

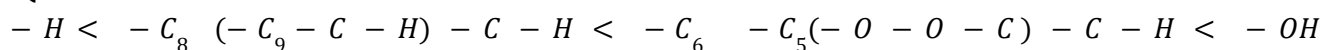
Problème 1 : Synthèse de l'épothilone A (CCINP 2023)

Partie 1 : L'épothilone A

Q1.

	Famille fonctionnelle
1	Epoxyde
2	Alcool
3	Cétone
4	Ester
5	Alcène

Q2. Classement CIP des substituants :



Ce carbone est de configuration S

Q3. Les deux groupements prioritaires étant de part et d'autre de l'axe de la double liaison C=C, celle-ci est de configuration E

Q4. Sept atomes de carbones sont asymétriques (3, 6, 7, 8, 12, 13 et 15). Il y a un unique double liaison C=C stéréogène. Il existe donc $2^8 - 1 = 255$ stéréoisomères de configuration de l'épothilone A.

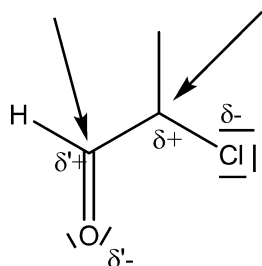
Partie II – Synthèse du fragment I

Q5. Pour la transformation 1 → 2, on peut proposer comme réactif le tétrahydroaluminate de lithium $LiAlH_4$.

Une oxydation contrôlée est nécessaire pour la transformation 2 → 3 afin d'éviter la formation d'un acide carboxylique.

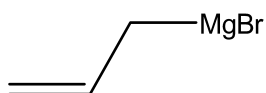
Q6. La bande à 1695 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation de la double liaison C=O conjuguée de l'aldéhyde

Q7. Pour l'espèce 4, on peut proposer deux sites électrophiles : le carbone de l'aldéhyde et le carbone de l'halogénoalcane.

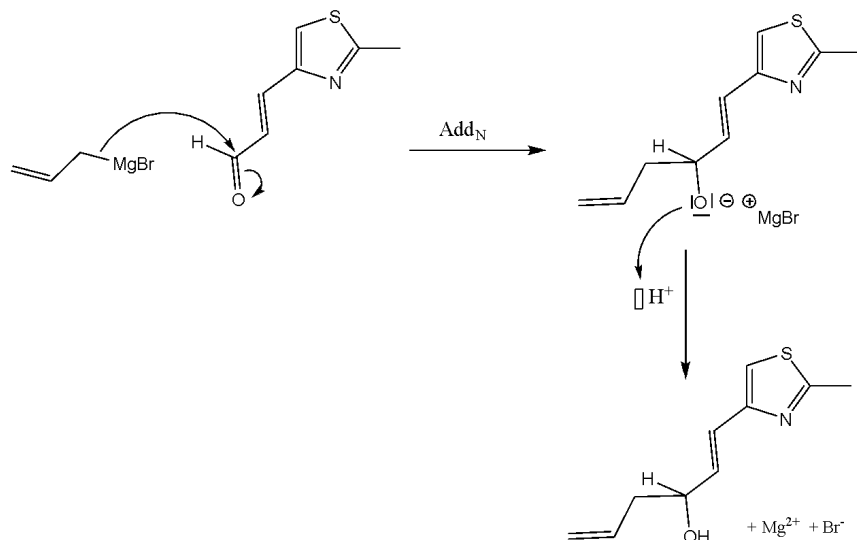


La triphénylphosphine possède une géométrie de type AX_3E_1 , l'atome de phosphore est nucléophile car il présente un doublet non liant. De plus, sa polarisabilité ($Z = 15$) le rend d'autant meilleur nucléophile.

Q8. Structure de l'organomagnésien 8 :



Mécanisme modélisant la réaction de l'espèce **7** avec l'organomagnésien **8** :



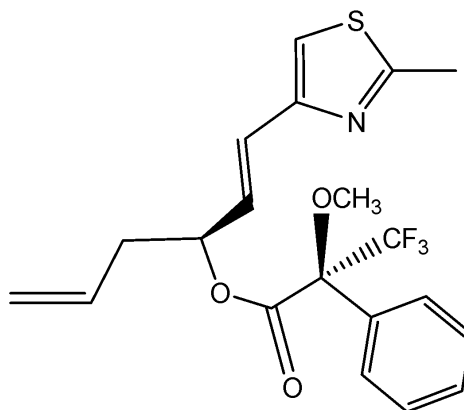
Le mélange de **1** et de son énantiomère est optiquement inactif car ils sont obtenus dans des proportions équimolaires, l'attaque de l'organomagnésien étant équiprobable de part et d'autre du plan du groupe carbonyle.

Q9. Le signal disparaissant à 9,57 ppm est associé au proton H^e de l'aldéhyde. On suit donc la disparition du réactif à l'aide de ce signal. Les trois signaux qui apparaissent sont associés aux protons éthyléniques :

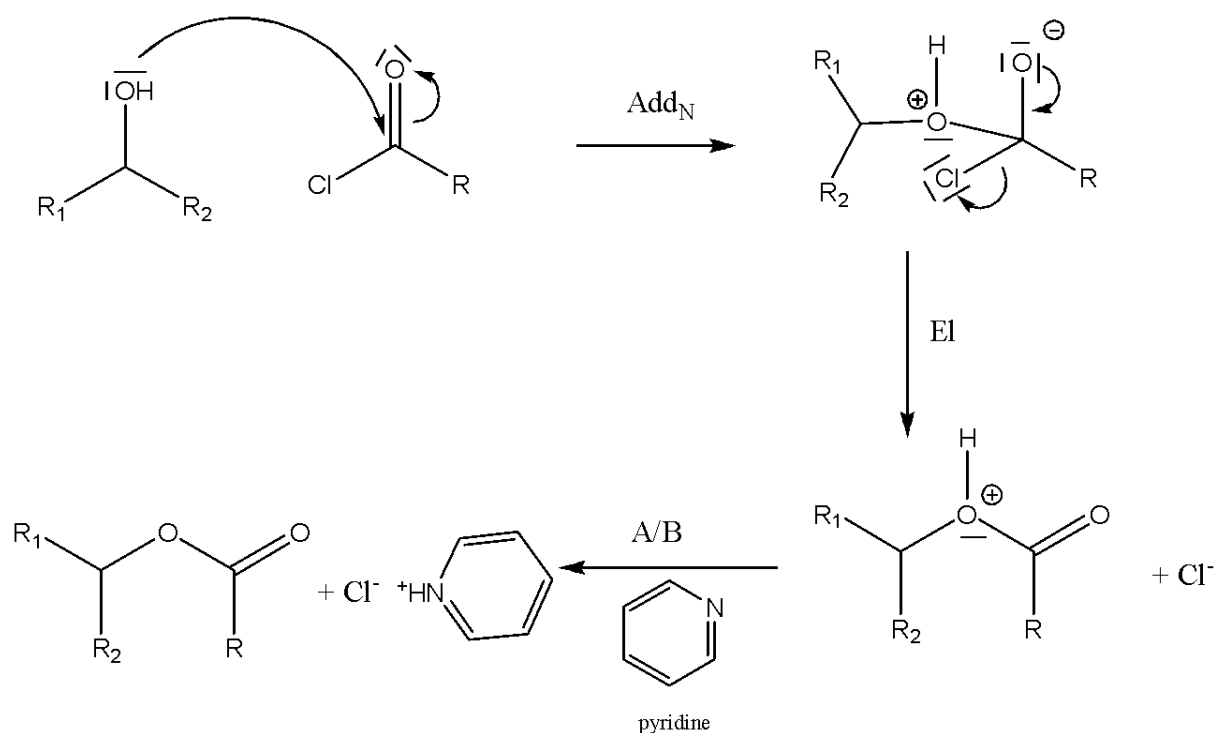
- H^i : multiplet 1H à 5,79-5,87 ppm couplé avec H^k et H^j
- H^j : doublet 1H à 5,02 ppm couplé avec H^i en trans ($^3J = 17,1\text{Hz}$)
- H^k : doublet 1H à 4,97 ppm couplé avec H^i en cis ($^3J = 10,3\text{Hz}$)

Il est donc aussi possible de suivre l'apparition du produit.

Q10. Représentation de **10a** :



Mécanisme d'addition d'un alcool sur un chlorure d'acyle :



Q11. L'espèce **10a** est diastéréoisomère de **10b**. Deux diastéréoisomères n'ont pas a priori les mêmes propriétés physico-chimiques, ils peuvent donc présenter des spectres RMN différents.

Q12. On mesure le pouvoir rotatoire d'un mélange d'énantiomères. Leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont opposés, l'expression de la loi de Biot donne :

$$\alpha = l(0,985 \cdot c_0[\alpha]_D^{22} - 0,015 \cdot c_0[\alpha]_D^{22}) = 0,97 \cdot l \cdot c_0[\alpha]_D^{22}$$

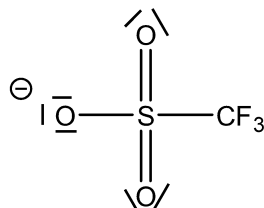
$$[\alpha]_D^{22} = \frac{\alpha}{0,97 \cdot l \cdot c_0}$$

$$[\alpha]_D^{22} = -20,8^\circ \text{ dm}^{-1} \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$$

Partie III – Synthèse du fragment II

Q13. L'aldéhyde est plus électrophile que la cétone, l'addition de l'alkylborane se fait préférentiellement sur le carbone de l'aldéhyde.

Q14. Le groupe sulfonate de l'agent de silylation **13a** est meilleur nucléofuge que l'ion chlorure (de l'agent **13b**) car c'est un groupe volumineux et stabilisé par mésomérie. Ceci explique la meilleure réactivité observée.



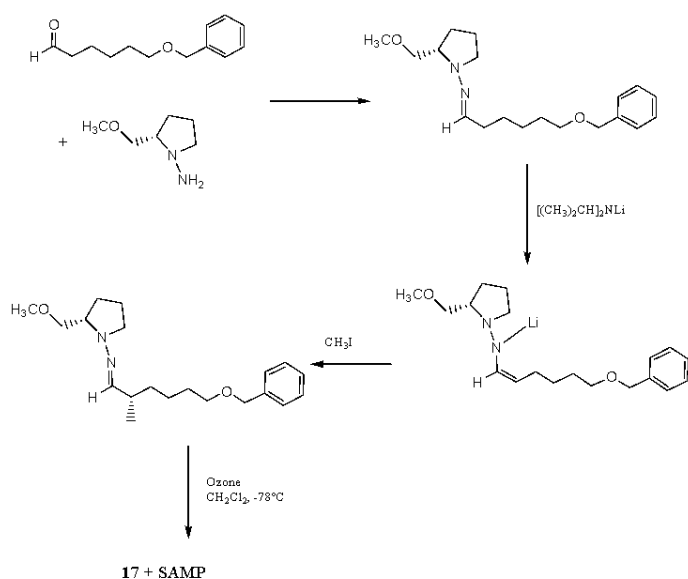
Q15. Etude de la coupure oxydante



Le calcul du nombre d'oxydation se fait en rompant déterminant la charge fictive de l'atome si les liaisons étaient rompues en respect de l'électronégativité avec $\chi(\text{H}) < \chi(\text{C}) < \chi(\text{O})$.
Les deux atomes de carbone voient leur nombre d'oxydation augmenter de deux unités. C'est donc pour chacun d'eux une oxydation.

Partie IV – Synthèse du fragment III

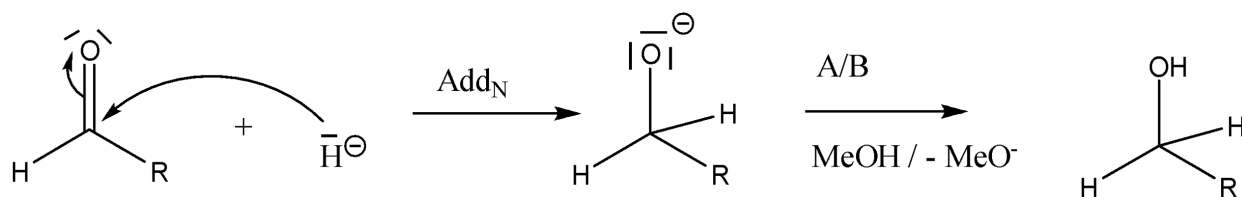
Q16. Séquence réactionnelle de formation de **17**.



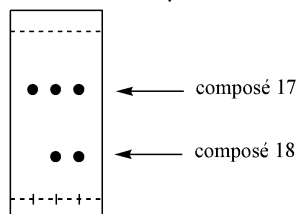
On peut également imaginer la méthode de Corey et Evans avec le carbonyle A (le réactif E comme auxiliaire chiral) et comme dérivé halogéné C.

Q17. Mécanisme de réduction d'un carbonyle par le borohydrure de sodium. L'ion tétrahydruborate sera modélisé par un ion hydruure.

Q18.



Attribution des produits relevés sur les plaques CCM



Le composé 18 est protique (fonction alcool). Il peut donc créer des liaisons hydrogènes avec la silice de la phase fixe, ce qui n'est pas le cas du composé 17. Il est donc logique d'obtenir un rapport frontal plus faible (hauteur relative de migration plus faible) pour le composé 18 que pour le composé 17 car l'affinité de 18 avec la silice est plus grande.

A partir de **15 minutes**, la tâche associée au réactif disparaît et celle associée au produit cesse de

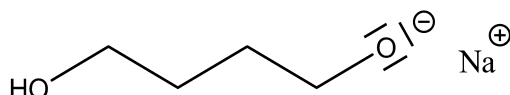
grossir. La réaction est alors considérée comme totale.

Q19.

La première étape est une protection d'un alcool par silylation suivie d'une déprotection de la seconde fonction alcool par débenzylation. Si l'ordre des réaction avait été inversé, il y aurait eu une perte de sélectivité dans la réaction de silylation : les deux groupes alcools auraient pu être protégés.

Q20.

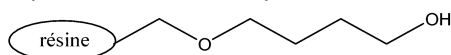
Représentation de l'intermédiaire [22] :



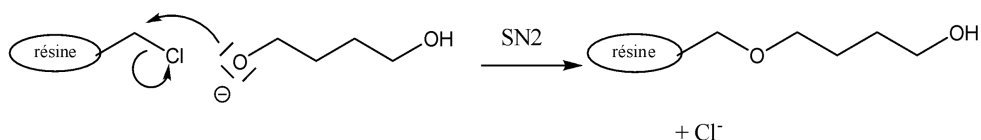
Le gaz formé est le dihydrogène H_2 .

Q21.

Représentation de l'espèce 23 :

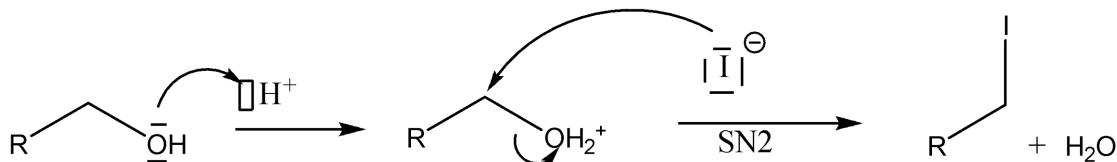


Mécanisme de formation : S_N2



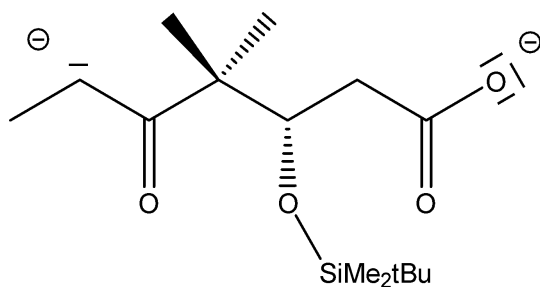
Q22.

Séquence réactionnelle pour la formation du composé iodé 24 : action d'une solution concentrée d'halogénure d'hydrogène (l'acide iodhydrique) sur l'alcool.



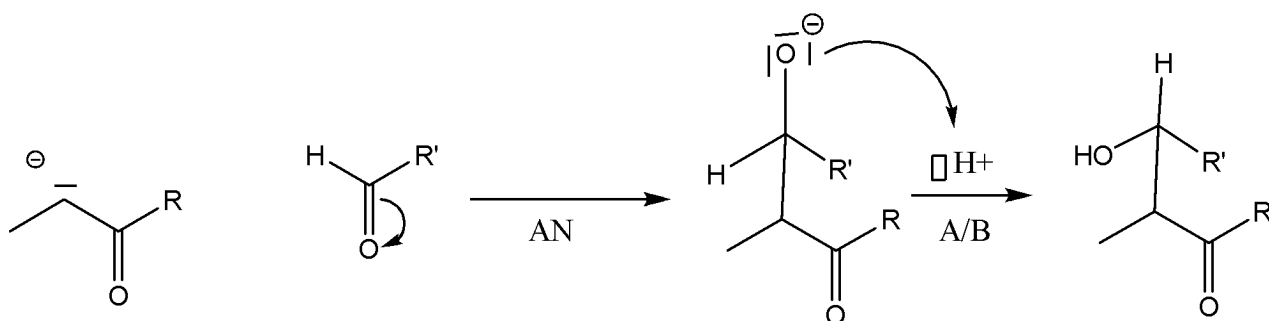
Q23.

Représentation de l'énolate [25] :



Il est nécessaire d'utiliser deux équivalents de base car le premier équivalent déprotone l'acide carboxylique du fragment II.

Mécanisme de formation du composé 26 : céto-lisation



Q24.

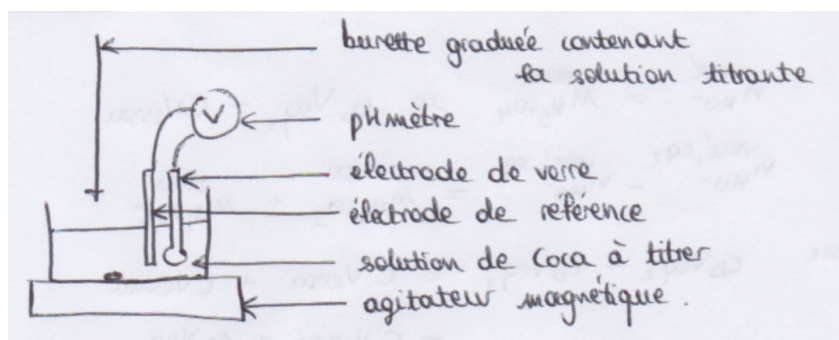
La réaction de formation de l'espèce **27** est une estérification. Pour augmenter le rendement de cette réaction on peut proposer d'utiliser un montage de Dean Stark (en utilisant du cyclohexane comme cosolvant) afin de déplacer l'équilibre en retirant l'eau du milieu réactionnel.

Q25.

Afin de réaliser la transformation du **28** $\square$ épothilone A, on peut utiliser un peracide tel que le mCPBA. Le sous-produit minoritaire correspond à une double époxydation : une seconde double liaison C=C (famille fonctionnelle 5 de la question Q1) pourrait aussi être oxydée.

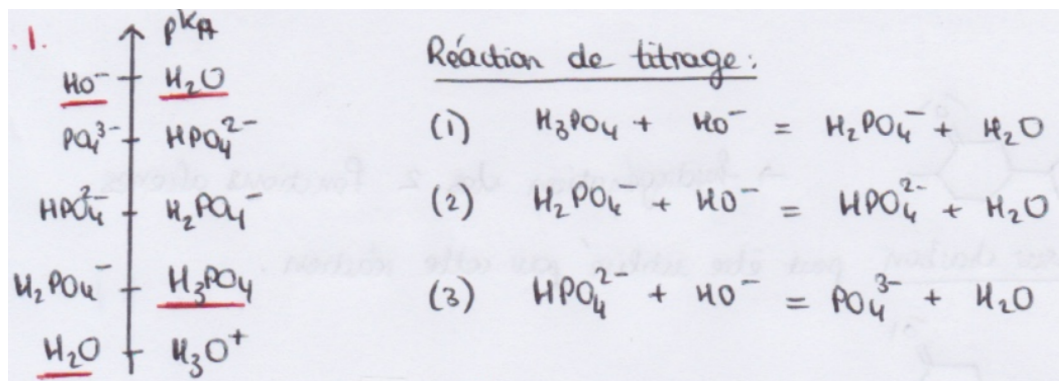
Partie 2

2.1.



2.2 Le CO_2 dissous dans le coca est un acide. Il va donc perturber le titrage acido-basique de H_3PO_4 .

2.3



Pour le calcul des K° , on utilise la formule $K^\circ = 10^{\text{pKa}_{\text{base}} - \text{pKa}_{\text{acide}}}$

$$K_1^\circ = 10^{11,9}$$

$$K_2^\circ = 10^{6,8}$$

$$K_3^\circ = 10^{1,6} < 10^4$$

K_3° n'est pas quantitatif, ce n'est donc pas une réaction de titrage.

On cherche à savoir si les deux premières réactions seront simultanées ou successives.

$$\frac{K_1^\circ}{K_2^\circ} > 10^4 \rightarrow \text{titrage successifs}$$

On aura donc 2 sauts de pH et deux volumes équivalents.

2.4. Un titrage doit être total, rapide et unique

2.5.1.

A l'équivalence 1, $n_{\text{HO}^-}^{\text{verse}} = n_{\text{H}_3\text{PO}_4}^{\text{essai}}$

donc $c_b V_{\text{eq}_1} = C V_{\text{essai}} \Rightarrow C = \frac{c_b V_{\text{eq}_1}}{V_{\text{essai}}} = 5,6 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$

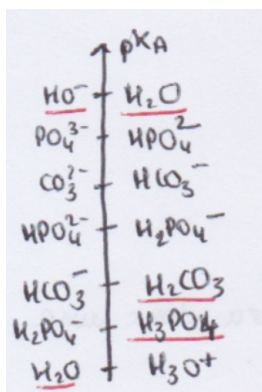
2.5.2.

A l'équivalence 2, $n_{\text{HO}^-}^{\text{verse, eq}_2} - n_{\text{HO}^-}^{\text{verse, eq}_1} = n_{\text{H}_2\text{PO}_4^-}^{\text{essai}}$ 3.2.

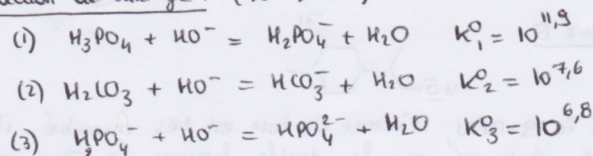
donc $c_b (V_{\text{eq}_2} - V_{\text{eq}_1}) = C V_{\text{essai}} = c_b V_{\text{eq}_1}$

ie $V_{\text{eq}_2} = 2 V_{\text{eq}_1} = 14,0 \text{ mL}$

2.6.1



Réaction de titrage : ($K^0 > 10^4$)



Or $\frac{K_2^0}{K_3^0} < 10^4$ donc titrages simultanés.

donc pour $V < V_{eq1}$, réaction (1)
pour $V_{eq1} < V < V_{eq2}$, réaction (2) et (3).

2.6.2

A l'équivalence 1, $n_{\text{HO}^-}^{\text{versé}} = n_{\text{H}_3\text{PO}_4}^{\text{essai}}$ ie $C_b V_{eq1} = C' V_{\text{essai}}$

A l'équivalence 2, $n_{\text{HO}^-}^{\text{versé, eq2}} - n_{\text{HO}^-}^{\text{versé, eq1}} = n_{\text{H}_2\text{CO}_3}^{\text{essai}} + n_{\text{H}_2\text{PO}_4^-}^{\text{essai}}$

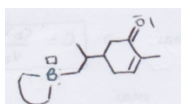
donc $C_b V_{eq2} - C_b V_{eq1} = C' V_{\text{essai}} + C' V_{\text{essai}}$
 $= C' V_{\text{essai}} + C_b V_{eq1}$

$$C' = \frac{C_b (V_{eq2} - 2V_{eq1})}{V_{\text{essai}}} = 4,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$$

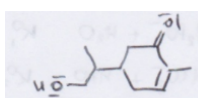
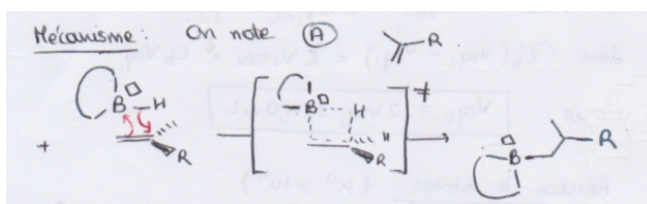
Problème 3

3.1 La liaison la moins substituée de 1 va réagir car l'hydroboration est une réaction sous contrôle stérique.

3.2. Le 9-BBN est plus encombré stériquement et permet d'avoir une meilleure régiosélectivité.

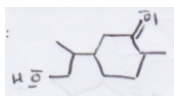


3.3. composé D :

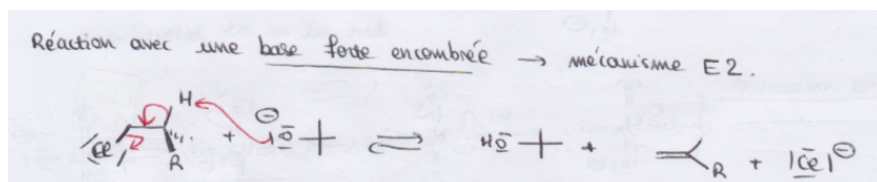
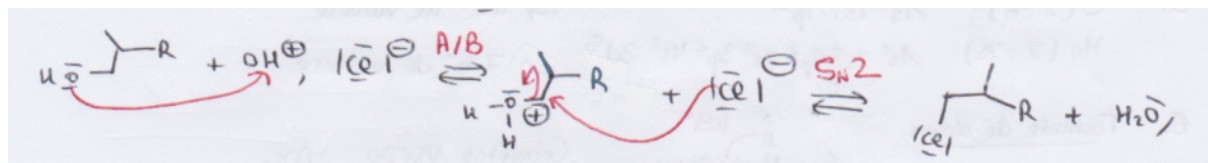
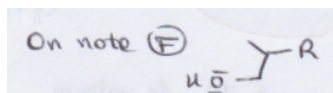
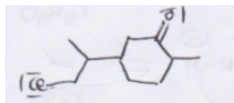


3.4. Composé E :

3.5. Composé F :



3.6. Composé G :

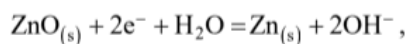


3.7.

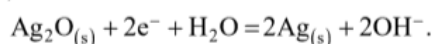
Problème 4 :

4.1

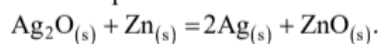
1. La demi-équation électronique du couple $ZnO_{(s)} / Zn_{(s)}$ équilibrée en milieu basique est :



celle du couple $Ag_2O_{(s)} / Ag_{(s)}$ est :



On en déduit l'équation de réaction redox par élimination des électrons :



✍ L'équilibrage en milieu basique consiste à utiliser l'espèce chargée OH^- , alors que l'équilibrage en milieu acide utilise l'espèce chargée H^+ .

4.2. L'enthalpie standard de réaction est indépendant de la température à condition qu'il n'y ait pas de changement d'état. C'est l'approximation d'Ellingham.

4.3. Δ_r est l'opérateur de Lewis, il correspond à l'opération mathématique $\frac{\partial}{\partial \xi}$ où ξ est l'avancement de la réaction

$$4.4 \quad G = H - TS \Leftrightarrow \frac{\partial G}{\partial \xi} = \frac{\partial (H - TS)}{\partial \xi} = \frac{\partial H}{\partial \xi} - \frac{\partial (TS)}{\partial \xi} = \frac{\partial H}{\partial \xi} - T \frac{\partial S}{\partial \xi}$$

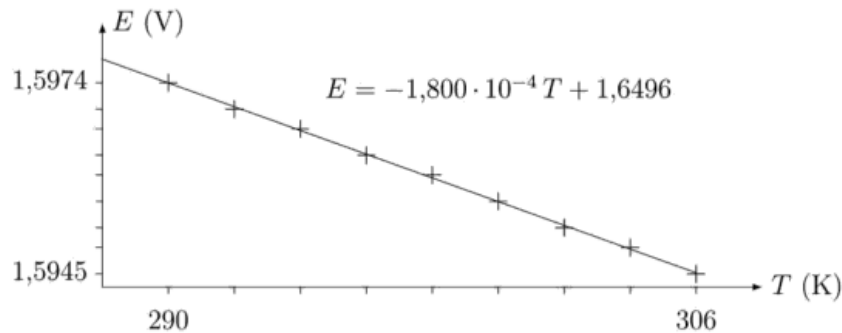
$$\text{soit } \Delta_r G = \Delta_r H - T \Delta_r S$$

$$\text{Comme } \Delta_r H = \Delta_r H^\circ \text{ et que } \Delta_r S = \Delta_r S^\circ$$

$$\text{Alors } \Delta_r G = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ$$

4.5.

On sait que $\Delta_r G = -2 F E$



La droite de régression fournit l'équation $E(V) = 1,6496 - 1,800T(K)$. On en déduit la relation $\Delta_r G^0(J \cdot mol^{-1}) = -3,180 \cdot 10^5 + 34,70T$.

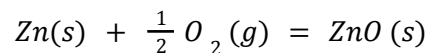
L'identification de cette expression avec $\Delta_r G^0 = \Delta_r H^0 - T \Delta_r S^0$, où les deux grandeurs standard sont indépendantes de la température (c'est l'approximation d'Ellingham) fournit :

$$\Delta_r H^0 = -318,0 kJ \cdot mol^{-1} \text{ et } \Delta_r S^0 = -34,70 J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}.$$

On peut remarquer que la réaction est exothermique puisque $\Delta_r H^0 < 0$.

4.6 Une enthalpie standard de formation est l'enthalpie de réaction associée à la réaction de formation. La réaction de formation est une réaction où le composé d'intérêt est en produit avec un coefficient stoechiométrique de 1 et où les réactifs sont les atomes constitutifs de la molécule d'intérêt dans leur état standard de référence.

La réaction de formation associée à $ZnO(s)$ est :



4.7 Loi de Hess : $\Delta_r H^0(T) = \sum_i \nu_i \Delta_f H_i^0(T)$

$$\Delta_r H^0 = \Delta_f H^0(ZnO_{(s)}) - \Delta_f H^0(Ag_2O_{(s)}) = -317,5 kJ \cdot mol^{-1},$$

4.8

$$\Delta_r S^0 = S^0(ZnO_{(s)}) + 2S^0(Ag_{(s)}) - S^0(Zn_{(s)}) - S^0(Ag_2O_{(s)}) = -34,0 J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$$

4.9

L'écart relatif est $100 \times \frac{318 - 317,5}{318} = 0,15 \%$ pour l'enthalpie standard de réaction et

$100 \times \frac{34,7 - 34}{34,7} = 2 \%$ pour l'entropie standard de réaction.

4.10. $Q = \xi \Delta_r H^0$

