

DS3 – 3h30 – Partie 1
Cinétique / Chimie organique

1 – Amortissement des ondes acoustiques émises par un rorqual

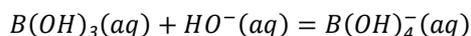
Le rorqual commun (*Balaenoptera physalus*) est un cétacé à fanons d'une longueur moyenne de 20 m et d'une masse moyenne d'environ 50 tonnes (voir photo). C'est le plus grand animal au monde après le rorqual bleu. Présent dans toutes les mers du globe, il est capable de plonger à des profondeurs importantes, de l'ordre de plusieurs centaines de mètres. Les rorquals communs communiquent par des sons puissants de basse fréquence, émis sous forme d'impulsions d'environ 1 s espacées d'une durée de l'ordre d'une dizaine de secondes. L'analyse spectrale montre que ces émissions sonores sont centrées sur une fréquence de 20 Hz avec une largeur de bande de 3 à 4 Hz, ce qui les situe au niveau de la fréquence minimale audible par l'être humain (20 Hz) voire en dessous (infrasons). Ces émissions pourraient être des chants nuptiaux facilitant la rencontre des individus et favorisant la reproduction.



La propagation du signal sur une longue distance est conditionnée par un amortissement faible du signal. Nous nous intéressons ici à l'amortissement par des phénomènes dissipatifs. Pour les fréquences supérieures à 100 kHz, cet amortissement est principalement dû à l'effet de la viscosité de l'eau. Mais pour les fréquences inférieures à 100 kHz, l'amortissement est dominé par des effets de relaxation chimique liés à la dissociation du sulfate de magnésium aux fréquences intermédiaires et à l'acide borique aux fréquences inférieures à 1 kHz, avec des couplages complexes entre diverses réactions chimiques.

Pour le chant à basse fréquence du rorqual commun, l'amortissement de l'onde est principalement attribué à la présence d'acide borique dans l'eau de mer provenant de l'érosion de roches magmatiques. L'acide borique a pour formule $B(OH)_3$. Le pH de l'eau de mer varie entre 7,5 et 8,4.

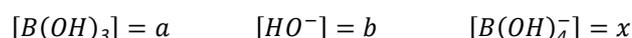
L'équilibre chimique en jeu dans ce phénomène d'amortissement est modélisé par la réaction d'équation :



L'ion tétrahydroxyborate $B(OH)_4^-(aq)$ sera plus simplement appelé ion borate par la suite.

On suppose que cette réaction est modélisée à l'échelle microscopique par deux actes élémentaires opposés de constantes de vitesse respectives k_1 pour le sens direct et k_2 pour le sens inverse.

Les notations suivantes sont proposées pour alléger l'écriture des équations :



Données : $k_1 = 1,2 \cdot 10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ et $k_2 = 48 \text{ s}^{-1}$.

1. Exprimer la vitesse volumique de réaction v en fonction de a, b, x et des constantes de vitesse k_1 et k_2 .

Supposons le système à l'équilibre chimique. Celui-ci est perturbé par la variation locale de pression provoquée par le passage d'une onde acoustique. On suppose tout d'abord que la perturbation est brève et de faible amplitude, ce qui revient à considérer l'application d'un petit échelon de pression à l'instant $t = 0$. La variation de pression induit un déplacement d'équilibre. Juste après la perturbation, le système se trouve transitoirement hors d'équilibre et évolue vers un nouvel état d'équilibre. Ce retour vers un état d'équilibre chimique est appelé relaxation.

Soient a_0, b_0 et x_0 les valeurs de a, b et x juste après la perturbation (l'état initial est donc hors équilibre) et a_e, b_e et x_e les valeurs de a, b et x après retour à l'équilibre. À un instant $t > 0$ et à l'état d'équilibre final, les valeurs de a, b et x sont notées respectivement :

$$a = a_0 + \Delta a ; b = b_0 + \Delta b ; x = x_0 + \Delta x$$

$$a_e = a_0 + \Delta a_e ; b_e = b_0 + \Delta b_e ; x_e = x_0 + \Delta x_e$$

Dans le cas d'un échelon de pression, $\Delta a_e, \Delta b_e$ et Δx_e sont des constantes.

2. Etablir la relation entre les grandeurs a_e, b_e, x_e à l'équilibre chimique et les constantes de vitesse k_1 et k_2 .
 3. Dédire d'un bilan de matière, les relations suivantes :

$$a_0 = a_e + \Delta x_e ; b_0 = b_e + \Delta x_e$$

$$a = a_e - \Delta x + \Delta x_e ; b = b_e - \Delta x + \Delta x_e$$

4. En supposant que les perturbations Δx_e et Δx sont très petites (on pourra systématiquement négliger les termes en $(\Delta x)^2, (\Delta x_e)^2$ et $\Delta x \Delta x_e$), établir l'équation différentielle suivante, où τ est une constante à exprimer en fonction des données du problème :

$$\frac{d\Delta x}{dt} + \frac{\Delta x}{\tau} = \frac{\Delta x_e}{\tau}$$

5. Résoudre cette équation différentielle et tracer l'allure de la courbe donnant les variations de Δx en fonction du temps pour $t > 0$ en supposant $\Delta x_e > 0$.

Le passage d'une onde sonore de pulsation ω provoque une perturbation sinusoïdale au lieu d'un échelon de pression. Il apparaît alors un terme de forçage sinusoïdal au second membre de l'équation différentielle, qui devient, en notation complexe :

$$\frac{d\Delta x}{dt} + \frac{\Delta x}{\tau} = \frac{\Delta x_e}{\tau}$$

Avec $\Delta x_e = C_0 \cdot e^{j\omega t}$ où C_0 est une constante et j l'imaginaire pur tel que $j^2 = -1$.

6. Le système se comporte comme un filtre. Établir l'expression de la fonction de transfert $\underline{H} = \underline{\Delta x} / \underline{\Delta x_e}$ sous la forme :

$$\underline{H} = \frac{H_0}{1 + j \frac{\omega}{\omega_0}}$$

Identifier H_0 et ω_0 .

7. En justifiant la réponse, identifier la nature du filtre (passe-bas, passe-haut ou passe-bande). Établir l'expression de la bande passante à -3 dB.
 8. Pour une valeur océanique typique du pH égale à 8,0, $a_e = 3,4 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ et $b_e = 1,0 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Calculer numériquement la fréquence de coupure f_c . Comparer cette valeur à la fréquence du chant de basse fréquence du rorqual commun. En déduire une estimation qualitative de l'importance de l'amortissement du chant de basse fréquence du rorqual commun.

2 – Mécanisme réactionnel de l'hydrolyse des esters en milieu basique

Les huiles végétales sont constituées de triglycérides, c'est-à-dire de triesters formés à partir du glycérol et d'acides gras (acides carboxyliques à longue chaîne carbonée). Elles sont utilisées depuis l'Antiquité pour la fabrication des savons par hydrolyse des esters (hydrolyse appelée saponification dans ce contexte). Ce problème consiste en l'étude d'un protocole expérimental de saponification, puis présente les expériences qui ont permis de choisir un mécanisme compatible avec l'hydrolyse des esters en milieu basique.

Données : masses molaires atomiques (en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) H : 1,0 ; C : 12 ; O : 16 ; Na : 23.

A – Étude d'un protocole expérimental de saponification

La synthèse de l'oléate de sodium à partir du trioléate de glycérol peut être décrite par l'équation donnée figure 1.

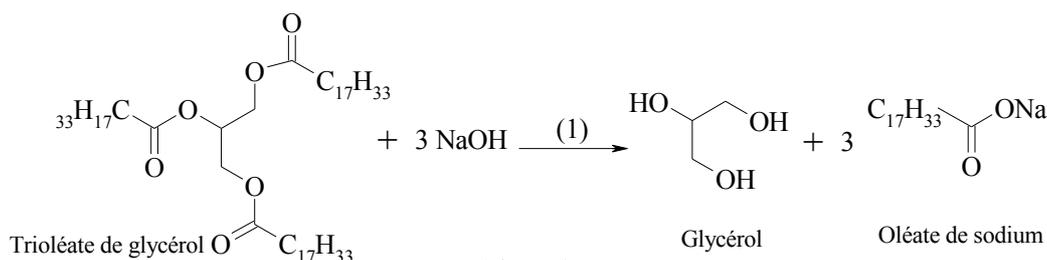


Figure 1

On se propose d'étudier le protocole expérimental décrit ci-après.

- Dans un ballon tricol surmonté d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, introduire 10 g d'hydroxyde de sodium en pastilles, puis 30 mL d'eau. Agiter.
- Attendre que la température redescende à la température de la pièce, puis introduire 0,4 g de bromure de tétrabutylammonium (figure 2).
- Introduire enfin 40 g d'huile d'olive (assimilée à du trioléate de glycérol pur), puis chauffer à reflux sous agitation forte pendant 30 minutes.
- Laisser refroidir le milieu, puis verser le contenu du ballon dans un bécher contenant 100 mL de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Le savon solide se forme. Écraser les morceaux de savon. Essorer sur Büchner.
- Introduire à nouveau le savon dans 100 mL de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Agiter quelques minutes et essorer sur entonnoir Büchner.
- Rincer le solide avec de l'eau glacée. L'eau de rinçage doit avoir un pH voisin de 9.
- Le savon (oléate de sodium) est ensuite laissé dans une étuve à 60 °C jusqu'à ce que sa masse n'évolue plus. La masse finale de produit obtenu est de 24,1 g.

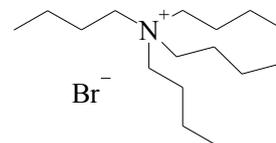


Figure 2 : Bromure de tétrabutylammonium

9. Faire un schéma annoté du montage utilisé dans cette synthèse et justifier son choix.
10. Le bromure de tétrabutylammonium ajouté au mélange réactionnel agit comme catalyseur par transfert de phase, c'est-à-dire servant à transférer une espèce chimique d'une phase à une autre. Justifier son intérêt dans le contexte de cette transformation et expliquer son mode d'action.
11. Justifier l'utilisation d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium plutôt que de l'eau pure lors du traitement du savon.
12. Expliquer le rôle du rinçage à l'eau glacée. Pourquoi l'eau doit-elle être glacée ?
13. Déterminer la valeur du rendement de cette synthèse. Proposer une interprétation à cette valeur.

B – Mécanisme de la réaction d'hydrolyse des esters en milieu basique

L'élucidation du mécanisme de l'hydrolyse des esters en milieu basique a occupé les scientifiques pendant la première moitié du XX^e siècle. Cinq mécanismes reproduits à la fin de l'énoncé, ont été envisagés pour cette réaction. Deux possibilités de rupture de liaison C–O y sont envisagées : soit au niveau du groupement acyle, voie notée (ac) ci-après, soit au niveau du groupement alkyle, voie notée (al).

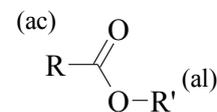


Figure 3

L'objectif de cette partie est d'analyser les résultats expérimentaux qui ont permis à la communauté scientifique de choisir un mécanisme pour rendre compte de cette réaction.

Les résultats de quelques études expérimentales réalisées entre 1900 et 1950 sont rassemblés ci-après.

Étude cinétique

La cinétique de la réaction d'hydrolyse des esters en milieu basique a un ordre global égal à 2 (ordres partiels 1 pour l'ester et 1 pour l'ion hydroxyde).

Étude stéréochimique

La saponification de l'ester cyclique de la figure 4 fournit un stéréoisomère unique de stéréodescripteur R.

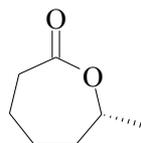


Figure 4

Étude par marquage isotopique

L'hydrolyse de l'éthanoate de pentyle est menée à la température de 70 °C en utilisant une soude concentrée d'abondance isotopique soit normale, soit présentant un excès d'oxygène ^{18}O . La durée de réaction est identique dans les deux cas. Après purification des produits, leurs densités sont comparées.

Seule la densité de l'acide éthanoïque est augmentée dans le cas d'une utilisation d'eau enrichie en ^{18}O , celle de l'alcool amylique restant inchangée. Pour information, l'oxygène possède deux isotopes stables dont les abondances naturelles sont de l'ordre de 0,20% pour ^{18}O et 99,8% pour ^{16}O .

Étude d'Ingold

L'hydrolyse menée en présence d'une base, sur l'espèce chimique de la figure 5, fournit un alcool unique.

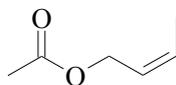


Figure 5

Étude de Bender

Bender a procédé à l'hydrolyse en milieu basique d'esters préalablement marqués par ^{18}O au niveau de l'atome d'oxygène de la double liaison C=O.

L'hydrolyse est réalisée en présence d'un défaut d'eau de manière à ne convertir qu'une partie de l'ester.

L'ester restant à la date t est isolé. Sa composition isotopique est alors comparée à celle de l'ester initial. Bender constate une forte diminution du rapport $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ dans l'ester restant.

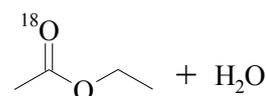


Figure 6

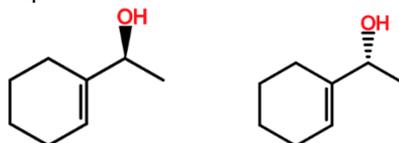
14. Identifier les mécanismes correspondant à une rupture au niveau du groupe alkyle et ceux correspondant à une rupture au niveau du groupe acyle.
15. Compléter le document annexe : nature des étapes élémentaires des mécanismes, flèches courbes.
16. Montrer que :
 - a. l'étude cinétique élimine les mécanismes 3 et 4,
 - b. l'étude stéréochimique élimine les mécanismes 2 et 4,
 - c. l'étude par marquage isotopique élimine les mécanismes 2 et 4,
 - d. l'étude d'Ingold élimine le mécanisme 4.
17. Montrer que l'étude de Bender permet d'éliminer le mécanisme réactionnel 5.
18. Justifier le fait que le mécanisme 1 est bien compatible avec la diminution du rapport isotopique dans l'ester.

3 – Dédoublage cinétique d'un mélange racémique

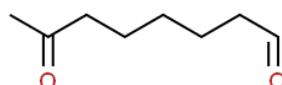
Séparer les énantiomères d'un mélange racémique n'est pas simple. La méthode la plus couramment mise en œuvre utilise un réactif énantio pur et une transformation des deux énantiomères. Les méthodes abordées visent à ne transformer qu'un seul des énantiomères.

A – Approche cinétique d'une séparation

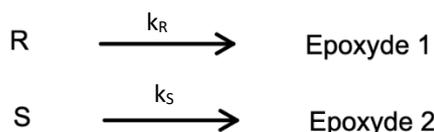
Le mélange à séparer contient les espèces représentées ci-dessous :



19. Proposer une synthèse de ces espèces chimiques (noms des réactions, proposition de réactifs) à partir du 7-oxooctanal représenté ci-dessous. Écrire les mécanismes réactionnels. Discuter de l'activité optique du mélange final et proposer une méthode de séparation des deux énantiomères sur l'exemple du mélange précédent.



L'approche développée ici consiste en la différenciation des deux énantiomères par formation stéréosélective d'un époxyde grâce à un réactif oxydant chiral. Dans ces conditions, l'énantiomère (*R*) réagit beaucoup plus vite que l'énantiomère (*S*). Les réactions sont supposées du premier ordre par rapport au substrat (*R*) ou (*S*) et d'ordre 0 par rapport à l'oxydant. Dans le mélange initial, les énantiomères sont chacun à la concentration $C_0/2$.



Pour caractériser le système, trois grandeurs sont introduites :

Réactivité comparée	Excès énantiomérique	Taux de conversion
$E = \frac{k_R}{k_S} \geq 1$	$ee = \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]}$	$\tau = 1 - \frac{[R] + [S]}{C_0}$

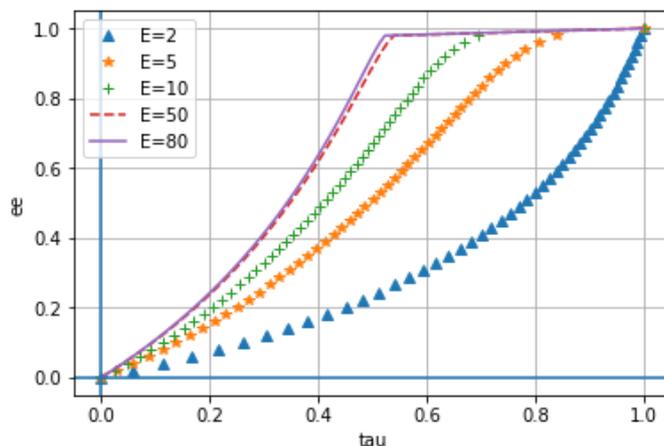
20. Déterminer la composition d'un mélange tel que $ee = 0,5$. Donner la signification de $\tau = 0,5$.
21. Établir les équations différentielles vérifiées par les concentrations $[R]$ et $[S]$. En déduire les équations horaires $[R] = f(t)$ et $[S] = f(t)$.
22. Exprimer le rapport des concentrations $[R]/[S]$ quand $t \rightarrow \infty$. Commenter pour $E = 1$ et $E > 1$.
23. Montrer que les concentrations des énantiomères s'expriment en fonction de ee et τ :

$$[S] = \frac{C_0}{2}(1 - \tau)(1 + ee) \quad \text{et} \quad [R] = \frac{C_0}{2}(1 - \tau)(1 - ee)$$

24. Établir la relation suivante entre les grandeurs ee et τ :

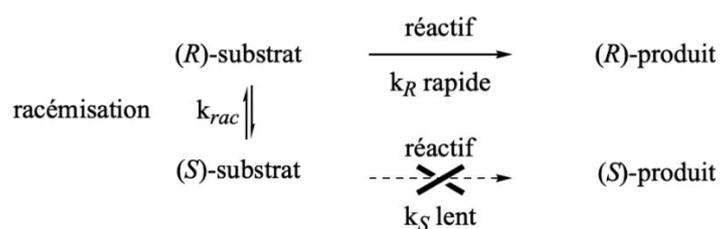
$$\frac{1-ee}{(1+ee)^E} = (1 - \tau)^{E-1}$$

25. L'évolution de l'excès énantiomérique ee du mélange en fonction du taux de conversion des énantiomères a été tracée à la page suivante à partir de la relation précédente pour des valeurs de E égales à 2, 5, 10, 50 et 80.
- Si $E = 2$, évaluer à partir de la courbe fournie le taux de conversion permettant d'obtenir un excès énantiomérique quasiment égal à 1. Identifier un problème posé par cette situation.
 - Pour l'exemple des deux alcools présentés en introduction, $E = 80$. Évaluer à partir de la courbe fournie le taux de conversion permettant d'avoir un excès énantiomérique ee quasiment égal à 1. Déterminer la composition de l'état final. Indiquer si la séparation des énantiomères est alors facile.



B – Approche dynamique

De nombreux médicaments sont vendus sous forme énantiomériquement pure. L'approche précédente entraînant des pertes plus ou moins importantes de produit, une approche incluant un équilibre d'isomérisation a été développée. Son principe peut être résumé par le schéma suivant :

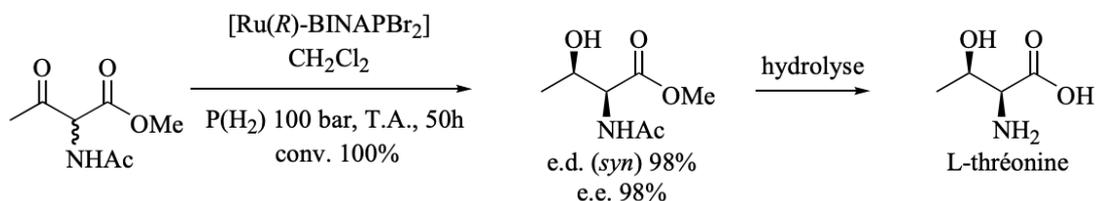
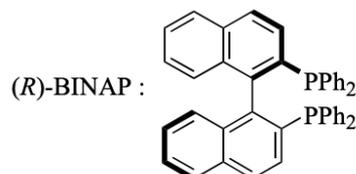


Le précurseur du principe actif du médicament est noté « substrat »,
le principe actif à synthétiser est noté « (R)-produit ».

Un exemple d'illustration est reproduit ci-dessous. Le complexe du ruthénium utilisé comme catalyseur est porteur d'un ligand chiral, le (R)-BINAP, représenté ci-dessous.

Légende :

- -Ac = -CO-CH₃
- T.A. = température ambiante
- conv = taux de conversion τ
- e.d = excès diastéréoisomérique



26. Justifier qu'en milieu basique, le substrat puisse s'isomériser.

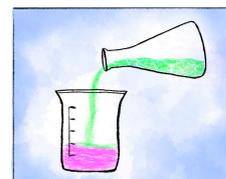
27. Identifier un avantage de cette méthode par rapport à la méthode de la partie précédente.

28. Proposer des conditions opératoires pour l'hydrolyse finale. Ecrire un mécanisme réactionnel pour l'hydrolyse de l'un des deux groupes seulement.

Samedi 10 décembre 2022

Devoir surveillé de chimie 3

Deuxième partie : synthèse organique

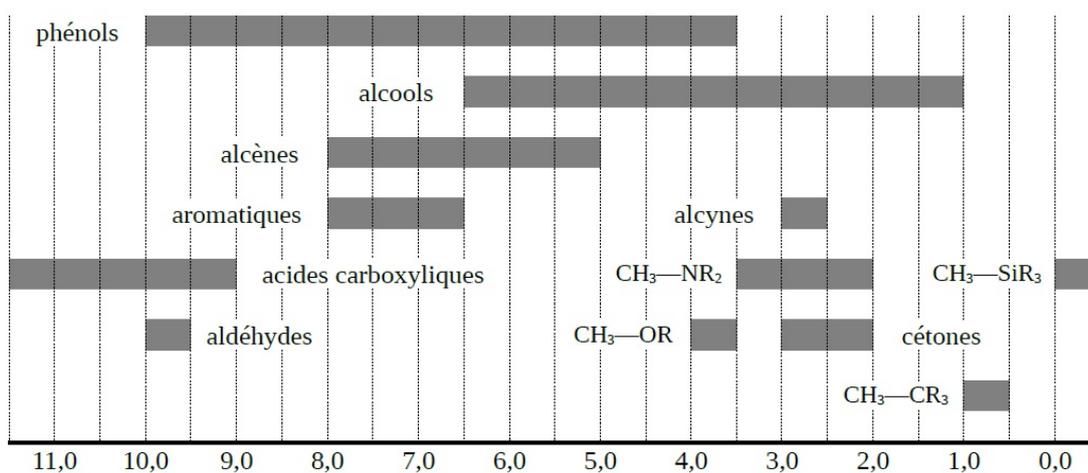


Problème 4

Quelques étapes de la synthèse d'un alcaloïde

Données

1. RMN ^1H : déplacements chimiques (en ppm par rapport au signal du TMS)



Valeurs typiques de $\text{p}K_a$

Famille organique de l'acide du couple acide/base	Valeurs typiques (extrapolées si supérieure à 14)
Acide carboxylique	3 – 5
Phénol	8 – 10,5
Ion ammonium	9 – 11
Thiol	10 – 13
Alcool	16 – 18
Amide (H lié à N)*	17
Cétone	20 – 25
Amine	25 – 40
Alcane	40 – 55

* : non donné dans l'énoncé original.

Banque de réactions

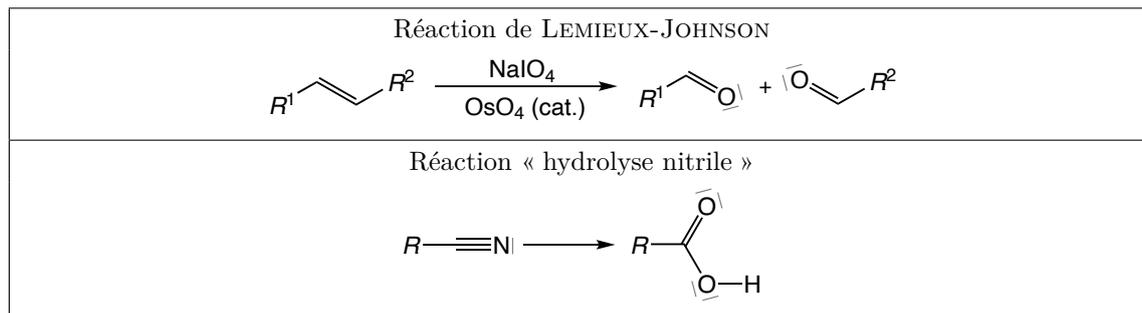


Tableau périodique des éléments

1	H																	2	He																
3	Li	4	Be											5	B	6	C	7	N	8	O	9	F	10	Ne										
11	Na	12	Mg											13	Al	14	Si	15	P	16	S	17	Cl	18	Ar										
19	K	20	Ca	21	Sc	22	Ti	23	V	24	Cr	25	Mn	26	Fe	27	Co	28	Ni	29	Cu	30	Zn	31	Ga	32	Ge	33	As	34	Se	35	Br	36	Kr
37	Rb	38	Sr	39	Y	40	Zr	41	Nb	42	Mo	43	Tc	44	Ru	45	Rh	46	Pd	47	Ag	48	Cd	49	In	50	Sn	51	Sb	52	Te	53	I	54	Xe
55	Cs	56	Ba	*		72	Hf	73	Ta	74	W	75	Re	76	Os	77	Ir	78	Pt	79	Au	80	Hg	81	Tl	82	Pb	83	Bi	84	Po	85	At	86	Rn
87	Fr	88	Ra	**		104	Rf	105	Db	106	Sg	107	Bh	108	Hs	109	Mt	110	Ds	111	Rg	112	Cn	113	Nh	114	Fl	115	Mc	116	Lv	117	Ts	118	Og
				*		57	La	58	Ce	59	Pr	60	Nd	61	Pm	62	Sm	63	Eu	64	Gd	65	Tb	66	Dy	67	Ho	68	Er	69	Tm	70	Yb	71	Lu
				**		89	Ac	90	Th	91	Pa	92	U	93	Np	94	Pu	95	Am	96	Cm	97	Bk	98	Cf	99	Es	100	Fm	101	Md	102	No	103	Lr

L'objectif de ce problème est l'étude de la synthèse de l'alkaloïde **15** (figure 1). Cette espèce chimique possède des propriétés pharmaceutiques intéressantes et la construction de sa structure complexe représente un défi pour les chimistes spécialistes de synthèse en chimie organique. En effet, le contrôle de la stéréochimie de chaque étape, en particulier sur les trois atomes de carbone quaternaires (quatre substituants hors atomes d'hydrogène) présents dans la structure, est important et sera étudié attentivement dans la suite.

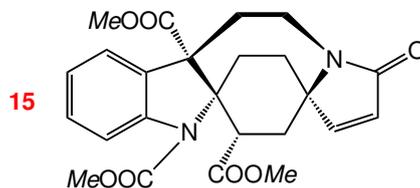


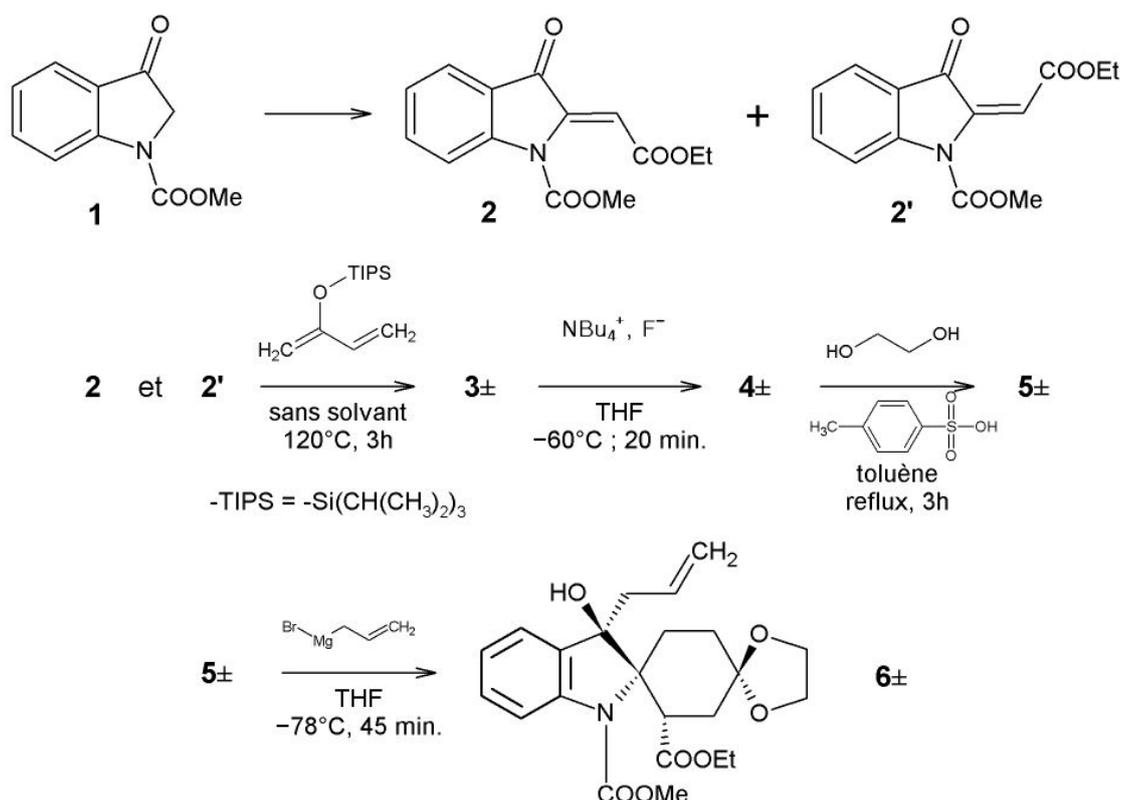
Figure 1 – Formule topologique de l'espèce **15**

Dans tout ce problème, la notation N_{\pm} signifie que le milieu N est un mélange de deux énantiomères. Dans ce cas, la structure d'un seul des énantiomères peut être donnée, mais cette structure doit être cohérente avec celles présentées pour les questions précédentes et suivantes. Certaines étapes sont suivies d'une hydrolyse non-présentée sur le schéma mais mentionnée dans le texte.

Un soin particulier est attendu dans l'écriture des mécanismes réactionnels. Les questions assorties d'un astérisque (*) après leur numéro exigent des réponses pour lesquelles les formules

des différentes espèces, réactifs ou intermédiaires, se conforment aux règles de représentation de LEWIS et font apparaître les doublets non liants, les lacunes électroniques et les charges, ainsi que les formes mésomères s'il y a lieu. Certains groupements pourront être écrits sous forme abrégée si les notations sont clairement introduites ou si elles figurent dans l'énoncé.

La première partie d'une voie de synthèse de l'espèce chimique **15** est présentée sur la [figure 2](#).



Q 29 – Questions préliminaires

De la propanone est versée dans une solution de LDA à 0 °C dans le tétrahydrofurane (éther-oxyde cyclique de cinq atomes, un atome d'oxygène et quatre atomes de carbone). Une fois l'addition terminée une solution d'éthanal est versée dans le milieu réactionnel en un goutte à goutte lent. L'espèce obtenue est ensuite traitée par de la soude avec un léger chauffage.

- Justifier l'ordre d'introduction des réactifs (propanone et éthanal) ainsi que le choix du LDA.
- Justifier le choix du tétrahydrofurane pour cette synthèse.
- Écrire l'équation de la réaction qui se produit avant addition de soude.
- Écrire le mécanisme de cette réaction.
- Écrire l'équation de la réaction qui se produit lors de l'addition de soude et du léger chauffage.
- Écrire le mécanisme de cette réaction.

Q 30 – Proposer des conditions expérimentales permettant de préparer l'espèce **2** à partir de l'espèce chimique **1** en utilisant tout réactif organique comportant au plus quatre atomes de carbone et en détaillant les conditions expérimentales nécessaires.

Q 31 – • Déterminer la relation de stéréoisomérisie qui lie les espèces **2** et **2'**.

- À l'aide de formules mésomères représentatives, expliquer pourquoi un équilibre peut

s'établir entre ces deux stéréoisomères.

L'isomère **2** est le seul à réagir significativement dans les conditions aboutissant à l'espèce **3**. α désigne la proportion (en quantité de matière) de **2** parmi les deux isomères **2** et **2'**, c'est-à-dire :

$$\alpha = \frac{n(\mathbf{2})}{n(\mathbf{2}) + n(\mathbf{2}')}$$

Le mélange des espèces **2** et **2'** est par la suite soumis à des conditions de réaction sans solvant, ce qui conduit à la formation du produit **3** \pm sous la forme d'un mélange de deux énantiomères. L'interprétation du spectre de R.M.N. du proton de ces espèces montre que la régiosélectivité de la transformation est due à un contrôle stérique.

Q 32 – La transformation **2** \longrightarrow **3** est constituée d'une réaction non renversable dans les conditions proposées.

- Préciser l'influence de la valeur de α sur le rendement de l'étape (**2,2'**) \longrightarrow **3** \pm .

Q 33 – (*) • La formule topologique de l'espèce chimique **3** \pm est présentée **figure 3**.

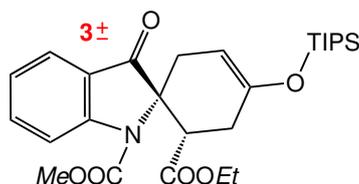


Figure 3 – Formule topologique de l'espèce **3** \pm

- Sachant que la formation de **3** \pm se fait en un seul acte élémentaire, écrire des flèches courbes rendant compte de la transformation.
- Dessiner une représentation du complexe activé (état de transition) de la transformation **2** \longrightarrow **3**.

La structure de l'état de transition de cette transformation devra en particulier être donnée.

Q 34 – Faire une hypothèse sur le nombre de stéréoisomères de l'espèce chimique **3** \pm formés dans ces conditions.

L'espèce chimique **3** \pm est soumise aux conditions de réaction présentées sur la **figure 2**, suivies par un lavage par une solution saline aqueuse concentrée et une purification. L'espèce chimique **4** \pm est alors obtenue. Cette étape de déprotection convertit un alcool protégé $R-O\text{TIPS}$ en alcool libre $R-OH$.

Le tableau ci-dessous fournit quelques énergies moyennes de liaison.

	C–H	O–Si	Si–Si	O–H	Si–F
E_{liaison} (kJ·mol ⁻¹)	413	398	222	366	610

Q 35 – • Écrire la structure de l'espèce **4** \pm .

- Proposer une équation de la réaction rendant compte de sa formation et, à partir des données, justifier **clairement** (voire à l'aide d'une estimation numérique) le choix de l'ion fluorure pour cette déprotection.

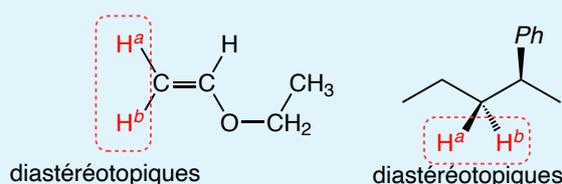
Atomes d'hydrogènes diastéréotopiques

Lorsque deux atomes d'hydrogène sont liés à un même atome de carbone, alors de manière assez courante, les noyaux de ces atomes d'hydrogène sont dans le même environnement magnétique dû au reste de la molécule. Ces deux noyaux ont alors le même signal en R.M.N.- ^1H , et ils ne sont pas couplés entre-eux. Ceci n'est pourtant pas forcément toujours le cas.

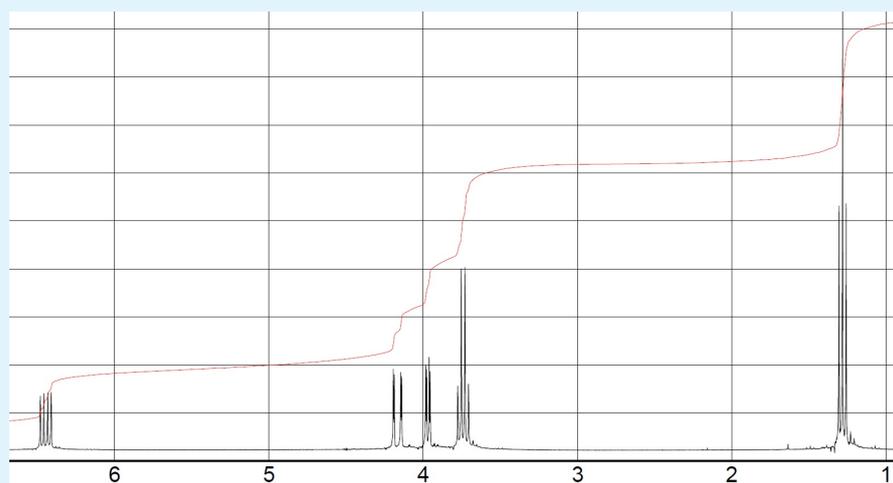
Considérons une espèce chimique **A** présentant un groupe CH_2 ; la notation CH^aH^b est utilisée afin de permettre de différencier les deux atomes d'hydrogène. Imaginons le remplacement d'un des deux atomes d'hydrogène par un atome de deutérium (isotope de l'hydrogène) noté D et formons avec les deux possibilités les espèces chimiques portant le groupe CH^aD ou le groupe CDH^b . Si les deux espèces chimiques **A'** et **A''** ainsi formées sont diastéréomères l'une de l'autre, alors les deux atomes d'hydrogène de **A** H^a et H^b sont dits diastéréotopiques.

Deux atomes d'hydrogène diastéréotopiques ne sont pas magnétiquement équivalents. Ils peuvent avoir des déplacements chimiques différents et peuvent être couplés entre-eux. Cet effet est particulièrement visible si les noyaux diastéréotopiques sont proches d'un centre stéréogène.

Deux exemples d'atomes d'hydrogène diastéréotopiques sont présentés ci-dessous.



Le spectre de R.M.N.- ^1H de l'espèce de gauche est présenté ci-après. Les signaux aux déplacements chimiques de 4,2 ppm et 3,9 ppm sont ceux des noyaux d'hydrogène diastéréotopiques.



L'espèce chimique **4**± est alors soumise aux conditions de réaction de la [figure 2](#). Après lavage par une solution saline aqueuse concentrée et purification, l'espèce chimique **5**± est obtenue.

Les signaux suivants sont relevés sur le spectre de R.M.N. du noyau d'hydrogène de l'espèce chimique **5**± effectué dans le chloroforme deutéré CDCl_3 .

Référence du signal	Déplacement chimique (ppm)	Nature du signal et couplage éventuel (Hz)	Intégration
A	0,60	t (7,2)	3
B	1,81 – 2,16	m	5
C	2,68	t (13,6)	1
D	3,61 – 3,72	m	2
E	3,72 – 3,81	m	1
F	3,87	s	3
G	3,93 – 4,03	m	4
H	7,16 – 8,11	m	4

Q 36 – * Écrire la structure de l'espèce chimique **5±** et écrire le mécanisme réactionnel de la transformation **4±** \longrightarrow **5±**.

Q 37 – • Reproduire la structure de l'espèce chimique **5±** et attribuer **de manière claire**, en justifiant, les signaux A, D, F et H.

- Proposer une attribution pour les signaux E et G.

Du bromure d'allylmagnésium est par la suite ajouté à une solution de l'espèce chimique **5±** dans le tétrahydrofurane. Après réaction, le milieu réactionnel est traité par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, puis une purification est menée. Cette transformation est diastéréosélective et aboutit à l'espèce chimique **6±**.

La transformation **5±** \longrightarrow **6±** est chimiosélective. L'objectif des questions suivantes est de confronter deux modèles pour rendre compte de cette chimiosélectivité : le modèle de LEWIS et le modèle des orbitales moléculaires.

Trois sites C=O peuvent subir l'addition nucléophile de l'organomagnésien mixte. Ces trois sites sont modélisés par une cétone, un ester et un carbamate, présentés **figure 4**.

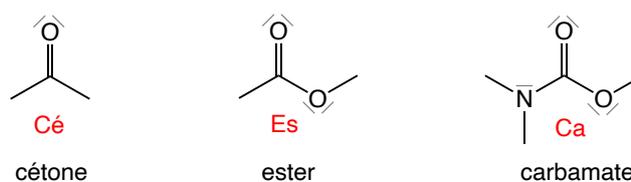
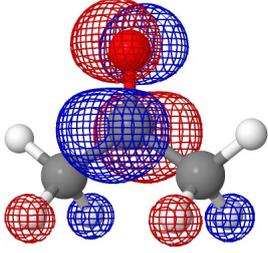
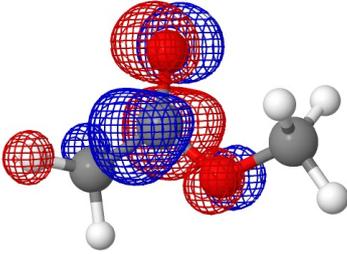
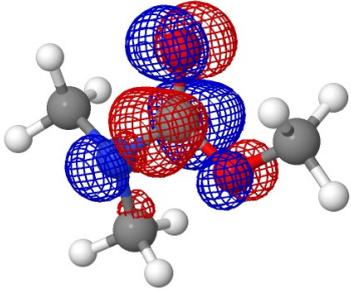
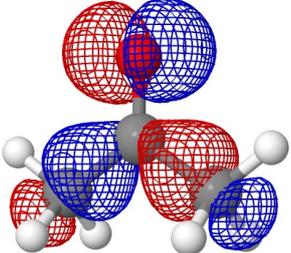
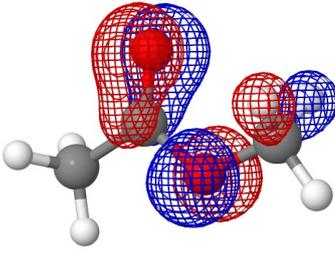
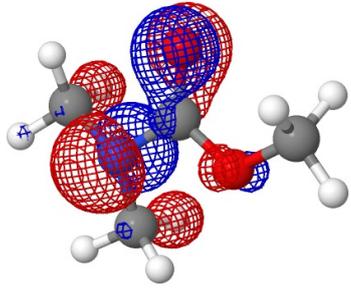


Figure 4 – Trois espèces modèles

L'utilisation de la plateforme de calcul MolCalc fournit les résultats suivants pour le calcul des orbitales moléculaires haute occupée (HO) et basse vacante (BV) de chaque espèce chimique modèle.

Espèce modèle	Cé	Es	Ca
Surface d'isodensité de la BV			
Énergie de la BV (en eV)	8,03	8,42	9,05
Surface d'isodensité de la HO			
Énergie de la HO (en eV)	-8,87	-8,95	-7,85

Q 38 – Dans le cadre d'un contrôle cinétique d'une transformation, expliquer comment l'analyse des réactifs uniquement peut permettre d'interpréter la chimiosélectivité d'une transformation.

Q 39 – En utilisant le modèle de la mésomérie, justifier la chimiosélectivité de la transformation $5\pm \longrightarrow 6\pm$.

Q 40 – En utilisant le modèle des orbitales moléculaires, justifier la chimiosélectivité de la transformation $5\pm \longrightarrow 6\pm$ (une réponse soignée est attendue).

Q 41 – Préciser les propriétés que doit respecter le solvant de la transformation $5\pm \longrightarrow 6\pm$.

La structure spatiale la plus stable des deux énantiomères de l'espèce $5\pm$ peut être représentée, selon l'énantiomère retenu, sous l'une des formes présentées sur la **figure 5**.

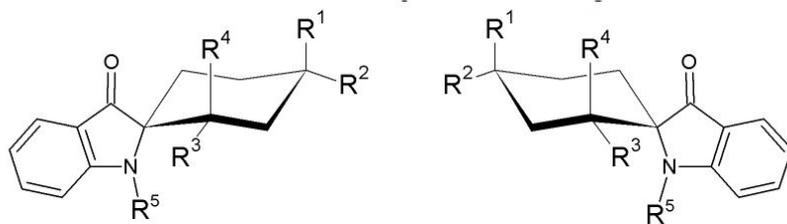


Figure 5 – Représentations abrégées de la structure spatiale des énantiomères de l'espèce **5**

Q 42 – • Recopier la structure spatiale cohérente avec l'énantiomère retenu de l'espèce $5\pm$ en précisant les groupes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et R^5 .

(*) • Proposer un mécanisme réactionnel décrivant la transformation $5\pm \longrightarrow 6\pm$ en faisant apparaître clairement les aspects stéréochimiques.

Q 43 – Justifier le fait que l'espèce $6\pm$ est toujours présente sous la forme d'un mélange racémique.

La suite de la synthèse est présentée sur la **figure 6**.

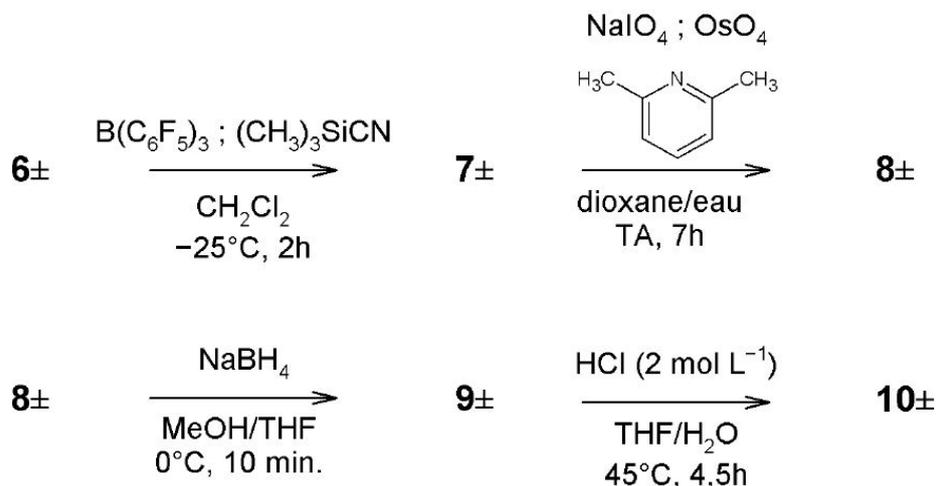


Figure 6 – Étapes intermédiaires de la synthèse de l'espèce 15

L'espèce chimique $7\pm$ est formée par réaction de l'espèce chimique $6\pm$ avec $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$ et $(\text{CH}_3)_3\text{Si-CN}$ (noté dans la suite TMS-CN), suivie d'une hydrolyse par une solution saline aqueuse concentrée. Cette transformation est stéréospécifique.

Q 44 – • Déterminer, en justifiant, le schéma de LEWIS de $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$ faisant apparaître d'éventuels doublets non-liants et lacunes électroniques.

- En déduire la réactivité de l'espèce $\text{B(C}_6\text{F}_5)_3$ et préciser le rôle des atomes de fluor.

Q 45 – • Justifier le fait que TMS-CN peut être considéré comme un donneur d'ion cyanure NC^- .

(*) • Proposer alors un mécanisme réactionnel pour la transformation $6\pm \longrightarrow 7\pm$ en tenant compte du fait que le mélange final contient exclusivement deux énantiomères et dessiner la structure de l'espèce chimique $7\pm$.

L'espèce chimique $7\pm$ est placée dans les conditions du schéma de réaction présenté sur la **figure 6** (réaction de LEMIEUX-JOHNSON), puis est hydrolysée par une solution de thiosulfate de sodium. Après purification, l'espèce chimique $8\pm$ est isolée. Cette espèce est ensuite soumise à l'action de tétrahydroborate de sodium, suivie d'une hydrolyse par une solution de chlorure d'ammonium. L'espèce chimique $9\pm$ est par la suite isolée.

Q 46 – • Écrire la structure de l'espèce $8\pm$.

- Émettre des hypothèses sur le rôle de NaIO_4 et de OsO_4 dans cette transformation.

Q 47 – Préciser la chimiosélectivité de la transformation conduisant au produit à l'espèce $9\pm$ et en déduire la structure de cette espèce.

L'espèce chimique $9\pm$ est par la suite dissoute dans du THF et de l'acide chlorhydrique ($2\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) est ajouté. Après réaction et hydrolyse par une solution de sulfate de sodium,

l'espèce chimique **10±** est obtenue.

Q 48 – Écrire la structure de l'espèce chimique **10±**.

Q 49 – Discuter, du point de vue de la stratégie de synthèse, l'intérêt de la conversion **4±** \longrightarrow **5±**, ainsi que l'ordre des étapes conduisant de l'espèce chimique **6±** à l'espèce chimique **10±**.

L'espèce chimique **10±** est soumise à plusieurs étapes de conversion (non étudiées dans ce problème) qui aboutissent à l'espèce chimique **11±**. La suite de la synthèse est décrite sur la **figure 7**.

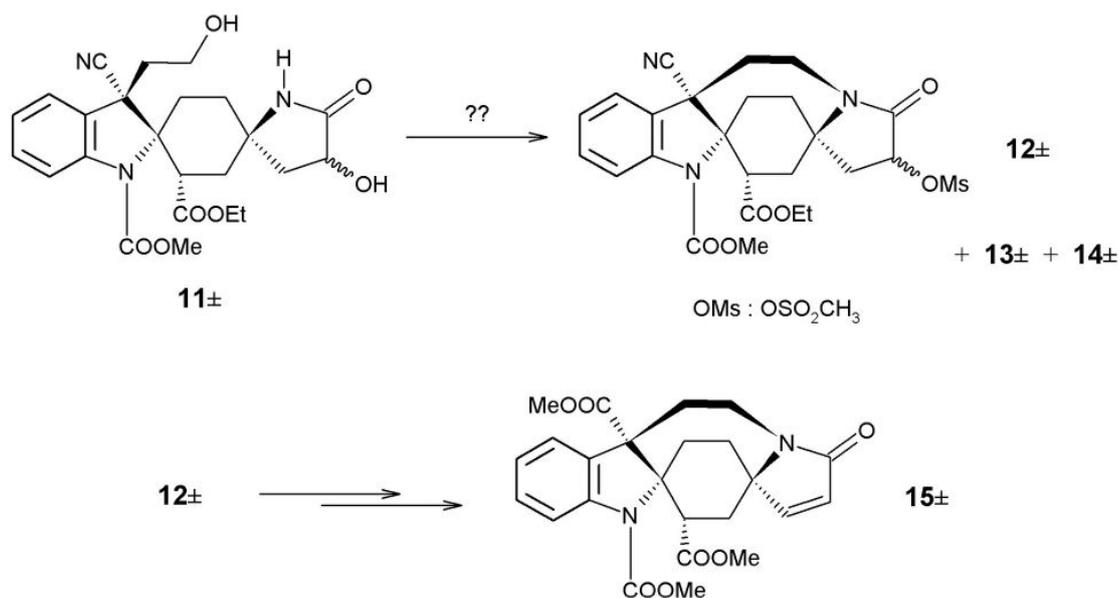


Figure 7 – Dernières étapes de la synthèse de l'espèce **15**

L'espèce chimique **11±** est convertie en deux étapes (hors hydrolyses éventuelles) en **12±**. Dans les meilleures conditions étudiées, le rendement est de 49 %, en raison de la formation de deux produits secondaires principaux notés **13±** et **14±**. Dans la plupart des conditions étudiées lors de l'élaboration de la synthèse, l'espèce chimique **12±** était prédominante par rapport à l'espèce chimique **13±**. L'espèce chimique **14±** ne sera pas étudié dans ce problème.

Q 50 – Proposer des réactifs permettant de préparer l'espèce chimique **12±**. Si la proposition envisagée comporte plus de deux étapes, les décrire.

Q 51 – Sachant que l'espèce chimique **13±** se forme par des mécanismes réactionnels très proches de ceux conduisant à la formation de l'espèce chimique **12±**, proposer une structure pour l'espèce chimique **13±**.

Q 52 – Proposer une voie de synthèse, utilisant en particulier les conditions « hydrolyse nitrile », permettant de préparer l'espèce chimique **15±** à partir de l'espèce chimique **12±**. (Cette « hydrolyse nitrile » n'affecte pas d'autres groupes caractéristiques présents dans les différents intermédiaires de cette synthèse.)

Q 53 – L'espèce chimique **15±** est ici obtenue sous forme d'un mélange racémique.

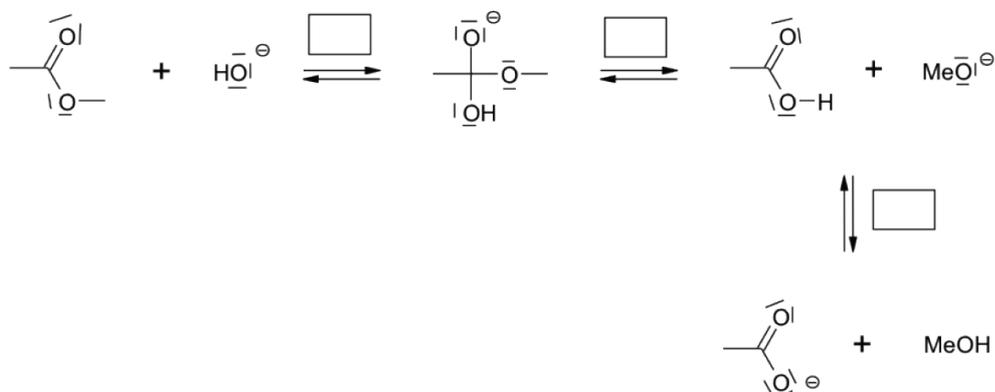
- Expliquer le principe d'une procédure permettant de l'obtenir sous forme énantiomériquement pure.
- Déterminer à quel stade (à partir de l'espèce chimique **11±**) cette procédure pourrait être

appliquée pour un maximum d'efficacité.

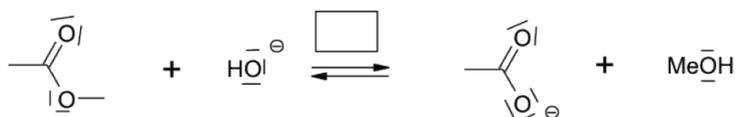
Mécanismes postulés pour l'hydrolyse basique de l'éthanoate de méthyle

Toutes les étapes de ces mécanismes ont été représentées.

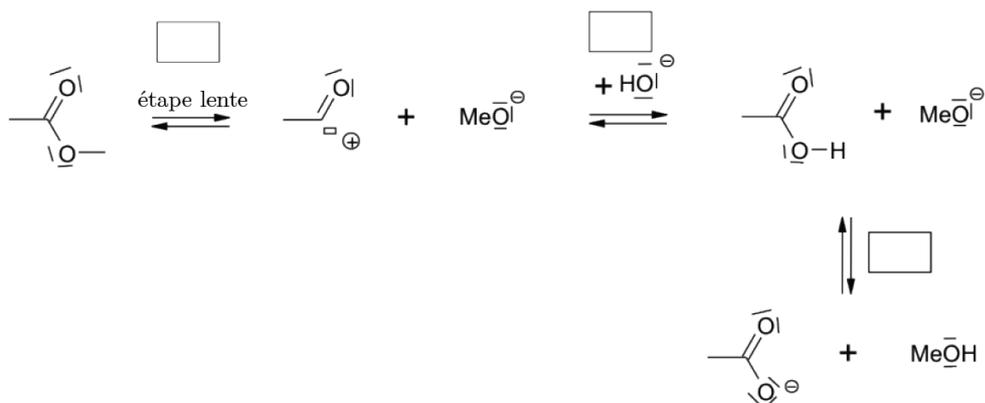
Mécanisme 1



Mécanisme 2



Mécanisme 3



Mécanisme 4



Mécanisme 5

