

Énoncé

Devoir surveillé de chimie 6

Durée : 3h30



Le candidat doit rédiger chacun des deux problèmes sur une copie séparée, puis rendre les deux copies séparément.

PC*1 seulement : le numéro du candidat doit être écrit lisiblement **en haut et à droite** de la première page de chaque feuille double. **L'absence de numéro entraîne la non correction de la copie.**

PC*1 seulement : la partie sur les réacteurs ouverts est facultative (points bonus uniquement).

Problème 1

Catalyse asymétrique

D'après Centrale-Supélec 2018 (première partie du problème original)

Si l'industrie pharmaceutique est régulièrement citée pour illustrer la nécessité de développer des synthèses énantiosélectives (en 2016, les ventes de médicaments énantio-purs devaient atteindre 150 milliards de dollars dans le monde, avec une croissance annuelle de 13 %), les industries des polymères, des cosmétiques et de l'agrochimie sont également concernées.

[...]

Tout élément de réponse sera valorisé s'il est justifié et cohérent. Le candidat pourra être amené à estimer certaines valeurs pour parvenir aux résultats.

Historiquement, les premiers résultats marquants dans le domaine de la catalyse asymétrique sont à replacer dans le cadre des réactions d'hydrogénation. Des exemples de réactions d'hydrogénation sont proposés [figure 1](#).

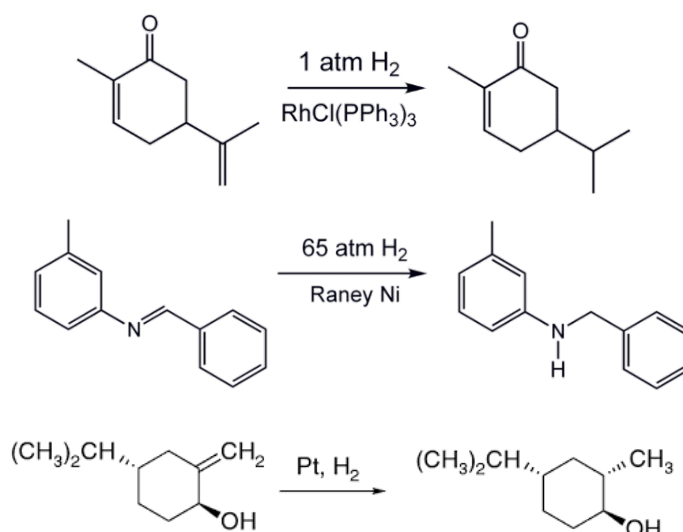


Figure 1 – Exemples de réaction d'hydrogénation

Q 1 – Analyser ces exemples pour qualifier les différentes sélectivités permises par l'hydrogénation. La réponse devra s'appuyer sur les exemples de la **figure 1**.

Q 2 – Qualifier le type de catalyse mise en jeu dans ces exemples. Indiquer ses avantages et inconvénients.

1. Orbitales moléculaires d'un complexe de géométrie plan-carré

Le complexe de WILKINSON est un des premiers complexes à avoir été utilisé pour réaliser l'hydrogénation des alcènes. Ce complexe, de formule $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$, comprend trois ligands triphénylphosphane et un ligand chloro.

Cette partie aborde l'étude du diagramme d'orbitales moléculaires, volontairement simplifié, d'un complexe de géométrie plan carré, le complexe tétrahydorhodiumate(I) $[\text{RhH}_4]^{3-}$. Ses orbitales moléculaires sont obtenues par combinaison des orbitales de deux fragments :

- fragment H_4^{4-} , obtenu en disposant quatre ions hydruure aux sommets d'un carré ;
- fragment rhodium, Rh^+ , placé au centre du carré.

Les résultats obtenus pour le complexe modèle $[\text{RhH}_4]^{3-}$ seront supposés généralisables au complexe de WILKINSON, également de géométrie plan-carré.

- Les orbitales moléculaires du fragment H_4^{4-} sont représentées **figure 2**.
- Sur la **figure 4** sont représentées la fragmentation, le système d'axes et le diagramme d'orbitales moléculaires de $[\text{RhH}_4]^{3-}$ sur lequel les orbitales moléculaires constituant le bloc d du complexe sont encadrées. Cette même figure est présente dans le document réponse à rendre avec la copie.
- La **figure 3** rappelle les représentations conventionnelles des orbitales atomiques (O.A.) d.

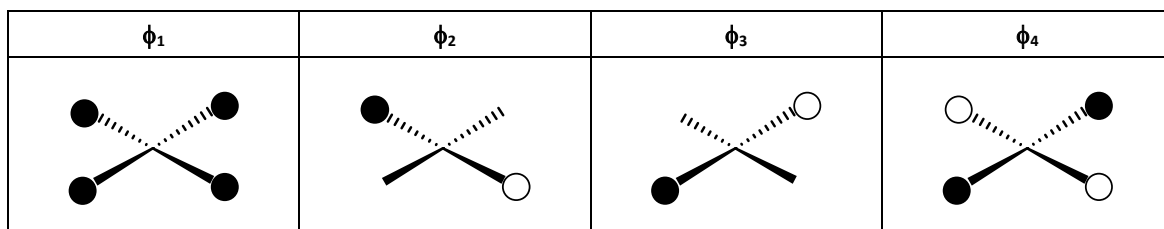


Figure 2 – Orbitales moléculaires du fragment H_4^{4-}

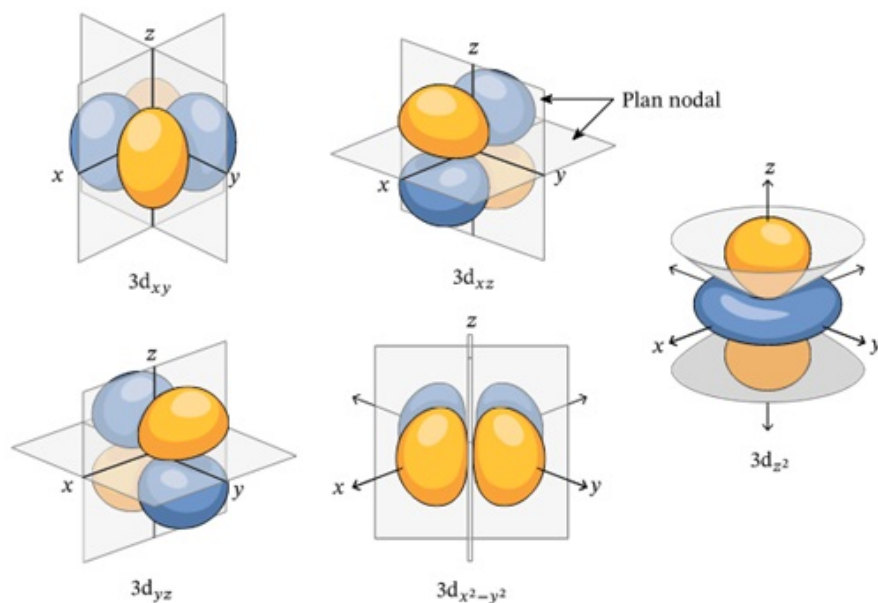


Figure 3 – Représentations conventionnelles des orbitales atomiques d

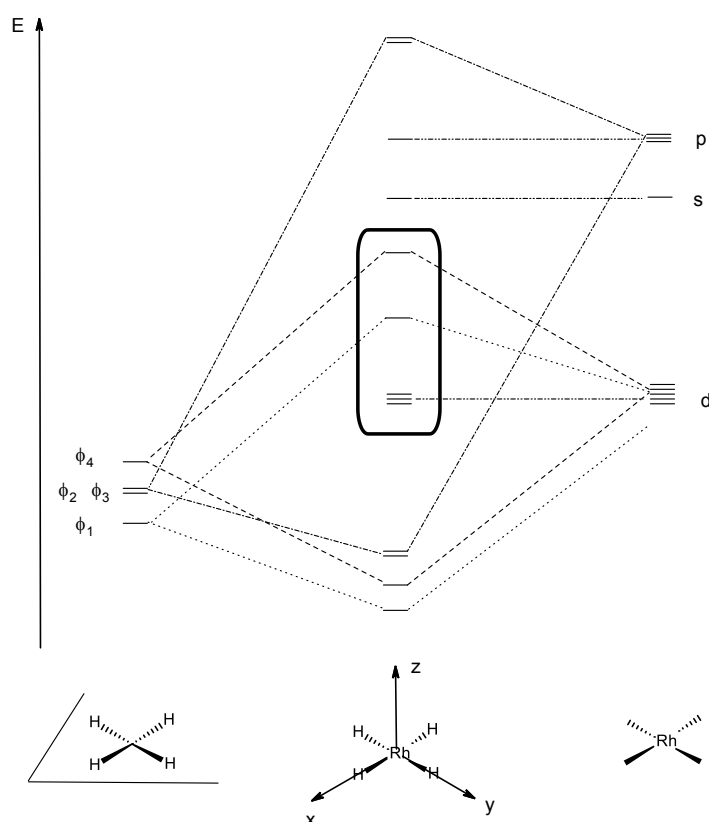


Figure 4 – Fragmentation, système d'axes et diagramme d'orbitales moléculaires du complexe $[\text{RhH}_4]^{3-}$

1.1 Modèle de complexe plan-carré

Q 3 – • Écrire les configurations électroniques externes de l'ion rhodium(I) Rh^+ et de l'ion hydruure H^- à l'état fondamental.

- Dénombrer ses électrons de valence (le numéro atomique du rhodium est 45).

Q 4 – En respectant le système d'axes imposé, identifier précisément avec quelles orbitales atomiques du rhodium, chacune des orbitales moléculaires ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 et ϕ_4 a été combinée.

Q 5 – Sur le document réponse à rendre avec la copie identifier, en justifiant, le caractère liant, non-liant ou anti-liant de chaque orbitale moléculaire du complexe. Peupler le diagramme avec les électrons de valence.

Q 6 – Les complexes de géométrie plan-carré sont rarement observés dans le cas où le complexe compte 18 électrons de valence. Proposer une explication simple en vous appuyant sur le diagramme d'orbitales moléculaires.

1.2 Extension au complexe de Wilkinson

Dans le complexe de WILKINSON, trois des ligands hydro du complexe $[\text{RhH}_4]^{3-}$ sont remplacés par des ligands triphénylphosphane dont les orbitales frontalières sont représentées schématiquement **figure 5**.

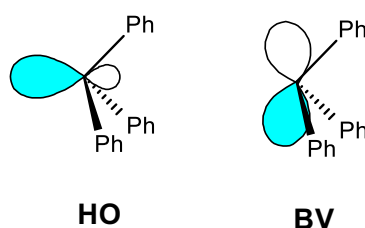


Figure 5 – Orbitales frontalières schématisées des ligands triphénylphosphane PPh_3

Q 7 – Sans représenter les groupes phényle (la notation Ph suffira), déterminer le schéma de LEWIS de la molécule de triphénylphosphane. Indiquer la géométrie de la molécule autour de l'atome central de phosphore et préciser l'ordre de grandeur des angles entre les liaisons.

Q 8 – Les ligands PPh_3 sont qualifiés de σ -donneurs et π -accepteurs. Identifier l'orbitale frontalière mise en jeu pour chacun de ces qualificatifs, puis représenter des diagrammes d'interaction orbitale entre les orbitales frontalières de PPh_3 et des orbitales atomiques du centre métallique illustrant les caractéristiques de ce ligand. Commenter les effets de l'interaction π sur la liaison métal-phosphore.

1.3 Étude du mécanisme de l'hydrogénation

Le cycle catalytique proposé pour l'hydrogénation des alcènes est reproduit **figure 6**.

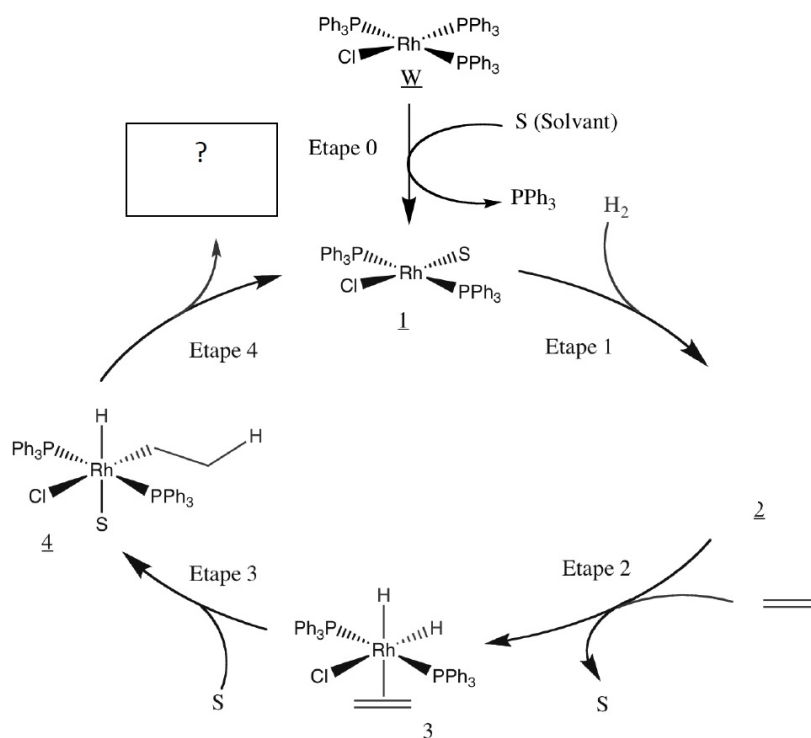
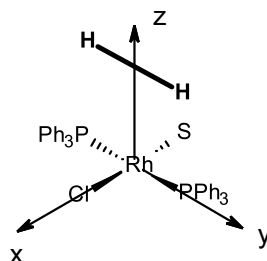


Figure 6 – Cycle catalytique de l'hydrogénation des alcènes

Si le complexe de WILKINSON est stable à l'état solide, il subit, dans l'éthanol, la substitution d'un ligand phosphine par une molécule de solvant (notée S dans le cycle catalytique).

Lors de la première étape, le complexe **1** fixe une molécule de dihydrogène. Afin de modéliser l'approche des réactifs, on suppose que la molécule de dihydrogène approche le complexe **1** dans le plan (yz) parallèlement à l'axe des y , comme cela est visualisé figure 7.

Figure 7 – Approche d'un ligand dihydrogène H_2

- Q 9** – Écrire l'équation de la réaction associée au cycle catalytique.
- Q 10** – Donner la formule du catalyseur et du précurseur de catalyseur.
- Q 11** – Représenter les orbitales moléculaires du dihydrogène H_2 . Justifier que la coordination du dihydrogène sur le centre métallique peut entraîner la rupture de la liaison $H-H$.
- Q 12** – En déduire une représentation du complexe **2**.
- Q 13** – Reconnaître la nature des étapes 1 et 4 en justifiant précisément la réponse.
- Q 14** – Déterminer la variation du nombre d'oxydation du rhodium pendant l'étape 1.

2. Hydrogénation énantiosélective en présence d'un complexe à ligands chiraux

La DIOP, représentée figure 8, est une diphosphine qui présente plusieurs stéréoisomères et dont la première application industrielle a été la synthèse de la *L*-Dopa (dérivé de la phénylalanine, médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson) par l'équipe

de KNOWLES (prix Nobel 2001) de la société Monsanto. Le complexe du rhodium utilisé pour cette synthèse est $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2]^+$, BF_4^- où COD est le cycloocta-1,5-diène et L une phosphine chirale de type DIOP.

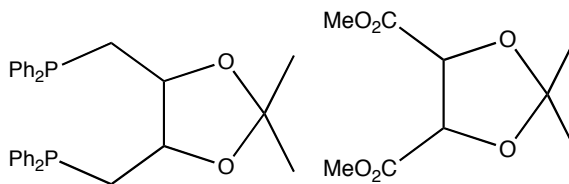


Figure 8 – Formule topologique de la DIOP (à gauche) et d'une espèce organique de type DIOP (à droite)

L'étape-clé de la synthèse de la L-Dopa est une hydrogénation énantiosélective représentée **figure 9**. Cette étape présente un excès énantiomérique : $ee = 95\%$, avec $ee = |x_R - x_S|$ où x_R et x_S représentent les fractions molaires respectives des énantiomères R et S .

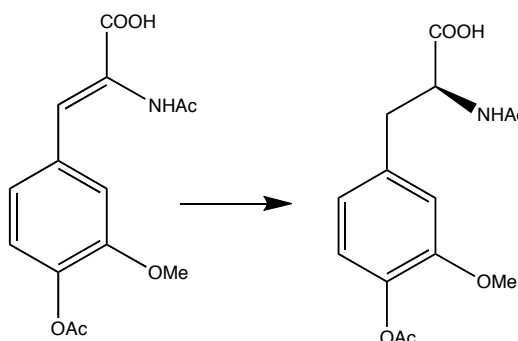


Figure 9 – Étape-clé de la synthèse de la L-Dopa

Q 15 – La DIOP est synthétisée à partir de l'acide tartrique (ou acide 2,3-dihydroxybutanedioïque).

- Déterminer le nombre de stéréoisomères de configuration que présente l'acide tartrique.

Q 16 – Proposer une séquence réactionnelle utilisant des composés organiques et minéraux et permettant d'obtenir l'espèce organique de type DIOP représentée **figure 8** à partir de l'acide tartrique. Préciser les conditions expérimentales permettant de réaliser ces transformations avec un bon rendement.

Q 17 – Proposer une séquence réactionnelle pour obtenir la DIOP à partir du composé organique précédent en utilisant, entre autres, le réactif KPPH_2 .

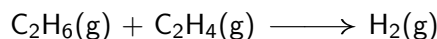
Q 18 – La première synthèse de la (–)-DIOP fut réalisée par l'équipe du chimiste français H. KAGAN en 1971 à partir du stéréoisomère (R, R) de l'acide tartrique.

- En supposant les configurations des atomes de carbone asymétriques inchangées, donner une représentation spatiale de la (–)-DIOP. On expliquera soigneusement le raisonnement.

Q 19 – Déterminer le pourcentage de chaque énantiomère formé après l'étape-clé.

3. Production d'éthylène dans un contexte industriel

L'éthylène (ou éthène) est l'espèce chimique organique la plus produite aux Etats-Unis. 65 % de la production est destinée à l'élaboration de matériaux plastiques, 20 % à celle de l'époxyde correspondant, 16 % à celle d'éthylèneglycol ou de son équivalent chloré, le 1,2-dichloroéthane. L'objectif de cette partie est de dimensionner un réacteur piston industriel destiné à produire 400 tonnes d'éthène par jour par reformage d'éthane. Cette transformation est modélisée par la réaction d'équation :



ou plus simplement $\text{A}(\text{g}) \longrightarrow \text{E}(\text{g}) + \text{H}_2(\text{g})$. L'objectif est d'atteindre un taux de conver-

sion de 80 % dans un réacteur piston isotherme à la température $T = 1\,100\text{ K}$) alimenté par un flux d'éthane pur à la pression $p_e = 6\text{ bar}$. Les variations de pression dans le réacteur seront négligées. La loi de vitesse s'écrit $r = k \times [A]$.

Données

- À la température de $1\,000\text{ K}$, la constante de vitesse vaut $k_{1\,000\text{ K}} = 7,2 \times 10^{-2}\text{ s}^{-1}$.
- Masses molaires moléculaires : $M_A = 30\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $M_E = 28\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Énergie (molaire) d'activation de la réaction $E_a = 340\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Constante d'état du gaz parfait : $R = 8,31\text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Enthalpie standard de réaction : $\Delta_r H^\circ = 435\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Notations

- X : taux de conversion de l'éthane A .
- x : abscisse d'un point quelconque du réacteur piston de longueur L .

Q 20 – • Déterminer la valeur souhaitée pour le flux de quantité d'éthane F_E^s en sortie du réacteur. L'exprimer en $\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}$.

- En déduire la valeur du flux en quantité d'éthane F_A^e à l'entrée du réacteur.

Q 21 – • Justifier que le flux en quantité de matière ne se conserve pas à travers le réacteur.

- Établir la relation entre le flux molaire à l'entrée du réacteur, noté F_{tot}^e , le flux molaire total noté F_{tot} et le taux de conversion X , les deux dernières grandeurs dépendant de l'abscisse x considérée.

- En déduire que le débit en volume D_v évolue avec le taux de conversion X selon la relation :

$$D_v = D_v^e \times (1 + X).$$

Q 22 – Réaliser un bilan de matière en éthane A dans une tranche élémentaire de réacteur comprise entre les abscisses x et $x + dx$. Montrer que le volume V du réacteur piston est solution de l'équation :

$$V = \frac{F_A^e}{k \times C_A^e} \int_0^X \frac{1 + X}{1 - X} dx$$

où C_A^e est la concentration en éthane à l'entrée du réacteur.

Q 23 – Déterminer la valeur de la constante de vitesse à la température de travail du réacteur.

Q 24 – Exprimer la concentration C_A^e en éthane à l'entrée du réacteur en fonction de p_e et T . Calculer sa valeur.

Q 25 – Déterminer le volume V du réacteur piston à utiliser pour assurer la production demandée.

Pour des raisons pratiques, le réacteur de volume total V est conçu par association en parallèle de N tubes identiques (volume propre V/N). Chaque tube a une section d'aire $S = 19\text{ cm}^2$ et une longueur $L = 12\text{ m}$.

Q 26 – • Montrer que l'association de tubes en parallèle ne modifie pas le taux de conversion en sortie par rapport à un tube unique de volume V .

- En déduire le nombre de tubes à utiliser pour assurer la production souhaitée.

Pour maintenir la température du réacteur constante, un système de thermorégulation est nécessaire.

Q 27 – Évaluer la puissance du transfert thermique à apporter au système pour le maintenir à température constante.

Problème 2

Synthèse énantiosélective du trifariénol B

D'après Mines-Ponts 2019

Le trifariénol A et le trifariénol B (**figure 10**) sont des espèces chimiques naturelles extraites d'une plante : l'hépatique *Cheilolejeunea trifaria*. Elles présentent un grand intérêt biomédical en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, entre autres, justifiant ainsi les études visant à les synthétiser. Leurs structures ont été établies en 1994 en utilisant une combinaison de techniques telles que la R.M.N. et l'analyse cristallographique aux rayons X.

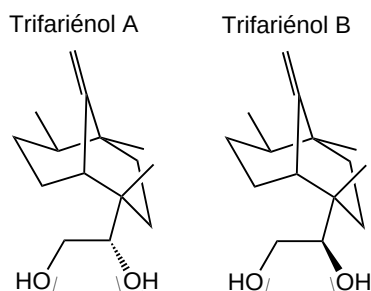


Figure 10 – Formules topologiques du trifariénol A et du trifariénol B

La synthèse totale du trifariénol B a été achevée dès 1995. Malheureusement, le produit était obtenu sous forme d'un mélange racémique. En 1999, une synthèse énantiosélective fut réalisée, mais avec un rendement très faible. En 2008, l'équipe du professeur Toshio HONDA de l'Université Hoshi à Tokyo en publie une nouvelle synthèse, beaucoup plus efficace, qui est l'objet de ce problème qui comporte deux parties indépendantes.

La partie 1 étudie la synthèse proprement dite du trifariénol B à partir du cétoester **1** représenté **figure 11**.

La partie 2 est consacrée à la synthèse énantiosélective du cétoester **1**, réactif de départ du travail de l'équipe de T. HONDA, en partant de la 2-méthylcyclohexanone et du crotonate de méthyle selon la méthode décrite par I. JABIN et collaborateurs dans une publication datant de 1995.

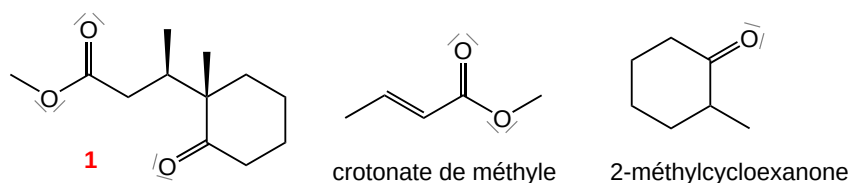


Figure 11 – Formules topologiques

1. Questions préliminaires

Q 28 – Déterminer si le trifariénol B est une espèce chimique chirale ou achirale. Justifiez la réponse.

Q 29 – Déterminer, en expliquant le raisonnement, le nombre de stéréoisomères de configuration du trifariénol B.

Q 30 – Préciser la relation de stéréochimie entre le trifariénol A et le trifariénol B.

2. Première partie – Synthèse du Trifariénol B à partir du cétoester 1

L'espèce chimique **1** est d'abord transformée en l'éther d'énol silylé **2** (**figure 12**) selon une réaction de O-alkylation par action du chlorure de triméthylsilyle (*TMSCl*) dans le DMF en

présence de triéthylamine.

Il est précisé que les éthers d'énol silylés s'hydrolysent en espèces carbonylées en milieu acide aqueux.

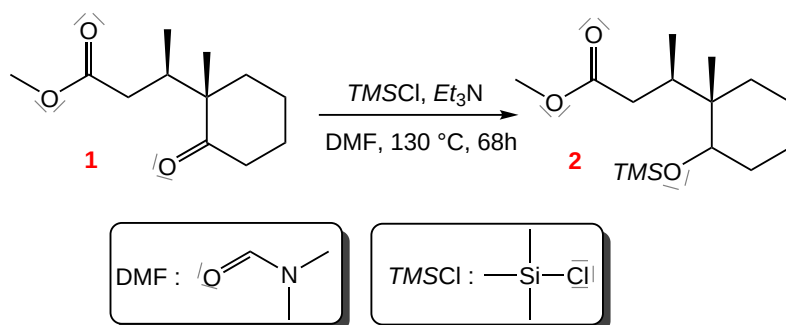


Figure 12 – Transformation de **1** en **2**

Une réaction entre l'espèce chimique **2** et le tétrahydroaluminate de lithium dans le THF, suivie par une hydrolyse, conduit à une espèce chimique **3**. Dans le dichlorométhane en présence d'une base comme la pyridine, l'espèce chimique **3** est ensuite convertie en **4** par action du chlorure de benzoyle *BzCl*.

Le mécanisme de cette étape d'estérification est détaillé dans le document A [figure 14](#).

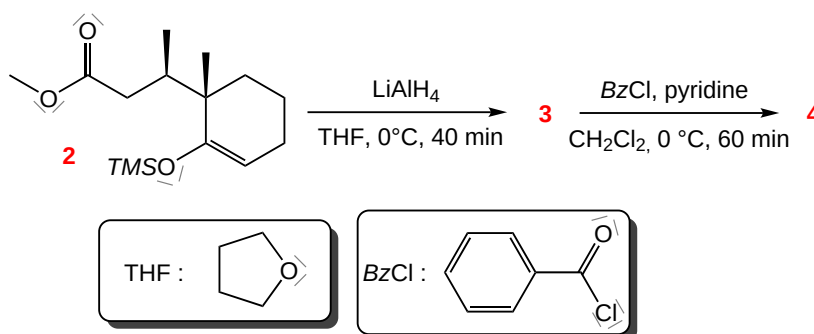


Figure 13 – Transformation de **2** en **3** puis en **4**

Document A

Mécanisme d'estérification en présence de pyridine

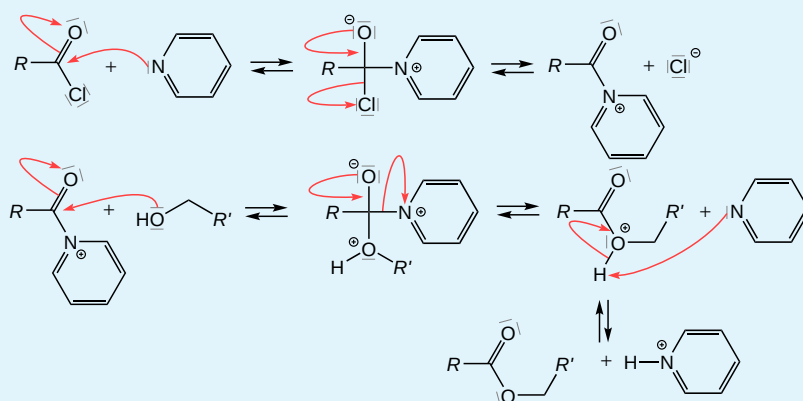


Figure 14 – Mécanisme d'estérification par un chlorure d'acyle en présence de pyridine

Q 31 – • Déterminer la structure de l'espèce chimique **3**.

• Préciser la proportion de tétrahydroaluminate de lithium à utiliser par rapport à l'espèce chimique **2** pour réaliser cette transformation dans des proportions stoechiométriques.

Q 32 – Déterminer la structure de l'espèce chimique **4** en précisant, à l'aide du document A, le double rôle de la pyridine.

L'espèce chimique **4** est ensuite transformée en cétone α -énone **5** (figure 15) par une oxydation dont le mécanisme n'est pas étudié ici.

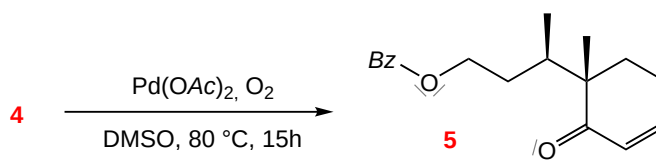


Figure 15 – Transformation de **4** en **5**

Par la suite, l'espèce chimique **5** est traitée par du méthyllithium dans le THF à -78 °C en présence d'iodure de cuivre (I) pour conduire principalement à l'espèce chimique **6** (figure 16).

Pour expliquer la stéréosélectivité de la transformation, les auteurs de la publication proposent une approche axiale de l'organocuprate sur la conformation demi-chaise la plus stable de l'énone **5**.

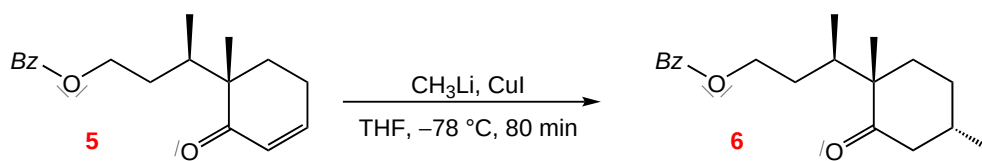


Figure 16 – Transformation de **5** en **6**

Pour l'étude de cette étape, deux documents sont donnés. Le document B rassemble les données relatives aux orbitales moléculaires des réactifs mis en jeu ; les orbitales frontalières (OF) de **5** seront assimilées à celles de la cétone B. L'équilibre conformationnel entre les deux formes demi-chaises du cycle de **5** est ensuite présenté dans le document C.

Document B

Données relatives aux OF des réactifs utilisés pour former l'espèce chimique **6**

- Ion CH_3^- – HO : $E = 0,58\text{ eV}$ – BV : $E = 13,48\text{ eV}$ (deux orbitales basses vacantes dégénérées)

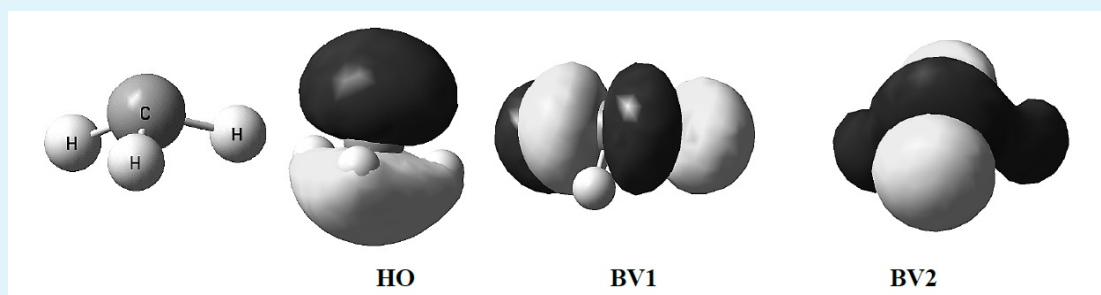


Figure 17 – Orbitales frontalières de l'ion CH_3^-

- Cétone B : HO : $E = -10,40 \text{ eV}$ – BV : $E = -0,068 \text{ eV}$

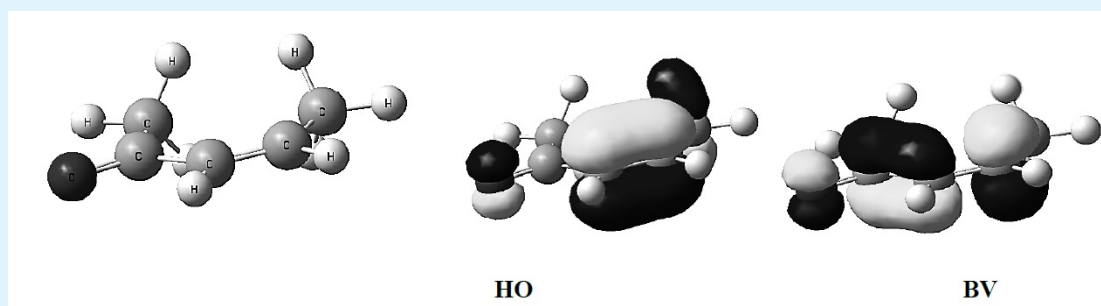


Figure 18 – Orbitales frontalières de la cétone B

Document C

Représentation de l'équilibre conformationnel pour le cétoester **5**

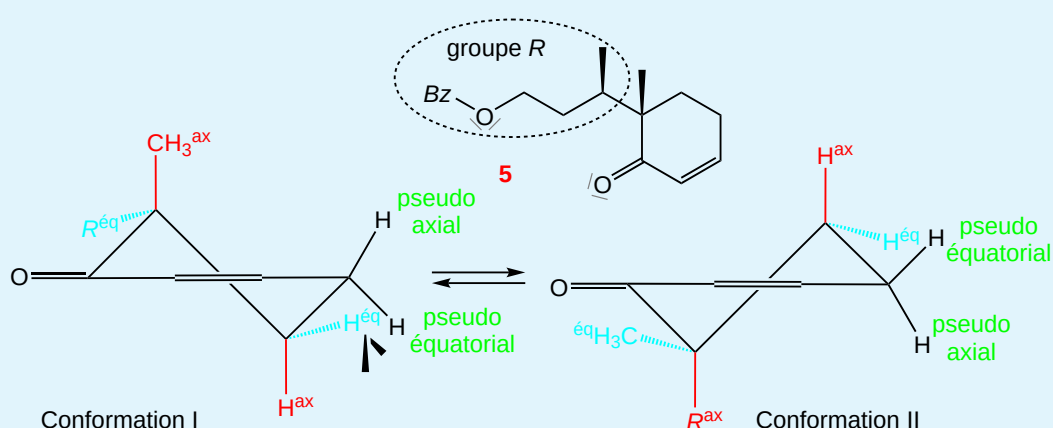


Figure 19 – Équilibre conformationnel pour le cétoester **5**

Q 33 – Proposer un mécanisme expliquant la formation de **6** à partir de **5**. La démarche permettant d'expliquer la régiosélectivité de la transformation devra être justifiée à l'aide des données du document B.

Q 34 – Des calculs de modélisation moléculaire ont indiqué que l'équilibre conformationnel représenté sur le document C est nettement déplacé en faveur de la conformation I.

- Montrer que cette information permet de rendre compte de la stéréosélectivité obtenue pour cette addition.
- Expliquer pourquoi les auteurs ont parlé d'approche axiale dans ce cas.

Le cétoester **6** est ensuite converti en trois étapes en cétoester vinylique **9**, de structure donnée figure 20.

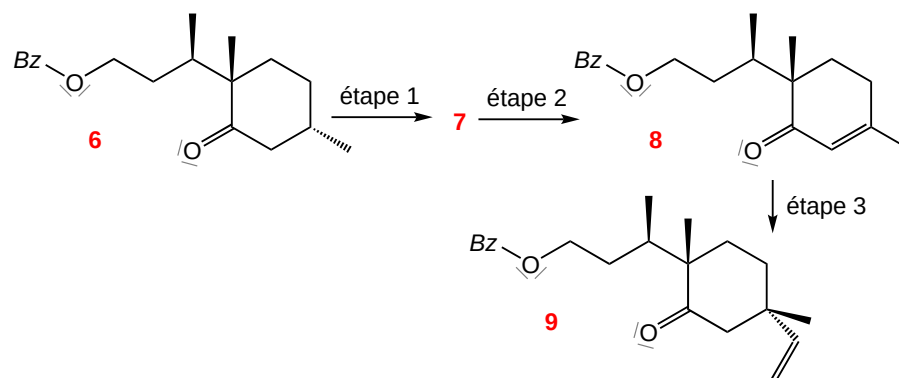


Figure 20 – Transformation de 6 en 9

Q 35 – Déterminer la formule topologique de l'espèce chimique 7, sachant que les conditions expérimentales de cette étape sont la mise en présence avec TMSCl , NEt_3 dans le DMF.

Le cétoester 9 est ensuite solubilisé dans le THF à -78°C , puis est traité par l'hexaméthyldisilazoture de sodium (NaHMDS) en présence de bis(trifluorométhane)sulfonimide de phényle, PhNTf_2 , pour conduire à l'espèce chimique 10 (figure 21).

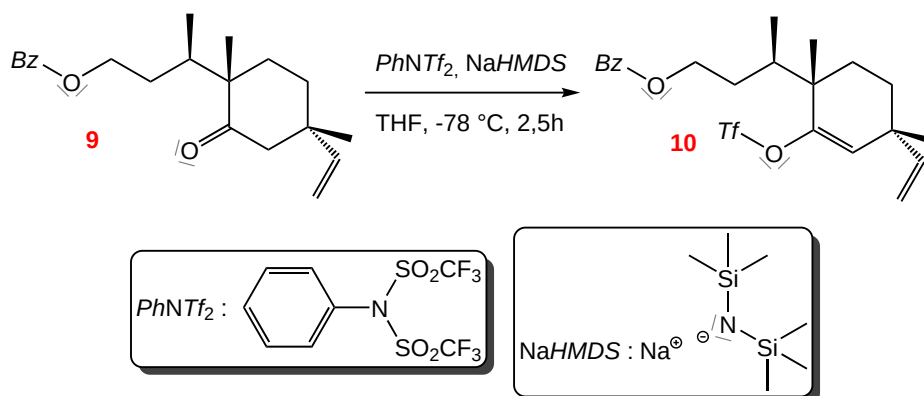
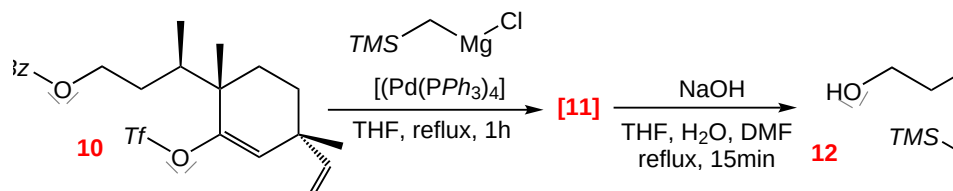


Figure 21 – Transformations de 9 en 10

Q 36 – Proposer une explication quant au rôle de NaHMDS .

Le couplage de KUMADA-CORRIU utilisé dans la réaction suivante permet de former un intermédiaire 11 (non isolé) à partir de l'espèce chimique 10. Une hydrolyse par action de l'hydroxyde de sodium dans un mélange THF/eau/DMF entraîne la conversion de cet intermédiaire 11 en espèce chimique 12 (figure 22).

Le cycle catalytique expliquant le couplage de KUMADA-CORRIU est présenté dans le document D.

Figure 22 – Transformation de **10** en **12**

Document D

Cycle catalytique du couplage de KUMADA-CORRIU.

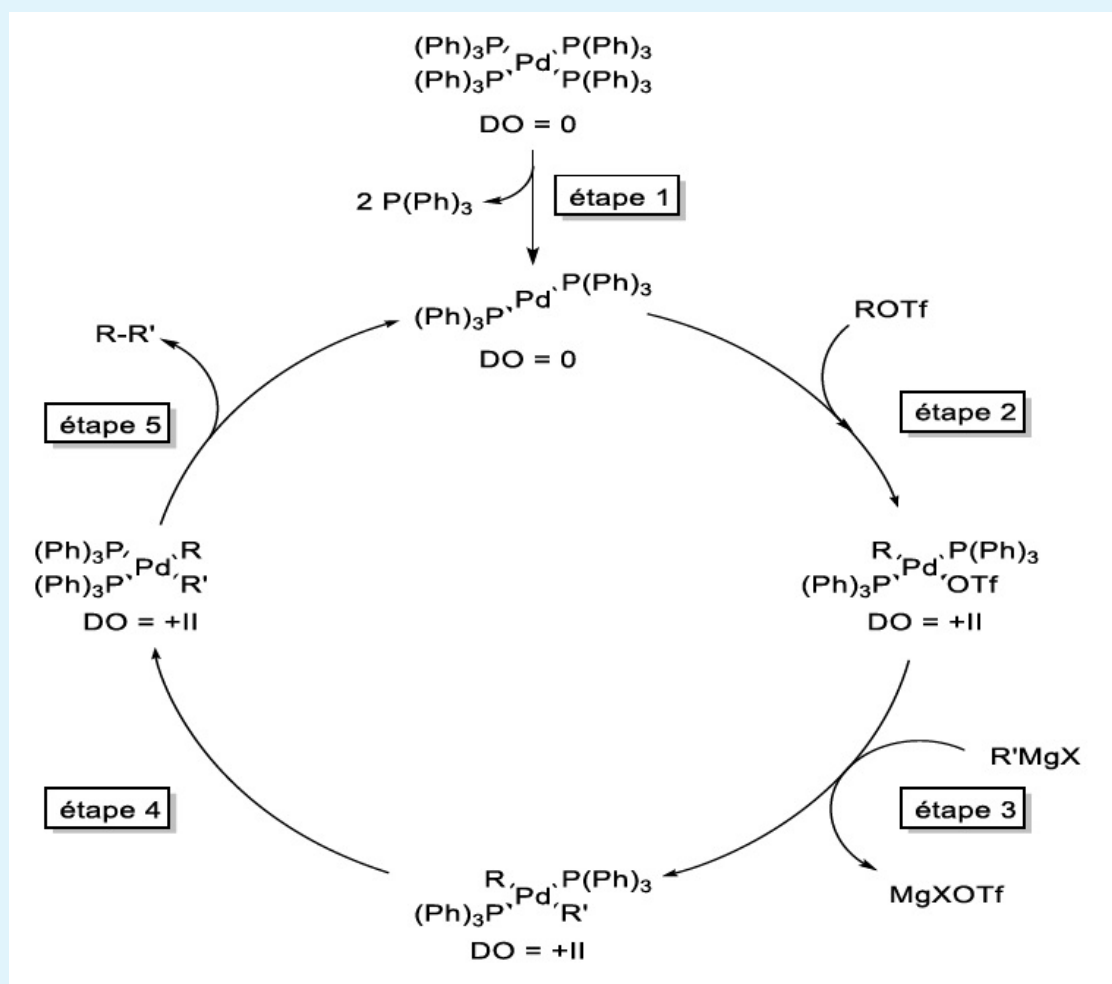


Figure 23 – Cycle catalytique du couplage de KUMADA-CORRIU

Q 37 – Déterminer à quels types de réactions appartiennent les étapes 1, 2 et 5 du cycle catalytique.

Q 38 – Donner la structure de l'intermédiaire **11**.

Q 39 – Écrire un mécanisme pour expliquer la formation de l'alcool **12** à partir de l'intermédiaire **11**.

L'espèce chimique **12** est ensuite oxydée en utilisant les conditions douces décrites par SWERN. En fin de réaction, l'avancement de la réaction est contrôlé par chromatographie sur couche mince. Celle-ci révèle que des traces d'alcool **12** de départ sont encore présentes. Afin de séparer l'aldéhyde désiré **13** (figure 24) de l'alcool de départ **12**, une purification par chromatographie sur gel de silice est alors réalisée.

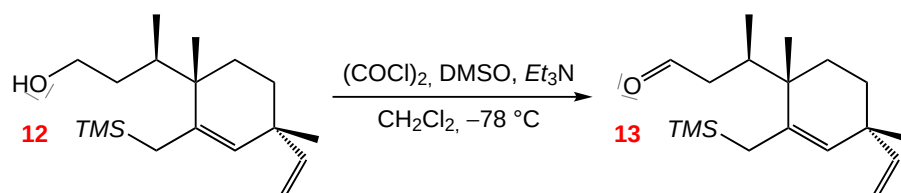


Figure 24 – Transformation de **12** en **13**

À l'aide d'une réaction de HOSOMI-SAKURAI, dont le bilan et le mécanisme sont proposés dans le document E, l'aldéhyde **13** est transformé en alcool insaturé **14** par action du tétrachlorure de titane dans le chloroforme.

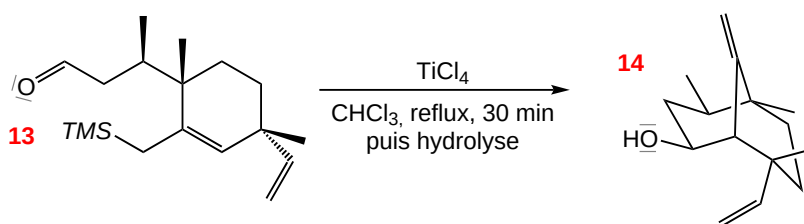


Figure 25 – Transformation de **13** en **14**

Document E

Bilan et mécanisme proposé pour la réaction de HOSOMI-SAKURAI

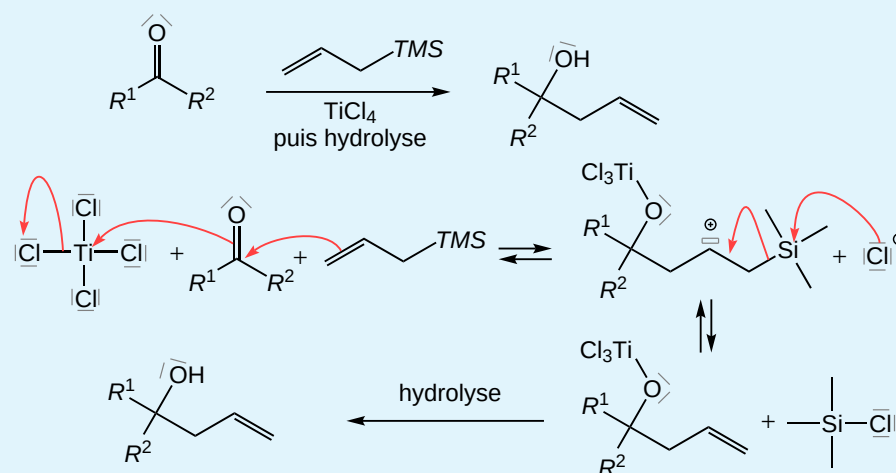


Figure 26 – Bilan et mécanisme proposé pour la réaction de HOSOMI-SAKURAI

Q 40 – À l'aide du document E, montrer que la réaction de HOSOMI-SAKURAI permet

effectivement, après hydrolyse, d'obtenir l'espèce chimique **14** à partir de l'aldéhyde **13**.

L'estérification de l'alcool **14** en **15** suivie d'une oxydation de UPJOHN conduit à l'espèce chimique **16** (figure 27). Cette dihydroxylation est réalisée en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium (OsO_4) et stoechiométrique en *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO). La formation diastéréosélective de **16** sera admise ainsi que la régiosélectivité de la réaction.

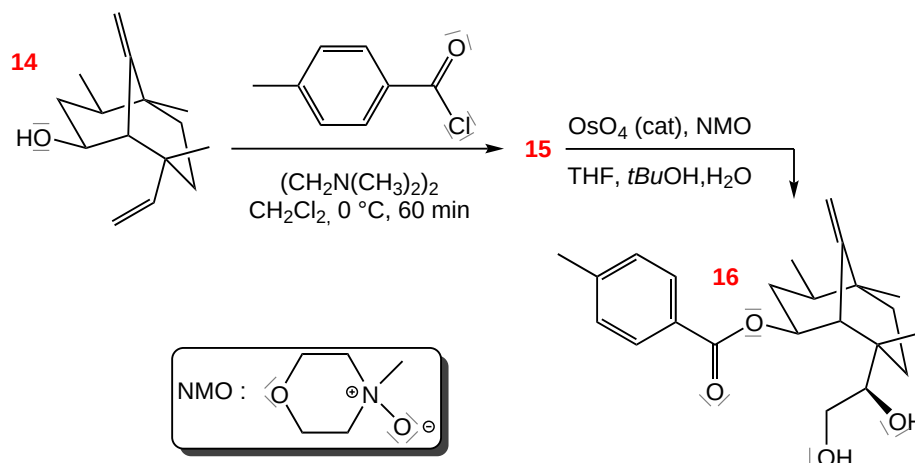


Figure 27 – Transformations de **14** à **16**

Q 41 – Déterminer la formule topologique de l'espèce chimique **15**.

Le (–)-Trifariénol B est finalement obtenu par action du diiodure de samarium sur l'espèce chimique **16** (figure 28).

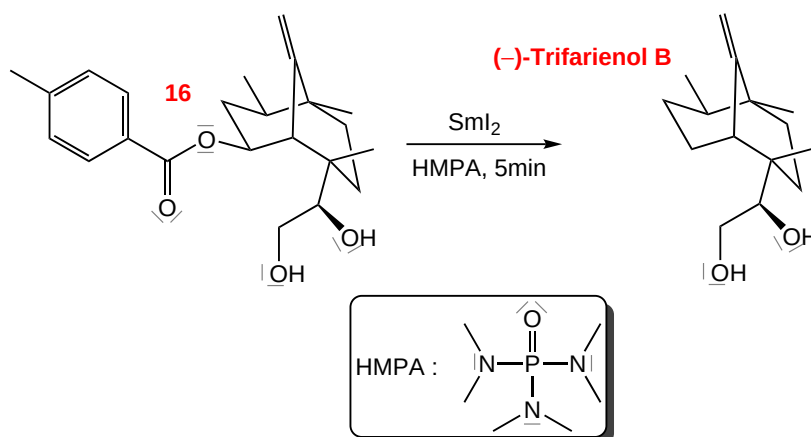


Figure 28 – Transformations de **16** en (–)-Trifariénol B

Q 42 – Déterminer à quelle classe de réaction appartient cette dernière étape. Justifier la réponse.

3. Deuxième partie : synthèse de **1**

Les quatre étapes de cette synthèse sont résumées dans le schéma réactionnel de la [figure 29](#).

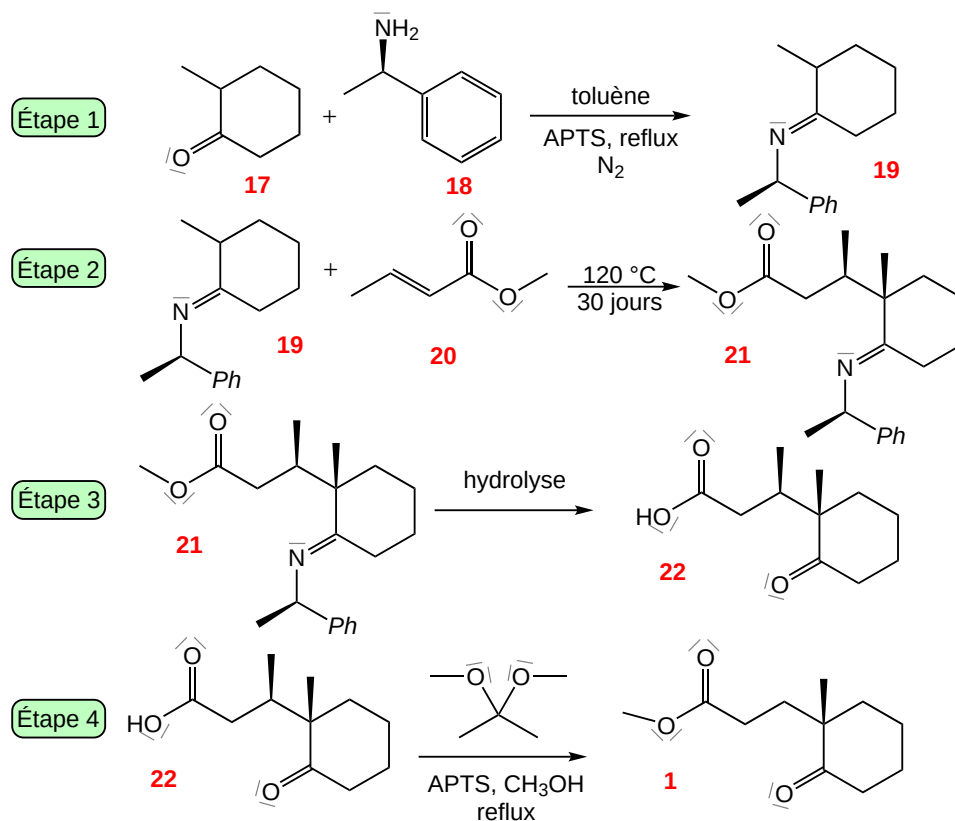


Figure 29 – Quatre étapes de formation de **1**

La synthèse du cétoester **1** débute, au cours de l'étape 1, par le chauffage au reflux de la 2-méthylcyclohexanone **17** racémique avec la (*R*)-1-phényléthylamine **18** en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique (APTS). L'eau formée est évacuée au fur et à mesure grâce à un entraînement azéotropique. Ceci permet d'obtenir l'espèce chimique **19** qui fait partie de la famille fonctionnelle imine, dont les propriétés la rapprochent d'une cétone.

L'imine **19**, préalablement séparée par entraînement azéotropique, est au cours de la deuxième étape chauffée à 120 °C avec le crotonate de méthyle **20** pendant trente jours.

Le milieu réactionnel refroidi est analysé par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Cette analyse met en évidence la présence d'un mélange complexe formé majoritairement du produit d'addition **21**, d'un de ses diastéréomères, et d'autres espèces chimiques appelées régioisomères dans la publication.

La synthèse se poursuit dans l'étape 3 par l'hydrolyse du mélange précédent. Le cétoacide **22** est à ce stade l'espèce chimique majoritairement présente dans le milieu organique.

Pour finir, le mélange issu de l'étape précédente est traité par le 2,2-diméthoxypropane dans le méthanol en présence d'APTS, puis porté à reflux pendant six heures.

L'analyse du mélange résultant par CPG a donné les résultats suivants :

- 76,5 % de cétoester **1**,
- 21,5 % de régioisomères de **1**,
- 2 % d'un diastéréoisomère de **1**.

L'énantiomère de **1** n'a quant à lui pas pu être détecté. Après une série d'étapes de purification, le cétoester **1** est obtenu pur sous forme d'une huile incolore qui présente un pouvoir rotatoire

spécifique $[\alpha_0]_D^{20} = 77^\circ \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{dm}^{-1}$.

Q 43 – Donner le nom du crotonate de méthyle **20** en nomenclature IUPAC.

Q 44 – Le spectre de R.M.N. ^1H du crotonate de méthyle **20** est donné **tableau 1** : le déplacement chimique δ est donné en Hz puis en ppm.

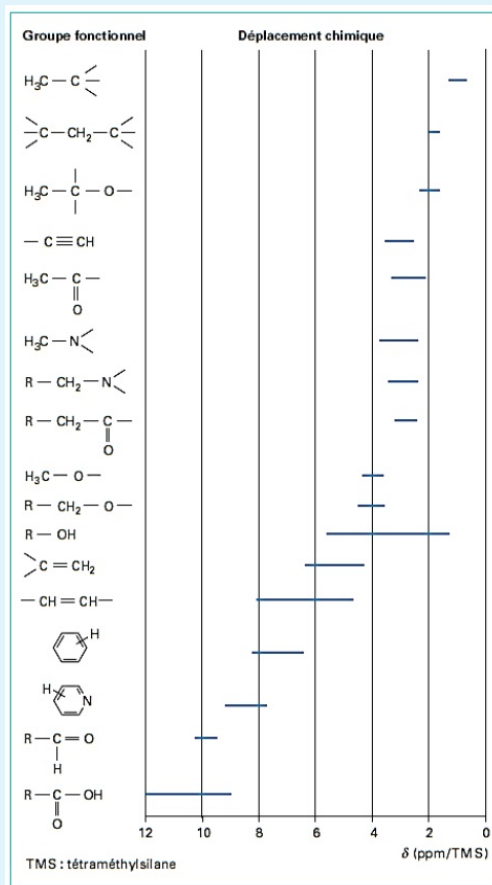
- À l'aide du document F, attribuer les signaux aux divers protons de **20** notés selon la figure suivante.
- Montrer que ce spectre permet de confirmer la configuration de l'espèce chimique utilisée.

δ (en Hz)	δ (en ppm)	Intégration	δ (en Hz)	δ (en ppm)	Intégration	δ (en Hz)	δ (en ppm)	Intégration
2088,2	6,961	20	1738,1	5,794	26	1101,01	3,67	1000
2081,4	6,938	60	1736,4	5,788	70	568,27	1,894	265
2074,6	6,915	61	1734,8	5,783	70	566,61	1,889	265
2072,8	6,909	24	1733,1	5,777	26	561,4	1,871	264
2067,7	6,892	23	1722,6	5,742	24	559,75	1,866	262
2065,9	6,886	66	1720,9	5,736	64			
2059,1	6,864	66	1719,3	5,731	64			
2052,2	6,841	22	1717,6	5,725	24			

Tableau 1 – Spectre de R.M.N. de **20** (dans le chloroforme (300 MHz))

Document F

Données de R.M.N.



Déplacements chimiques du noyau de l'atome d'hydrogène en fonction de son environnement moléculaire (en ppm par rapport au TMS)

Structure	$^3J_{\text{HH}}$ range	Typical value
CH ₃ —CH ₂ —	6–8	7
CH ₃ —CH<	5–7	6
—CH ₂ —CH ₂ —	5–8	7
>CH—CH<	0–8	7
>C=CH—CH<	4–11	6
>C=CH—CH=C<	6–13	11§
>CH—CHO	0–3	2
>C=CH—CHO	5–8	7
cis-CH=CH—	0–12	8
trans-CH=CH—	12–18	15

Constantes de couplage entre noyaux de l'atome d'hydrogène portés par des carbones adjacents (en Hertz, source : Constantes des spectres R.M.N. par Nicole Platzner – banque documentaire « Techniques de l'Ingénieur »)

Pour comprendre la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la formation de 21, on s'appuiera sur les données des documents G et H. On ne s'intéresse pas dans un premier temps à la stéréochimie des composés obtenus.

Q 45 – • Proposer un mécanisme pour l'équilibre de tautomérisation qui s'établit entre l'imine **19** et l'énamine **19'**, par analogie avec l'équilibre de tautomérisation entre une cétone et un ébol. Il est conseillé d'écrire cet équilibre lors d'une catalyse en milieu basique, la base étant notée B.

• Déterminer la formule d'une autre énamine (notée **19''**) susceptible de se former lors de ce même processus.

Q 46 – Représenter les flèches courbes permettant de modéliser les déplacements électroniques lors de l'acte élémentaire expliquant la formation de 21.

Q 47 – Proposer une structure pour les régioisomères de **21** susceptibles de se former en

expliquant les mécanismes correspondants.

On s'intéresse à présent à la stéréochimie des composés obtenus. La **figure 30** est une représentation schématique simplifiée de l'énamine **19'** dans sa conformation la plus stable, ainsi que de l'approche de l'espèce chimique **20**.

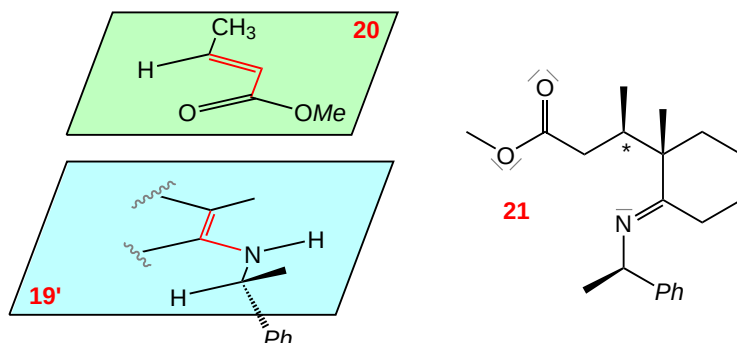


Figure 30 – Géométrie d'approche de **19'** et **20**

Q 48 – En complétant la représentation du **document réponse à rendre avec la copie** et en analysant le document H, montrer à l'aide d'un(de) schéma(s) clair(s) explicitant l'approche des réactifs et indiquant l'existence de l'interaction secondaire mentionnée dans l'extrait de l'article, que la configuration de l'atome de carbone de **21** marqué d'un astérisque peut être expliquée.

Q 49 – • Déduire des questions précédentes la structure du diastéréomère de **1** présent dans le mélange analysé par CPG.

• Par analogie avec la définition de l'excès énantiomérique (voir ci-dessous), calculer l'excès diastéréomérique observé au cours de la synthèse du cétoester **1**.

L'excès énantiomérique ee d'un mélange de deux énantiomères est : $ee = \left| \frac{\%R - \%S}{\%R + \%S} \right|$ où $\%R$ et $\%S$ représentent les quantités de matière de chacun des deux énantiomères du mélange.

Document G

Données relatives à la réaction de formation de l'iminoester **21**

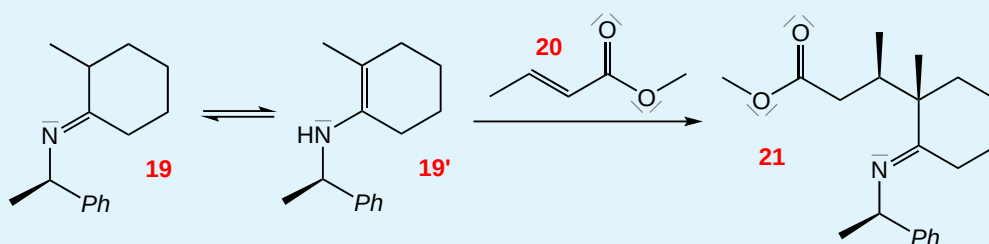


Figure 31 – Transformation de **19** en **21**

La première étape de la réaction est un équilibre *in situ* de tautométrie entre l'imine **19** et l'énamine **19'**. Il est équivalent à un équilibre céto-énolique.

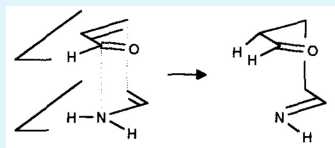
La transformation se poursuit par une réaction entre l'énamine **19'** et le crotonate de méthyle **20** qui conduit à l'iminoester **21**. Cette étape se déroule en un seul acte élémentaire au cours duquel la formation de la liaison entre les atomes de carbone de l'énamine et du crotonate, ainsi que le transfert de proton entre ces deux mêmes molécules sont concertés.

Document H

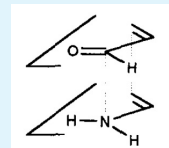
Régiosélectivité et stéréosélectivité de la formation de l'iminoester **21**

Pour expliquer ces deux aspects de la réaction de formation de **21**, on donne un extrait de l'article de PFAU et collaborateurs paru en 1995 dans *Tetrahedron Asymmetry*.

Des calculs théoriques [...] concernant l'addition de la vinylamine sur le propenal (schéma ci-dessous) ont montré que l'état de transition possède une structure compacte (approche *syn*) avec des interactions secondaires attractives entre l'atome de carbone du groupe carbonyle de l'aldéhyde et l'atome d'azote, et qu'elles sont prépondérantes par rapport aux interactions stériques. Dans le cas d'approches *syn*, l'énergie du complexe de type chaise a une énergie inférieure à celle du complexe de type bateau [...]. La formation de la liaison C–C et le transfert d'hydrogène se font de manière concomitante pendant cette réaction.

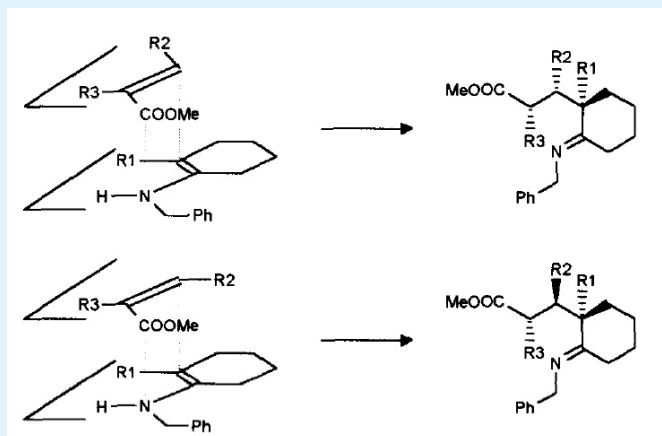


Type chaise

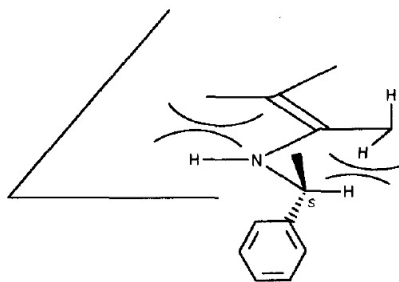


Type bateau

La géométrie proposée pour ce complexe activé a permis de prédire la stéréochimie des produits majoritaires de la réaction [...]. Pour les adduits majoritaires représentés dans le schéma suivant, les groupes R^1 et R^3 sont en relation *syn*, alors que les groupes R^1 et R^2 peuvent être en relation *syn* ou *anti* suivant la configuration *Z* ou *E* de R^2 avec le groupe attracteur COOMe. [...] L'approche de l'alcène s'effectue arbitrairement par le dessus du plan de l'énamine.



Une importante énantiosélectivité est généralement observée lorsque les énamines obtenues à partir d'[...]amines chirales réagissent avec des composés éthyléniques électrophiles non substitués. Une étude théorique a montré que la configuration absolue du nouveau centre stéréogène résulte de la réaction des conformères de basse énergie des complexes activés alcènes-énamine. Certains d'entre eux conduisent à une configuration absolue, les autres à son opposée. La configuration favorisée est obtenue sous contrôle cinétique. Toutefois, en considérant que l'approche de l'alcène sur l'énamine conserve une géométrie rigide, une règle heuristique, en accord avec tous les exemples connus, permet la prédiction de l'approche diastéréofaciale favorisée. Elle s'appuie sur la configuration de l'auxiliaire chiral qui induit deux demi-espaces de chaque côté du plan de l'énamine, non équivalents d'un point de vue stérique (schéma suivant).



Fin de l'énoncé