

**Les calculatrices sont autorisées**

**Toute démonstration illisible ou incompréhensible sera considérée comme fausse.**

Le sujet est constitué de deux parties, elles-mêmes constituées de sous-parties, largement indépendantes.

La partie A traite de quelques aspects de la chimie des métaux de transition, en particulier des complexes de ces métaux. L'accent est mis ici sur deux métaux, le cobalt et le fer.

## PARTIE A :

### Quelques applications de la chimie des complexes des métaux de transition

Nous nous intéressons ici à la chimie des complexes des métaux de transition, en mettant l'accent sur deux métaux, le cobalt et le fer. Quelques caractéristiques géométriques de complexes du cobalt sont étudiées dans une première partie (A.1, questions A1.1 à A1.9). Ces complexes sont importants dans l'industrie, puisqu'ils peuvent catalyser un certain nombre de réactions. L'étude d'une réaction d'hydroformylation catalysée par un complexe de cobalt fait l'objet des questions A1.10 à A1.14. Les complexes du fer sont connus pour la variabilité de leurs nombres d'oxydation (deuxième partie A.2, questions A2.1 à A2.4). Ils sont également d'une importance considérable en biologie. Un exemple bien connu est celui de l'hémoglobine présente dans le sang et qui assure le transport du dioxygène. Quelques aspects de la chimie de l'hémoglobine font l'objet des questions A2.5 à A2.9.

Les différentes sous-parties sont largement indépendantes.

#### Données :

Numéros atomiques  $Z$  :

Elément	C	O	Co
Numéro atomique $Z$	6	8	27

Masses molaires atomiques (en  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) :

Elément	H	N	O	S	Cl	Co
Masse molaire atomique ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	1,0	14,0	16,0	32,0	35,5	59,0

Constante des gaz parfaits :  $R = 8,314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$

Pression standard  $p^\circ = 1 \text{ bar}$ .

A 298 K :  $\frac{RT}{F} \ln x = 0,06 \log x$  en volts.

Densité de l'acide sulfurique  $d = 1,83$ .

$\text{pK}_{a1} (\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-) = 6,1$

$\text{pK}_{a2} (\text{CH}_3\text{CHOHCOOH}/\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-) = 3,9$ .

### A1. Etude de quelques complexes du cobalt

#### ◆ Géométrie, stéréochimie et chimie en solution aqueuse de quelques complexes du cobalt

Le cobalt (II) peut former des complexes avec différents ligands, par exemple  $\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$  et  $\text{Co}(\text{Cl})_4^{2-}$  avec les ligands eau et chlorure. Ces deux complexes sont colorés. Le maximum de l'absorbance du premier complexe se situe à 540 nm ; le maximum du second à 670 nm.

**A1.1** Qu'est-ce qu'un élément de transition ?

**A1.2** Ecrire la configuration électronique du cobalt Co, ainsi que des ions  $\text{Co}^{2+}$  et  $\text{Co}^{3+}$ , dans leur état fondamental. Combien d'électrons de valence chacune de ces trois espèces possède-t-elle ?

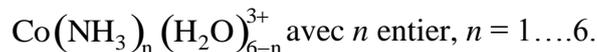
**A1.3** Quelle est la couleur de chaque complexe ? Justifier.

On rappelle que le spectre visible correspond à des longueurs d'onde allant de 390 nm (violet) à 780 nm (rouge).

On s'intéresse maintenant à la géométrie et à la stéréochimie de complexes du cobalt (II) et du cobalt (III).

**A1.4** Représenter, sur la copie, le complexe  $\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$  en montrant sa structure tri-dimensionnelle et le nommer.

**A1.5** Des réactions de substitutions successives du ligand  $\text{H}_2\text{O}$  par le ligand  $\text{NH}_3$  peuvent avoir lieu et mener à la formation de six complexes de type :



Pour  $n = 1, 2$  et  $3$ , dénombrer et dessiner tous les stéréoisomères possibles. Préciser, en justifiant, si ces complexes sont chiraux.

**A1.6** On s'intéresse maintenant au ligand éthylènediamine, noté *en*, de formule semi-développée  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ .

**A1.6a** Quelle différence y-a-t-il entre le ligand éthylènediamine et le ligand ammoniac ?

**A1.6b** On considère maintenant les deux complexes suivants :  $\text{Co}(\text{en})(\text{NH}_3)_4^{2+}$  et  $\text{Co}(\text{en})_3^{2+}$ .

Dessiner les stéréoisomères possibles de chacun de ces complexes. Y a-t-il un (des) complexe(s) chiral (chiraux) ? Justifier.

Dans ce qui suit, on étudie le complexe  $[\text{Co}(\text{Cl})(\text{NH}_3)_5]\text{Cl}_2$ . Ce complexe est synthétisé au préalable sous forme d'un sel solide et on cherche à le caractériser en déterminant, par exemple, sa masse molaire. Pour cela, une masse  $m = 0,10$  g du solide est dissoute dans l'eau et la solution obtenue est mise en contact avec une résine échangeuse de cations. Cette résine a été au préalable plongée dans une solution d'acide chlorhydrique, ce qui permet à des ions  $\text{H}^+$  de se fixer sur la résine. Quand la solution de complexe est introduite, un échange de cations se produit et les ions  $\text{Co}(\text{Cl})(\text{NH}_3)_5^{2+}$  se fixent alors sur la résine.

**A1.7** Ecrire l'équation de la réaction d'échange des ions sur la résine.

Par entraînement à l'eau distillée, on recueille ensuite tous les ions  $\text{H}^+$  échangés dans un volume total de  $100 \text{ cm}^3$ . On prélève alors un quart de cette solution que l'on dose avec une solution de soude de concentration molaire  $0,020 \text{ mol.L}^{-1}$ . L'équivalence du dosage est repérée à l'aide de la phénolphthaléine et correspond à un volume de soude versé de  $10 \text{ cm}^3$ .

**A1.8** Déduire de ce protocole la quantité d'ions  $\text{Co}(\text{Cl})(\text{NH}_3)_5^{2+}$  présents initialement dans la solution.

**A1.9** En déduire la masse molaire du complexe  $[\text{Co}(\text{Cl})(\text{NH}_3)_5]\text{Cl}_2$ . Est-ce le résultat attendu ?

## ◆ Un complexe de cobalt comme catalyseur de la réaction d'hydroformylation

Dans tout ce qui suit, les gaz sont considérés comme parfaits.

**A1.10** Les complexes des métaux de transition sont souvent utilisés comme catalyseurs, que ce soit en catalyse homogène ou hétérogène. Un exemple est celui de la réaction d'hydroformylation qui consiste à faire réagir un alcène avec un mélange de monoxyde de carbone et de dihydrogène sous pression pour former un aldéhyde. Cette réaction doit en partie son nom au formaldéhyde, car tout se passe comme s'il y avait addition de méthanal, appelé aussi formaldéhyde, sur la double liaison.

Un exemple de ce type de transformation est donné dans le cas du propène selon l'équation de réaction ci-dessous :



Le produit  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$  est en réalité le mélange d'un aldéhyde linéaire (le butanal) et d'un aldéhyde ramifié (le 2-méthylpropanal).

L'enthalpie standard de la réaction à 298 K vaut  $\Delta_r H^\circ = -150 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Cette réaction est importante industriellement et le but de cette partie est d'analyser les différents paramètres utilisés pour optimiser la formation des aldéhydes par hydroformylation.

**A1.10a** Industriellement, la réaction a lieu à température élevée. Pourquoi ?

**A1.10b** A température et composition fixées, quel est l'effet d'une augmentation de la pression totale sur l'état d'équilibre ? Quel est l'effet d'une augmentation, à température et volume constants, de la quantité initiale d'alcène ? On justifiera les réponses en raisonnant avec l'affinité chimique.

On part d'un mélange initial contenant 300 moles de propène, 100 moles de monoxyde de carbone et 100 moles de dihydrogène dans une enceinte indéformable. A l'état d'équilibre, 60 moles de propène ont été transformées en aldéhyde. La température est fixée à 550 K. La pression totale est de 30 bar.

**A1.11** Donner le schéma de Lewis du monoxyde de carbone CO. Commenter.

**A1.12** Calculer la valeur de la constante d'équilibre de la réaction à 550 K et la valeur de l'enthalpie libre standard de la réaction à 550 K.

**A1.13** On se place dans l'approximation d'Ellingham.

**A1.13a** Rappeler les hypothèses de cette approximation.

**A1.13b** Déterminer la valeur de l'entropie standard de la réaction à 550 K. Commenter son signe.

**A1.14** Le procédé industriel classique utilise un catalyseur à base de cobalt, l'hydrure de cobalt tétracarbonyle  $\text{HCo}(\text{CO})_4$ .

**A1.14a** Qu'est-ce qu'un catalyseur ?

**A1.14b** Tracer le diagramme d'énergie potentielle correspondant à une réaction que l'on supposera endothermique. Montrer comment ce diagramme est modifié en présence d'un catalyseur. Faire apparaître un (des) intermédiaire(s) réactionnel(s) et un (ou des) état(s) de transition.

**A1.14c** L'utilisation du catalyseur au cobalt dans la réaction d'hydroformylation correspond à une catalyse homogène. Quelle est, industriellement, la difficulté principale liée à une catalyse homogène ?

## A2. Etude de complexes du fer

### ◆ Tracé d'une partie du diagramme potentiel-pH du fer

Dans cette partie, on utilisera les constantes de formation des deux complexes solubles  $[\text{Fe}(\text{SO}_4)^+]$  et  $[\text{FeSO}_4]$  qui valent respectivement  $K_{f3} = 10^{4.1}$  et  $K_{f2} = 10^{2.6}$ . On rappelle que le complexe  $[\text{Fe}(\text{SO}_4)^+]$  est formé à partir de l'ion fer(III) tandis que le complexe  $[\text{FeSO}_4]$  dérive de l'ion fer(II).

Il est possible de mesurer expérimentalement les variations du potentiel d'oxydoréduction de certains couples en fonction du pH. On enregistre pour cela la valeur du pH de la solution et la différence de potentiel entre une électrode indicatrice et une électrode de référence.

On travaille ici à 298 K avec une solution de volume  $V = 1 \text{ L}$  contenant  $1,0 \times 10^{-2}$  mole de sulfate ferreux ( $\text{FeSO}_4$ ),  $1,0 \times 10^{-2}$  mole de sulfate ferrique ( $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ) et  $5 \text{ cm}^3$  d'acide sulfurique concentré. Un volume  $V_0 = 100 \text{ cm}^3$  de cette solution est ensuite versé dans un bécher. Trois électrodes (électrode de verre ; électrode de platine ; électrode au calomel saturée) sont alors immergées dans ce bécher.

L'acide sulfurique est considéré comme un diacide fort.

**A2.1** Préciser le rôle de chaque électrode.

**A2.2** Quelle est la concentration molaire des ions sulfate  $\text{SO}_4^{2-}$  dans la solution initiale ?

**A2.3** Montrer qu'à l'état initial, la quasi-totalité des ions fer(III) sont présents sous la forme du complexe  $\text{FeSO}_4^+$  et que plus de 95 % du fer(II) est complexé par les ions sulfate. On donnera la concentration à l'équilibre de toutes les espèces solubles du fer.

**A2.4** Le potentiel mesuré dans la solution initiale est de 0,67 V/ENH. En déduire la valeur du potentiel standard du couple  $\text{Fe}_{(\text{aq})}^{3+}/\text{Fe}_{(\text{aq})}^{2+}$ .

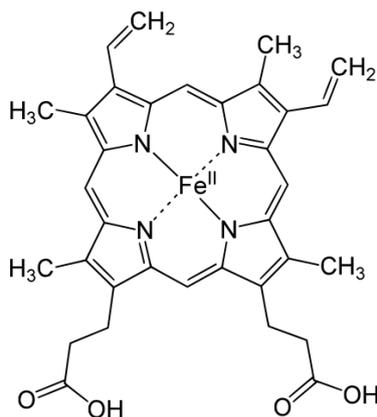
Une solution de soude très concentrée (environ  $10 \text{ mol.L}^{-1}$ ) est ajoutée dans le bécher. Après chaque addition de soude, le pH de la solution et son potentiel sont mesurés. La soude étant concentrée, on néglige la dilution dans la question suivante.

L'apparition d'un précipité est observée pour un pH égal à 3,5. L'expérience est poursuivie jusqu'à une valeur de pH environ égale à 7.

**A2.5** Le potentiel mesuré est constant jusqu'à une valeur de pH égale à 3,5 puis il décroît linéairement. La partie décroissante de la courbe est due à l'accumulation d'un précipité d'hydroxyde de fer(III),  $\text{Fe}(\text{OH})_{3(\text{s})}$ . Quelle est la valeur de la pente ? Justifier. Calculer le produit de solubilité de l'hydroxyde de fer(III). On raisonne avec les ions  $\text{Fe}_{(\text{aq})}^{2+}$  et  $\text{Fe}_{(\text{aq})}^{3+}$ .

Dans la suite du problème, on s'intéresse à l'hémoglobine, symbolisée par « Hb ». L'hémoglobine est une protéine, dont la principale fonction est le transport du dioxygène dans l'organisme humain et chez les autres vertébrés. L'hémoglobine se trouve essentiellement à l'intérieur des globules rouges du sang.

Dans l'hémoglobine, on trouve, entre autres, l'hème qui est constitué d'un ion fer au degré d'oxydation II, complexé par une porphyrine (voir schéma 1 ci-dessous). L'ion fer est fixé au centre de la porphyrine grâce à l'interaction avec les atomes d'azote. C'est à cet ion que se fixe le dioxygène lors de l'oxygénation du sang.



**Schéma 1** : structure de l'hème de l'hémoglobine

### ◆ Régulation du pH sanguin

Dans ce qui suit, on assimile le sang à une solution aqueuse ionique dont le pH, d'une valeur voisine de 7,4, est quasiment constant et ne peut subir que de très faibles variations. La régulation de ce pH provient essentiellement du couple  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$  dont les deux espèces sont présentes dans le sang.

**A2.6** Quelle est la valeur du rapport  $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$  dans le sang ?

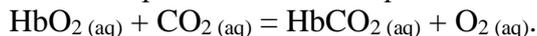
**A2.7** Qu'est-ce qu'une solution tampon ? Proposer trois méthodes de fabrication d'une solution tampon.

Dans certains cas, après des efforts physiques intenses, des crampes apparaissent. Il se forme alors dans les muscles de l'acide lactique ( $\text{CH}_3\text{CHOHCOOH}$ ) qui est transféré dans le sang et qui réagit avec les ions hydrogénocarbonate.

**A2.8** Ecrire l'équation de la réaction correspondante et déterminer la valeur de sa constante d'équilibre.

**A2.9** Dans le sang, avant l'effort musculaire, les concentrations des différentes espèces sont les suivantes :  $[\text{HCO}_3^-] = 2,7 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$  et  $[\text{H}_2\text{CO}_3] = 1,4 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ . Dans un volume de 100 mL de sang apparaît alors après l'effort  $3,0 \cdot 10^{-4}$  mole d'acide lactique. Faire le bilan de matière des différentes espèces présentes dans le sang après l'effort et en déduire alors la valeur du pH local du sang. Conclure.

**A2.10** Afin d'éviter cette variation du pH sanguin, l'hémoglobine (notée Hb), ainsi que le phénomène de respiration, interviennent pour éliminer l'excès de dioxyde de carbone dissous (on rappelle que le dihydrogénocarbonate correspond à du dioxyde de carbone dissous dans l'eau). Les échanges entre les gaz dissous dans le sang peuvent être modélisés par la réaction d'équation :

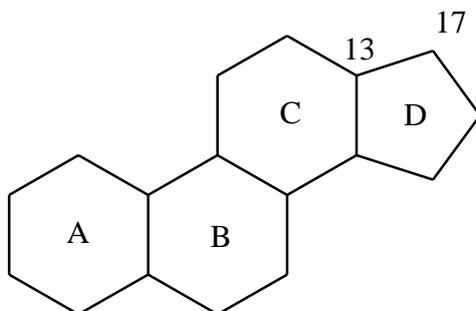


Expliquer comment la respiration permet de maintenir constante la valeur du pH sanguin.

## Synthèse du tétrahydrogestrinone (THG)

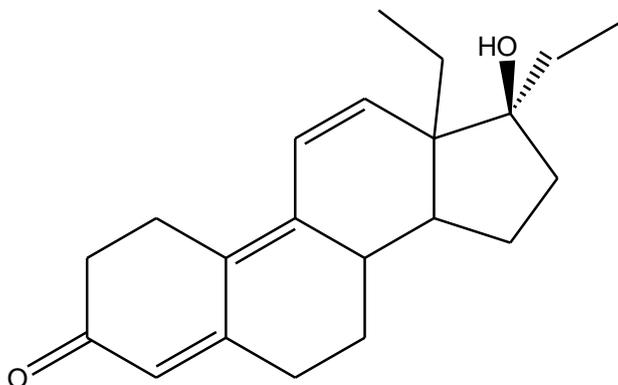
Le tétrahydrogestrinone (THG) est un stéroïde anabolisant de synthèse, qui a été la molécule vedette d'un scandale de dopage qui toucha le sport américain, mettant en cause un grand nombre d'athlètes mondialement célèbres, et aboutissant à l'incarcération pour 6 mois et au retrait des 5 médailles olympiques et de 2 titres mondiaux de la sprinteuse Marion Jones.

Le terme stéroïde est utilisé depuis 1936 pour décrire les molécules qui possèdent une structure de type perhydrocyclopentaphénanthrénique :



La dénomination A, B, C et D des 4 cycles du squelette stéroïdien ainsi que la numérotation des 17 atomes de carbone de ce squelette sont universelles. Certaines questions feront référence aux atomes de carbone 13 et 17 de ce squelette.

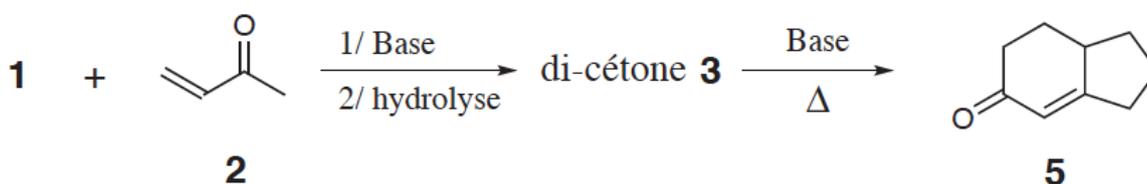
La molécule de THG est représentée ci-dessous. Bien que l'atome de carbone 13 du squelette stéroïdien du THG ait une configuration absolue bien définie, la stéréochimie de ce centre asymétrique n'est ici pas précisée.



### Préambule : annélation de Robinson

L'annélation de Robinson est une méthode très efficace de construction des cycles à 6 atomes de carbone. Il n'est dès lors pas surprenant que ce procédé ait été largement employé pour la synthèse de stéroïdes.

On s'intéresse à la réaction suivante :



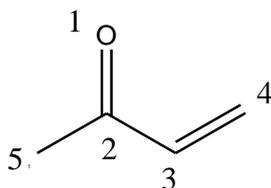
Le composé **1**, de formule  $C_5H_8O$ , présente une bande intense à  $1745\text{ cm}^{-1}$  en spectroscopie IR et son spectre RMN présente les caractéristiques suivantes:

déplacement chimique $\delta/\text{ppm}$	intégration relative	Multiplicité spectrale
2,16	4	triplet
1,97	4	multiplet

1- A l'aide des informations obtenues par RMN et IR, donner la structure de **1**.

2- A l'aide de l'écriture de 2 formules mésomères, mettre en évidence les 2 sites électrophiles de la but-3-èn-2-one.

On étudie tout d'abord la réactivité de la but-3-èn-2-one vis-à-vis d'une addition nucléophile. On adoptera la numérotation suivante pour les atomes de cette molécule.



On donne ci-dessous les orbitales HO et BV obtenues selon un calcul de Hückel simple sur le système  $\pi$  de la but-3-èn-2-one. Les coefficients  $C_{ij}$  correspondent à l'orbitale atomique 2p centrée sur l'atome  $j$  dans l'orbitale moléculaire  $\phi_i$ . On rappelle que  $\beta < 0$ .

OM $\phi_i$	$E_i$	Coefficients $C_{ij}$				
		$C_{i1}$	$C_{i2}$	$C_{i3}$	$C_{i4}$	$C_{i5}$
$\phi_3$	$\alpha + 1,000\beta$	0,58	0,00	-0,58	-0,58	0,00
$\phi_4$	$\alpha - 0,413\beta$	0,39	-0,55	-0,27	0,67	0,16

3- Par laquelle de ces 2 orbitales frontalières la but-3-èn-2-one réagira-t-elle lors de la réaction d'un ion énolate sur cette molécule ? Quel sera alors le site d'attaque privilégié lors d'une addition nucléophile, supposée sous contrôle exclusivement orbitalaire, sur la but-3-èn-2-one ?

4- En utilisant les résultats précédents, déterminer la formule de la di-cétone **3**. Ecrire le mécanisme complet de sa formation à partir de **1** et de la but-3-èn-2-one.

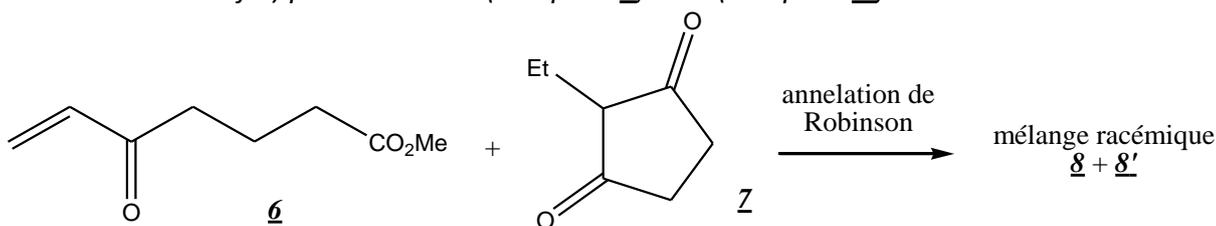
A basse température en milieu basique dans l'éthanol, le composé **3** se cyclise en **4**, qui chauffé (toujours en présence de base) aboutit au produit **5**.

5- Représenter la structure de **4** et donner le mécanisme de sa formation.

6- Ecrire le mécanisme de la formation de la molécule **5**.

### Application de l'annélation de Robinson à la synthèse du THG.

La synthèse du THG débute par une annélation de Robinson entre les composés **6** et **7**, permettant la formation du cycle C. On obtient un mélange racémique, le descripteur stéréochimique du carbone n°13 (cf introduction du sujet) pouvant être *S* (composé **8**) ou *R* (composé **8'**).



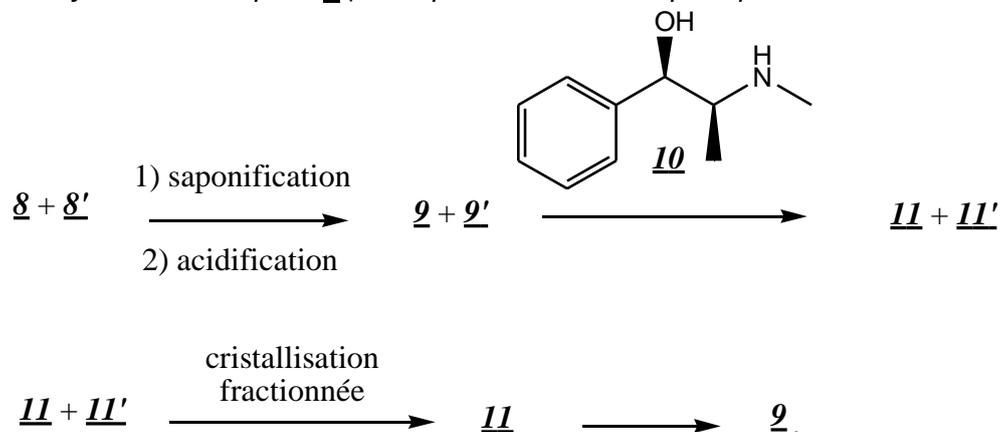
On donne les pK<sub>a</sub> suivants:

Couple	pK <sub>A</sub>
$\text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_3 / \text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_2^-$	$\simeq 20$
$\text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 / \text{H}_3\text{CC}(=\text{O})\text{CH}^-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	$\simeq 9$

7- Donner les structures des produits **8** et **8'**, en justifiant le descripteur stéréochimique de chacun.

### Formation des cycles A et B du THG.

Une saponification permet d'obtenir, après acidification, les composés **9** et **9'** en mélange racémique. Ce mélange est mis à réagir avec la (-)-éphédrine **10** pour donner les composés **11** et **11'**. L'opération effectuée est qualifiée de salification. Après une cristallisation fractionnée, on isole le composé **11** qui est aisément transformé en composé **9** (descripteur stéréochimique *S* pour le carbone n°13).

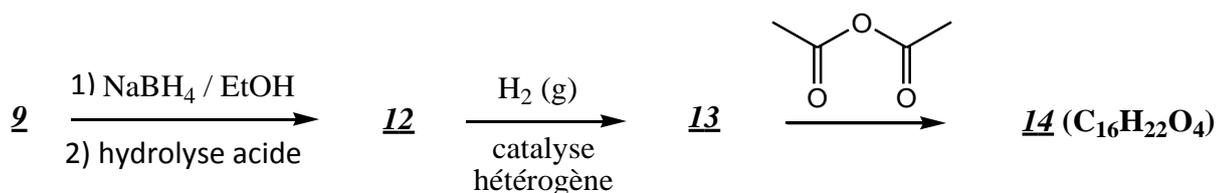


8- Donner la structure des composés **9** et **9'**.

9- Donner l'ordre de grandeur du pK<sub>a</sub> attendu pour **9** et **9'** d'une part, et pour l'éphédrine d'autre part. Pourquoi parle-t-on de "salification" pour la réaction entre la (-)-éphédrine et l'un ou l'autre des énantiomères **9** et **9'**? Représenter les composés correspondants **11** et **11'**, par quelle relation de stéréochimie sont-ils reliés?

10- Expliquer les difficultés pour séparer deux énantiomères et le principe utilisé ici pour y parvenir.

11- Comment le composé **9** est-il régénéré à partir de **11**?



La synthèse se poursuit selon le schéma suivant :

**12-** L'atome de carbone n°17 a dans le composé **12** une configuration bien définie, induite par l'atome de carbone n°13 qui joue le rôle de centre d'induction asymétrique. Représenter le composé **12**, en justifiant le fait que l'atome de carbone n°17 prenne une configuration particulière que l'on représentera, sans toutefois déterminer la nature R ou S du descripteur stéréochimique de cet atome de carbone.

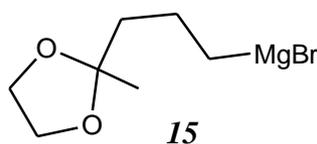
Le composé **12** obtenu subit une hydrogénation catalytique dans des conditions de pression relativement douces.

**13-** Donner la structure du composé **13** obtenu.

La réaction du composé **13** avec l'anhydride acétique permet la protection de la fonction alcool de **13** en un ester. En outre, dans ces conditions (on considérera le milieu comme acide et anhydre), on assiste à une cyclisation spontanée par réaction entre l'acide carboxylique de **13** et la forme énol de la cétone, aboutissant à une lactone (ester cyclique).

**14-** En suivant les indications de l'énoncé, proposer une structure pour le composé **14**.

Le composé **14** est mis à réagir avec l'organomagnésien **15**.



Ce composé **15** est préparé à partir de la 5-bromopentan-2-one par acétalisation puis synthèse magnésienne.

**15-** Décrire en environ une page des conditions expérimentales pour transformer 28g de 5-bromopentan-2-one en acétal. On détaillera notamment le dispositif expérimental à mettre en oeuvre à l'aide d'un schéma et on justifiera les choix du solvant, des réactifs à utiliser et de leur quantité, de la température de travail. Expliquer comment garantir la conversion complète du réactif. On utilisera les données suivantes:

Produits	M (g/mol)	densité	$\theta_{\text{fusion}} / ^\circ\text{C}$	$\theta_{\text{vap}} / ^\circ\text{C}$
5-bromopentan-2-one	165	1,36		191
éthane-1,2-diol	62	1,11	-13	197
APTS	172		103	
HCl 5 mol/L		1,19	-30	48
eau	18	1	0	100
cyclohexane	84	0,78	6	81
toluène	92	0,87	-95	111
dichlorométhane	85	1,33	-95	40

température et composition (pourcentage massique en eau) de différents hétéroazéotropes:  
cyclohexane: 70°C, 9% ; toluène: 85°C, 20% ; dichlorométhane: 38°C, 1%

16- Donner le mécanisme de l'acétalisation de l'acétone par l'éthane-1,2-diol en milieu acide.

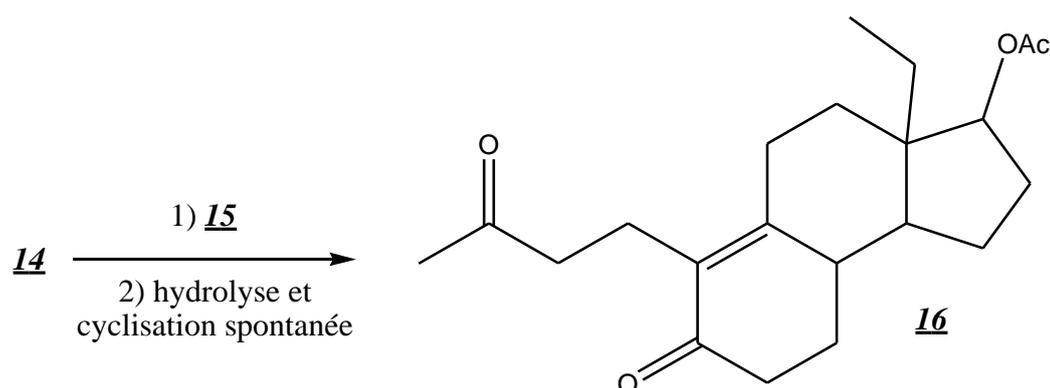
17- Quelle différence notable observera-t-on entre le spectre IR de la 5-bromopentan-2-one et celui du produit obtenu après acétalisation ?

Le produit obtenu est caractérisé par ses spectres infra-rouge et RMN  $^1\text{H}$ . Ce dernier fait apparaître un multiplet vers 3,89 ppm, un triplet à 3,15 ppm (2H), un multiplet à 1,88 ppm (2H), un triplet à 1,5 ppm (2H) et un singulet à 1,27 ppm (3H).

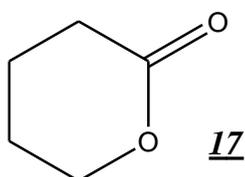
18- Attribuer à l'aide des déplacements chimiques et des intégrations les signaux aux atomes d'hydrogène du produit final. Justifier ensuite les multiplicités observées pour les triplets et le singulet.

19- Donner brièvement les conditions opératoires à respecter pour une synthèse magnésienne.

L'addition de l'organomagnésien **15** sur le composé **14** s'effectue dans des conditions particulières : dans ces conditions, seule la lactone est attaquée et on arrive à contrôler la réaction afin de s'arrêter à la cétone qui est impliquée dans la formation du cycle B. On obtient alors le composé **16**. Aucune explication n'est demandée sur le passage du composé **14** au composé **16**. La notation OAc représente ici la fonction acétate.

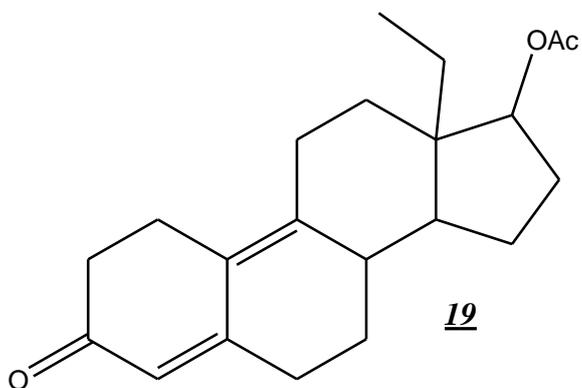


20- Donner la structure du produit formé par réaction entre l'organomagnésien **15** (2 équivalents) et la lactone **17** représentée ci-dessous, avant hydrolyse acide et dans les conditions usuelles ne permettant pas de s'arrêter à la cétone.



21- Que devient ce produit après hydrolyse acide ?

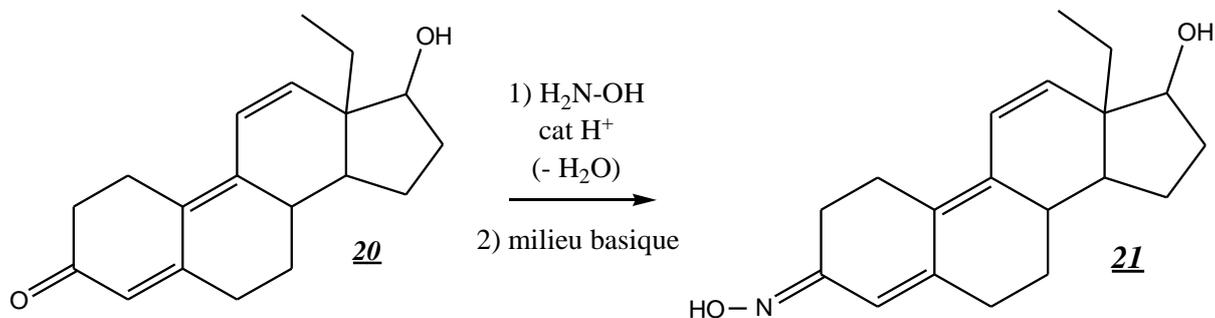
Le composé **16** est aisément transformé en composé **19** via l'intermédiaire **18**.



22- Représenter l'intermédiaire **18**.

**Fin de la synthèse du THG.**

Une série de réactions permet d'aboutir à partir du composé **19** au composé **20** dont la fonction cétone conjuguée est protégée par une fonction oxime par action de l'hydroxylamine  $H_2NOH$  en présence d'un catalyseur acide, selon le schéma suivant :



23- Proposer alors une voie de synthèse du THG à partir du composé **21**, sans se soucier de la stéréochimie. Pourquoi était-il nécessaire de protéger la cétone conjuguée du composé **20** ? On précise qu'une simple hydrolyse acide permet de régénérer la cétone.

**Données:**

Numéros atomiques :  $C$  ( $Z = 6$ ),  $N$  ( $Z = 7$ ),  $O$  ( $Z = 8$ ),  $In$  ( $Z = 49$ )

Table de déplacements chimiques:

Type de protons		$\delta$ (ppm)	Type de protons		$\delta$ (ppm)
Alkyle	R-CH <sub>3</sub>	~1 à 2	Halogéno- alcane	I-CH <sub>n</sub>	~3 à 4
	R-CH <sub>2</sub> -R'			Br-CH <sub>n</sub>	
	RR'R''CH		Cl-CH <sub>n</sub>		
Alcènes	C=C-CH <sub>n</sub> (allylique)	~1.5 à 2	C=O	-C(O)-CH <sub>n</sub>	~2 à 2.5
	C=C-H <sub>n</sub>	~ 5 à 7		-C(O)H (aldéhyde)	~ 9.5 à 10
Aromatique	Ph-CH <sub>n</sub> (benzylique)	~ 2 à 2.5		C(O)OH (acide carboxylique)	~10 à 13
	Ph-H (aromatique)	~ 7			
Alcool et éther	RO-CH <sub>n</sub> et HO-CH <sub>n</sub>	~ 3 à 4	Amine	RR'N-CH <sub>n</sub>	~3 à 4
	HO	0.5 à 10		R-NH <sub>n</sub>	1 à 5

**Fin de l'énoncé**

**Fin de l'épreuve**