le tableau 1, identifier parmi les structures QA à QF celles qui sont susceptibles de présenter une liaison hydrogène intramoléculaire (d'énergie intermédiaire) sachant que les atomes mis en jeu dans ce pont hydrogène (que l'on précisera en utilisant la numérotation de la figure ci-dessous) sont les mêmes pour toutes les structures.

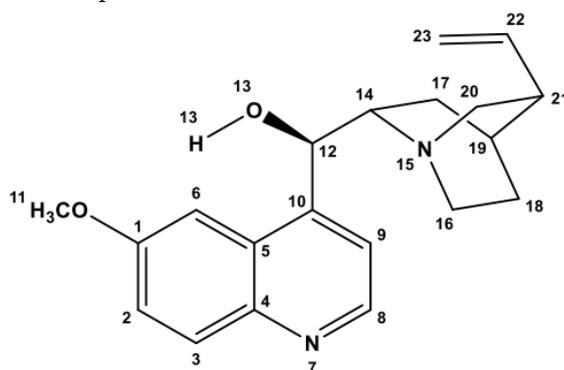
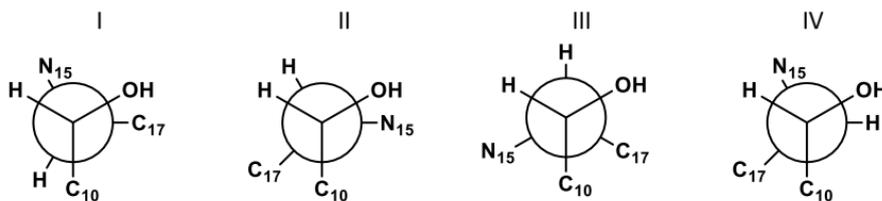


Figure 4 - Numérotation adoptée pour les atomes de la (-)-quinine dans le cadre de la partie A.II. Attention, celle-ci diffère de la numérotation IUPAC de la partie A.I

- (*) Associer, à l'aide des deux questions précédentes et du tableau 1, les conformations Q-1-c à Q-3-t à leurs structures QA à QF. Justifier soigneusement votre réponse.
- Sachant que les résultats issus des calculs théoriques et de la diffraction des rayons X (figure 3) sont en accord, indiquer parmi les 4 représentations de Newman suivantes (I à IV) dans l'axe de la liaison C12-C14 celle attribuable à la conformation la plus stable de la (-)-quinine en justifiant.



- Sachant que dans le cas de la (+)-quinidine la conformation la plus stable possède un angle dièdre (C10-C12-C14-N15) d'environ 180°, proposer une représentation de Newman analogue à celle de la question précédente pour la (+)-quinidine.
- Identifier la nature des liaisons ou interactions responsables de la cohésion du cristal de (-)-quinine. En déduire le type de cristal.
- En vous aidant de l'annexe 1, montrer que le nombre Z de molécules de (-)-quinine par maille est cohérent avec les données cristallographiques de la figure 3.
- À l'aide des questions précédentes (parties I et II), identifier et expliquer la (les) différence(s) majeure(s) observée(s) dans les spectres IR de la (-)-quinine et la (+)-quinidine donnés dans l'annexe 1.
- (*) De même, après avoir indiqué le signal attribuable au proton porté par le carbone C12 dans les spectres RMN de la (-)-quinine et la (+)-quinidine donnés dans l'annexe 1, expliquer la différence de constante de couplage observée pour ce signal dans le cas des deux molécules en vous aidant de l'annexe 2 et des réponses aux questions précédentes.

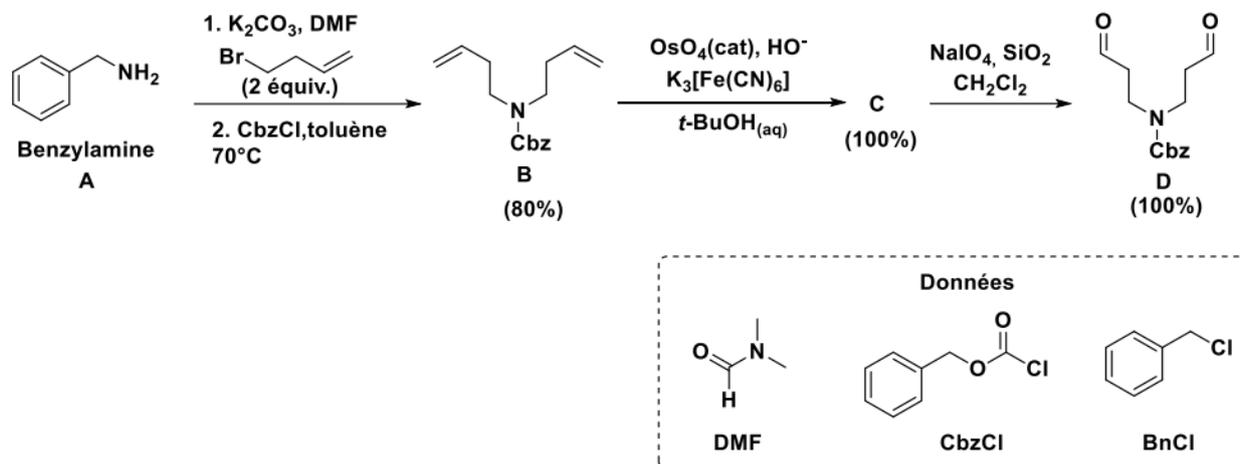
Partie B. Synthèses de la (-)-quinine et de la (+)-quinidine

Dans cette partie, un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels ; les formules utilisées dans les réponses aux questions devront obligatoirement être des représentations topologiques et faire apparaître les doublets non liants et les formes mésomères pertinentes des intermédiaires réactionnels s'il y a

lieu. Une représentation simplifiée des molécules peut être utilisée dans l'écriture des mécanismes réactionnels ou des équations de réaction mais, si c'est le cas, elle doit être clairement explicitée. Une banque de réactions de chimie organique est donnée en annexe 4.

Depuis la première synthèse de la quinine en 1918 à partir de la quinotoxine obtenue par dégradation de la quinine naturelle, plusieurs synthèses ont été proposées par la communauté scientifique. Une des dernières en date est celle qui sera étudiée dans cette partie. Elle utilise comme précurseur la benzylamine **A**.

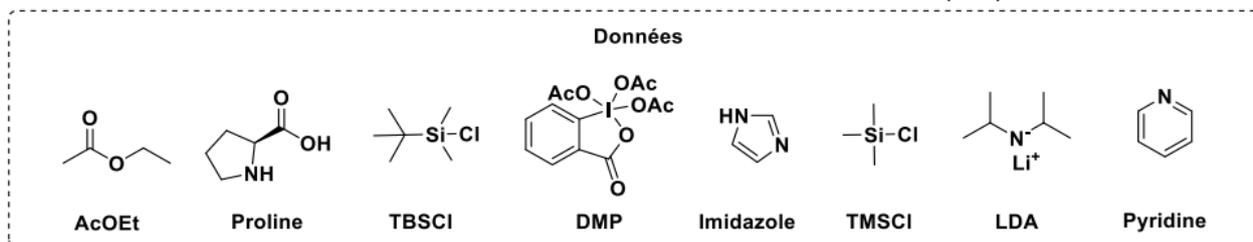
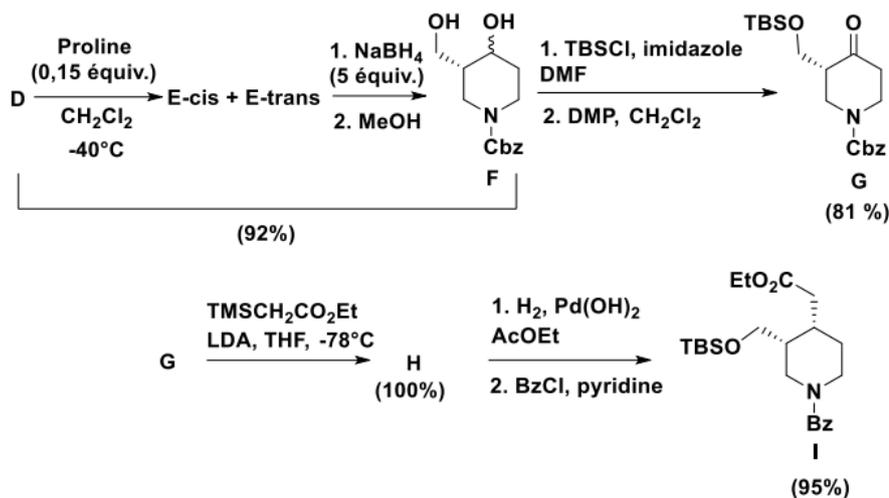
La première étape de la synthèse consiste à obtenir le composé **D** selon la séquence réactionnelle 1 décrite ci-dessous. Le passage de la benzylamine **A** au composé **B** s'effectue en 2 étapes, un composé **AB** est formé lors de la première étape. Ce dernier est alors engagé dans une deuxième étape qui permet de remplacer le groupement Bn par le groupement Cbz.



Séquence réactionnelle 1 : Synthèse du composé **D**.

18. Représenter la structure du composé **AB** et proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de sa formation.

La synthèse se poursuit par l'obtention du composé **I** selon la séquence réactionnelle 2 représentée ci-dessous. Le composé **D** est mis à réagir dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 en présence de proline (catalyseur) pour former deux composés (**E**-cis et **E**-trans) par une réaction de cycloaldolisation énantiosélective. La formation du composé **H** à partir du composé **G** s'opère grâce à une réaction d'oléfination de Peterson dont le mécanisme est représenté sur la figure 9. **H** est obtenu sous la forme de 2 stéréoisomères. Le composé **I** est formé en 2 étapes à partir du composé **H**. Le composé formé à l'issue de la première étape est noté **HI**. BzCl correspond au chlorure de benzyle.



Séquence réactionnelle 2 : Synthèse du composé **I**.

19. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation du composé **E** sans tenir compte de la stéréochimie de la réaction. On considérera que l'on se place en milieu basique.
20. En vous appuyant sur la structure du composé **F**, représenter une structure pour les composés **E-cis** et **E-trans** et indiquer la relation qui existe entre eux. Indiquer en quoi la transformation de **E** en **F** est dite énantiosélective.
21. Le passage du composé **F** au composé **G** s'effectue en 2 étapes, expliquer le rôle de l'étape 1 et la nature de la transformation intervenant lors de l'étape 2.

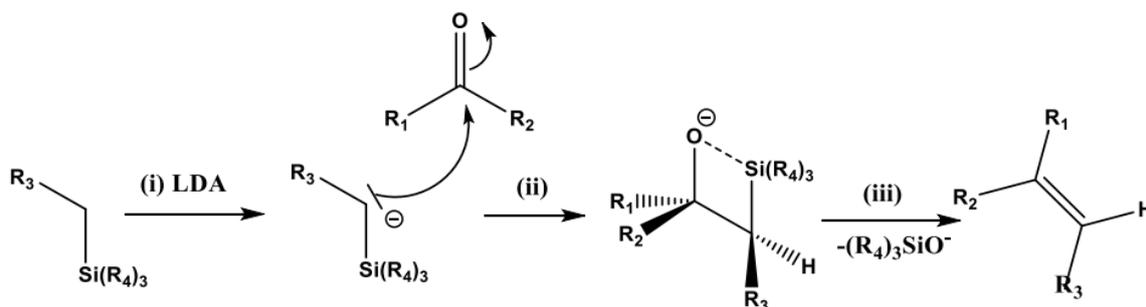
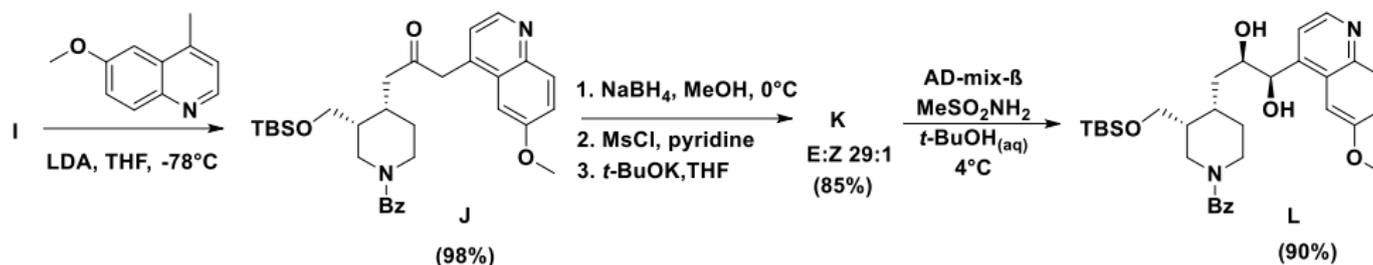


Figure 9 : Mécanisme réactionnel de la réaction d'oléfination de Peterson.

22. Proposer, à partir du mécanisme réactionnel de la figure 9, une structure pour les deux stéréoisomères du composé **H**.

Le composé **L** est synthétisé à partir du composé **I** selon la séquence réactionnelle 3 décrite ci-après. La formation du composé **L** est réalisée en présence de AD-mix- β dont la structure est donnée en annexe 4. Le spectre RMN du proton du composé **K** majoritaire (diastéréoisomère **E**) dans $CDCl_3$ est le suivant : 8,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,38 (m, 7H), 7,29 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,48 (dt, $J = 15,6, 7,6$ Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,91 - 3,62 (m, 2H), 3,51 - 3,11 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 1,95-1,63 (m, 2H), 1,01 - 0,50 (large, 9H), 0,06 (large, 6H). s signifie singulet, d doublet, t triplet et m multiplet.



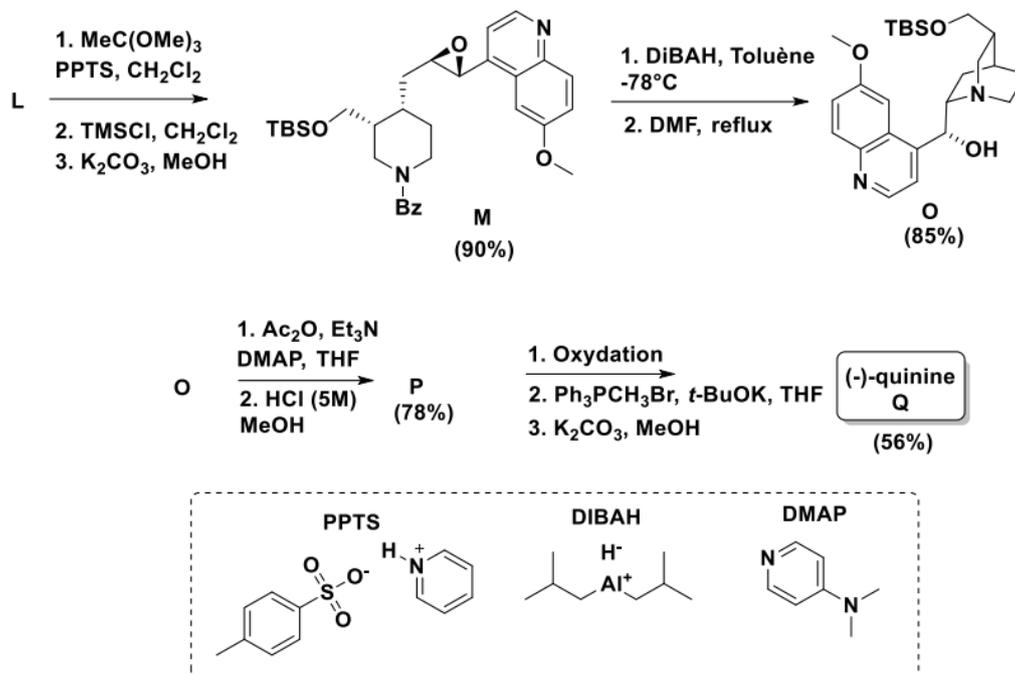
Séquence réactionnelle 3 : Synthèse du composé **L**. MsCl correspond au chlorure de méthanesulfonyle CH_3SO_2Cl .

23. (*) Le passage du composé **J** au composé **K** s'effectue en 3 étapes qui peuvent être suivies chacune par spectroscopie IR. Analyser, en s'aidant de l'annexe 2, ces 3 étapes en reproduisant et remplissant le tableau ci-dessous.

| Étape | Nature ou rôle | Bande(s) à suivre en IR (zone en cm^{-1}) | Évolution de la (des) bande(s) IR |
|-------------|---|--|--|
| Exemple : X | Nature (ex : oxydation, acido-basique, cyclisation...) Rôle (ex : protection, déprotection, activation...) | Liaison C-C (1000 - 1250 cm^{-1}) | Disparition / Apparition / Déplacement |
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |

24. Représenter la structure du stéréoisomère du composé **K** majoritairement obtenu.
25. Indiquer le(s) signal (signaux) RMN du proton qui permet(tent) de conclure sur le stéréoisomère **E** du composé **K** majoritairement obtenu. Justifier leur multiplicité et indiquer comment ce(s) signal (signaux) se trouve(nt) modifié(s) dans le cas du stéréoisomère **Z**.

Finalement, une série de réactions à partir du composé **L** conduit à l'obtention de la (-)-quinine selon la séquence réactionnelle 4 ci-dessous. Le composé **O** est formé en 2 étapes à partir du composé **M**. Le composé formé à l'issue de la première étape est noté **MO**.



Séquence réactionnelle 4 : Dernières étapes de la synthèse de la (-)-quinine **Q**.

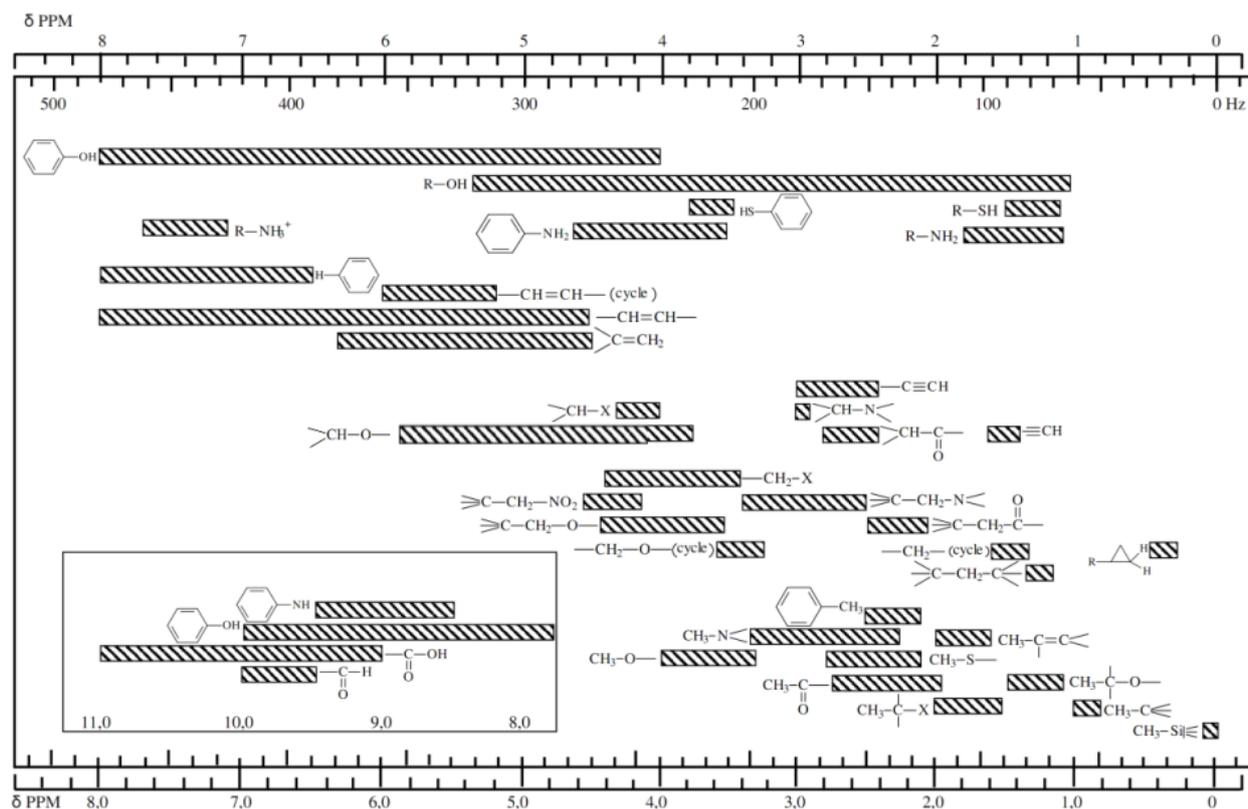
26. Représenter la structure du composé **MO**.
27. Proposer un mécanisme réactionnel pour rendre compte de la formation du composé **O**.
28. Représenter la structure du composé **P**.
29. Indiquer le nom et le rôle des étapes 1 et 2 permettant de former le composé **P**.
30. Proposer des réactifs pour la première étape de la formation de la (-)-quinine à partir du composé **P**.
31. (*) Indiquer les étapes (ex: $\text{A} \rightarrow \text{AB}$ ou $\text{B} \rightarrow \text{C}$) qui induisent la stéréochimie des carbones stéréogènes de la (-)-quinine. Spécifier l'unique étape de la synthèse de la (-)-quinine qu'il est nécessaire de changer pour obtenir la molécule de (+)-quinidine au lieu de la (-)-quinine et proposer un réactif pour obtenir la (+)-quinidine.

Annexes (dans le désordre !)

Annexe 2. Données spectroscopiques (IR et RMN)

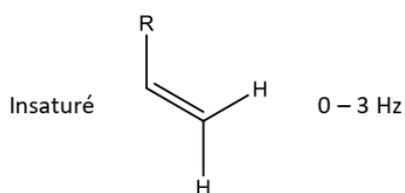
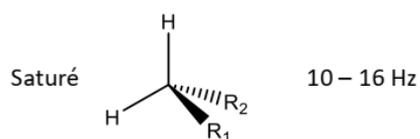
| Liaison | Groupe d'atomes caractéristique | Fonction ou famille | Nombre d'onde σ (cm^{-1}) | Intensité |
|-------------------------|---|----------------------|---|-----------|
| O-H (libre) | C-OH | Alcool | 3580-3670 | Forte |
| O-H (lié par liaison H) | C-OH | Alcool | 3200-3400 | Forte |
| | Carbonyle -COOH | Acide carboxylique | 3200-3400 | Forte |
| N-H | C-NH- | Amine, Amide | 3100-3500 | Moyenne |
| C-H | Cycle benzénique $-\text{C}_6\text{H}_5$ | 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 |

Table de déplacements chimiques en RMN du proton, en ppm.

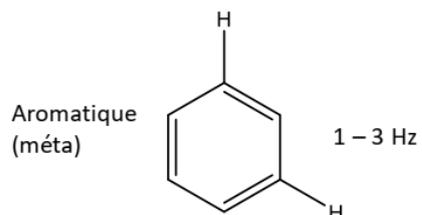
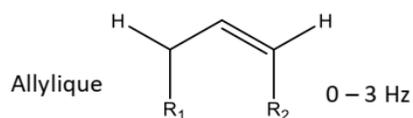


Exemples de constantes de couplage.

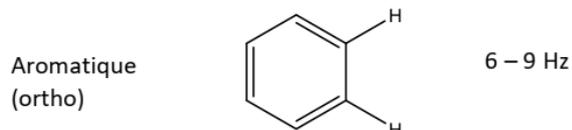
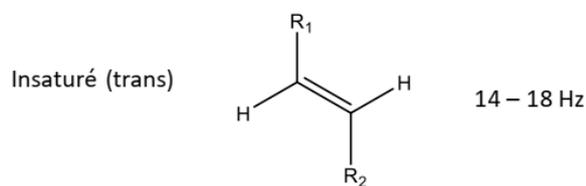
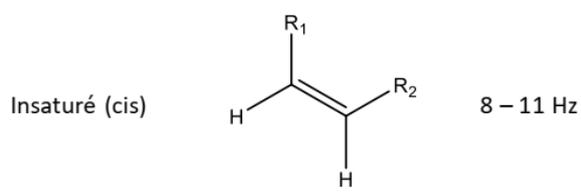
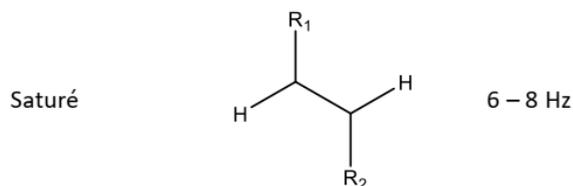
Géminal $^2J_{HH}$

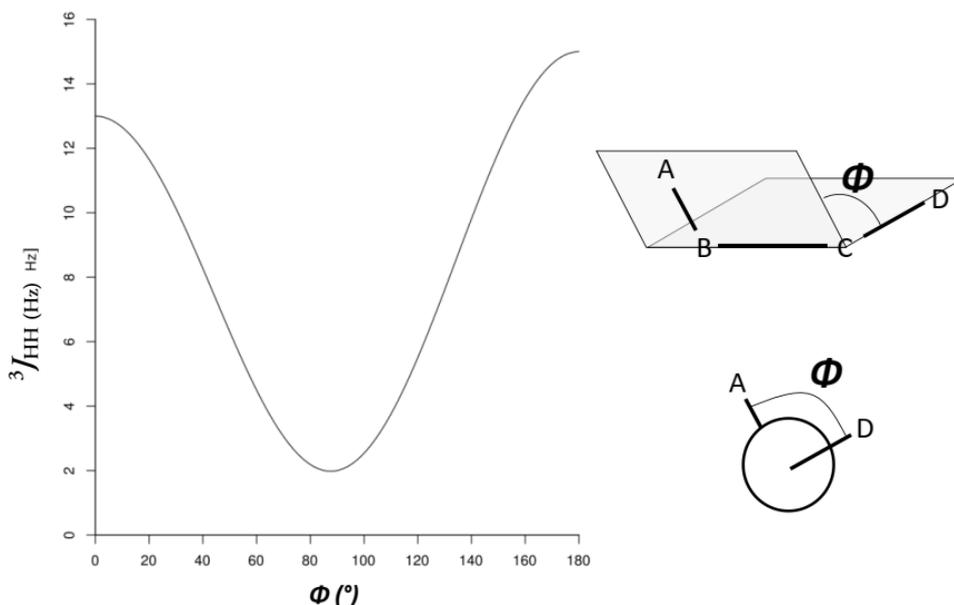


Longue distance $^4J_{HH}$



Vicinal $^3J_{HH}$





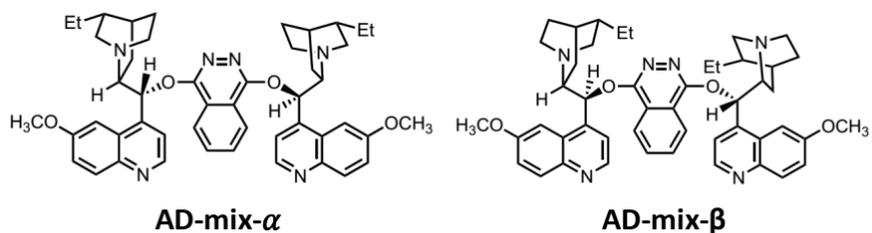
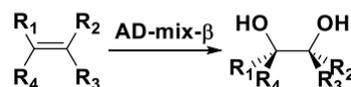
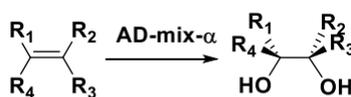
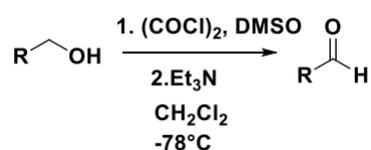
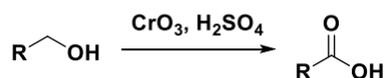
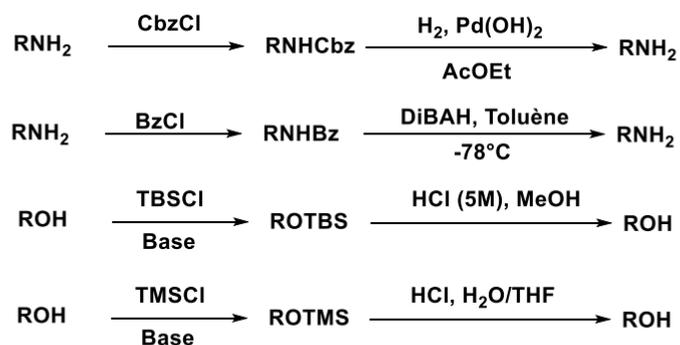
Constante de couplage $^3J_{HH}$ en fonction de l'angle dièdre Φ .

Annexe 1. Données physico-chimiques sur la (-)-quinine et la (+)-quinidine

| | (-)-quinine | (+)-quinidine |
|--|---|---|
| Nom IUPAC | (R)-(6-méthoxyquinolin-4-yl) ((2S,4S,8R)-8-vinylquinuclidin-2-yl) méthanol | (S)-(6-méthoxyquinolin-4-yl) ((2R,4S,8R)-8-vinylquinuclidin-2-yl) méthanol |
| Masse moléculaire / g.mol ⁻¹ | 324 | 324 |
| Température de fusion <i>T_f</i> / °C | 170-175 | 170-172 |
| Pouvoir rotatoire [α] ₈₂₀ ²⁸ / °.mL.g ⁻¹ .dm | - 178 | + 230 |
| Densité <i>d</i> / g.cm ⁻³ | 1,2 | 1,2 |
| <i>LogP</i> [§] à 25°C | 3,44 | 3,44 |
| p <i>K</i> _{a1} et p <i>K</i> _{a2} à 25°C | 4,4 et 8,4 | 4,4 et 8,8 |
| IR (données expérimentales) Nombre d'onde σ / cm ⁻¹ | 3295, 1621, 1507, 1461, 1325, 1235, 1093, 1031 | 3180, 1623, 1509, 1463, 1328, 1236, 1105, 1031 |
| RMN ¹ H (solvant CDCl ₃) / déplacement chimique δ en ppm (multiplicité, Constante de couplage <i>J</i> en Hz, nombre de H, intégration). s = singulet d = doublet m = multiplet | 8,59 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H) 7,61 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H) 7,37 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H) 5,82 (ddd, <i>J</i> = 17,1, 10,1, 7,9 Hz, 1H) 5,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H) 5,05 (m, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,72 (m, 1H) 3,21 (m, 2H) 2,80 (m, 2H) 2,42 (large, 1H) 1,93 (m, 3H) 1,58 (m, 2H) | 8,47 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H) 7,87 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H) 7,46 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H) 7,23 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H) 7,09 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H) 6,01 (ddd, <i>J</i> = 17,5, 10,0, 7,5 Hz, 1H) 5,56 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H) 5,01 (m, 2H) 3,76 (s, 3H) 3,34 (m, 1H) 2,96 (m, 1H) 2,88 (m, 2H) 2,71 (m, 1H) 2,19 (m, 1H) 2,05 (m, 1H) 1,70 (large, 1H) 1,45 (m, 2H) 1,04 (m, 1H) |

[§]Le *LogP* est une mesure de la solubilité différentielle d'espèces chimiques dans deux solvants (coefficient de partage entre une phase organique et une phase aqueuse). Le *LogP* est, en pratique, égal au logarithme de la constante de partage de l'espèce E entre une phase octanol et une phase eau : $\log \left(\frac{[E]_{\text{octanol}}}{[E]_{\text{eau}}} \right)$. Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. Des exemples de valeurs de *LogP* sont donnés : cyclohexane (3,4), toluène (2,7), benzène (1,94), éthanol (-3,2) et glucose (-3,3).

Annexe 4. Banque de réactions de chimie organique



A découper -Problème 1 – question 35

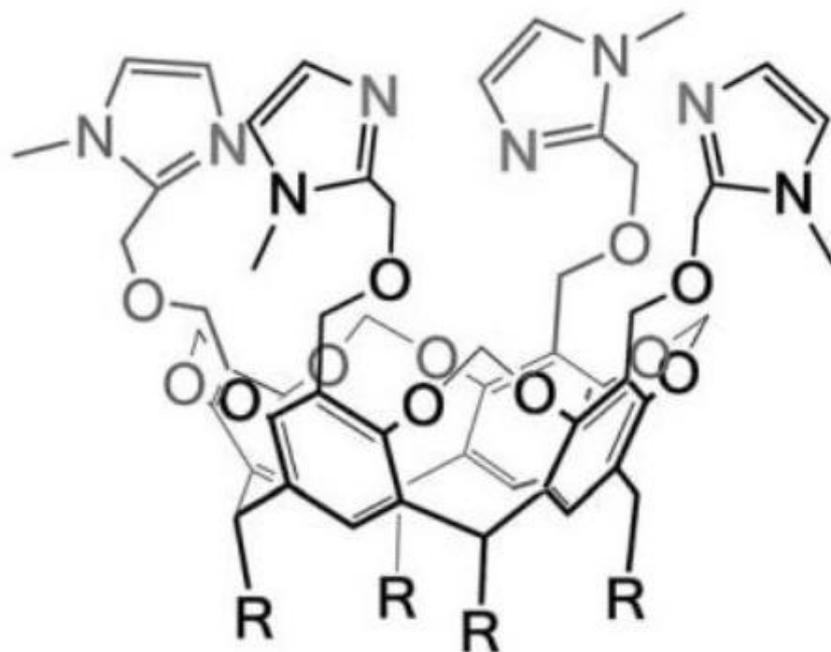


Figure A Structure du ligand Rim₄