

Chapitre ORG 05

Oxydoréduction en chimie organique

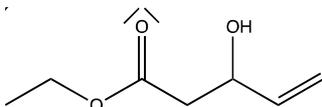
Enoncés

Entraînement 1

Légerement adapté de e3a-Polytech PC 2013

L'acide acanthoïque est un diterpène tricyclique isolé de l'Acanthopanax koreanum, arbuste poussant dans l'île de Jeju en Corée, par CHUNG et ses collaborateurs en 1988. Des études sur les propriétés biologiques de ce produit naturel ont mis en évidence que l'acide (-)- acanthoïque est un agent anti-inflammatoire puissant. On s'intéresse ici à quelques étapes de sa synthèse.

Dans un premier temps l'alcool allylique **[2]** est formé.



À une solution de 5,0 g du composé **[2]** dans 60 mL d'acétone sont additionnés 40 mL de réactif de Jones (CrO_3 , H_2SO_4) pendant 2 h à 0°C , sous agitation vigoureuse. Après addition complète du réactif, le mélange réactionnel est encore agité pendant 4 h à 25°C . Après une série de traitements adaptés, le composé **[3]** est isolé avec un rendement de 56 %.

Le spectre RMN du proton du composé **[3]** présente les signaux suivants :

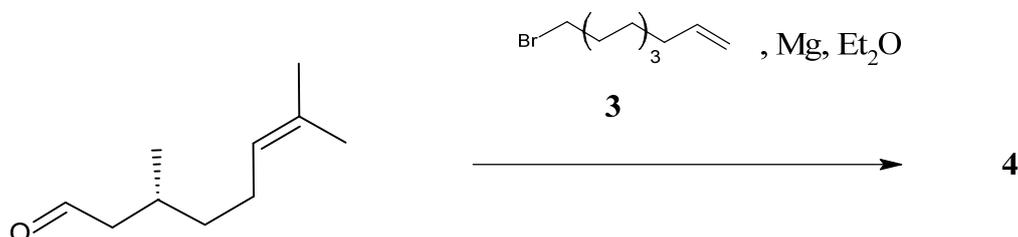
- un multiplet entre 5,95 et 6,48 ppm, d'intensité relative 2 ;
- un multiplet à 5,58 ppm, d'intensité relative 1 ;
- un multiplet vers 4,2 ppm, d'intensité relative 2 ;
- un singulet à 3,63 ppm, d'intensité relative 2 ;
- un multiplet entre 1,25 et 1,31 ppm, d'intensité relative 3.

1. Donner la représentation topologique du composé **[3]** et indiquer la nature de la réaction **[2]** \rightarrow **[3]**.
2. Interpréter toutes les données spectroscopiques relatives au composé **[3]**. Préciser quelle multiplicité peut être attendue pour le signal vers 4,2 ppm et celui entre 1,25 et 1,31 ppm.

Le cétoester **[3]**, la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione et KF dans le méthanol sont agités à 25°C pendant 16 h. Après traitement du milieu réactionnel, le solide **[4]** de température de fusion 68°C est obtenu avec un rendement de 74 %.

Depuis le début du XX^e siècle, les chimistes se sont tournés vers l'étude du musc afin de trouver un moyen synthétique de le remplacer, pour la préservation de l'espèce et également pour des raisons économiques. En 1906, la molécule responsable du parfum caractéristique du musc a été isolée pour la première fois par le chimiste allemand Heinrich Walbaum (H. J. Walbaum, *J. Prakt. Chem.*, 1906, **73**, 488-493) : il l'a nommée muscone - la terminaison "one" reflétant la présence, dans cette molécule, de la famille fonctionnelle cétone qu'il y avait détectée. C'est le futur prix Nobel Leopold Ruzicka qui en a déterminé la formule semi-développée en 1926 (L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 1926, **9**, 715-729) et la suédoise Stina Ställberg-Stenhagen la configuration absolue (Ställberg-Stenhagen S., *Ark. Kemi*, 1951, **3**, 517) : la muscone naturelle est la (R)-(-)-muscone. C'est d'abord la synthèse du mélange racémique de cette molécule qui a été entreprise par les chimistes, puis, à la fin des années 1970, sont apparues les premières synthèses de (R)-(-)-muscone énantiomériquement pure.

Une voie de synthèse envisagée pour la (R)-(-)-muscone utilisait la réaction suivante.



1. Proposer une structure pour le composé **4**.

Le composé **4** est oxydé par le réactif de Jones dans l'acétone.

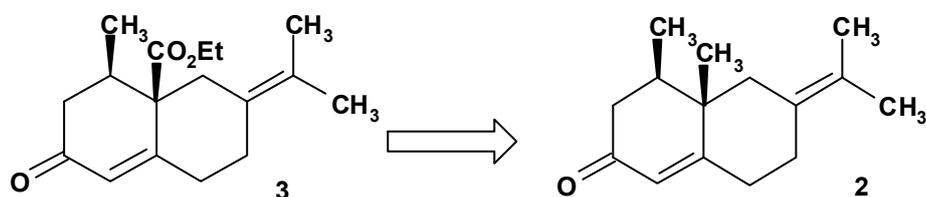
2. Proposer une structure pour le produit obtenu.

Entraînement 3

AISP 2001

Le problème suivant porte sur la synthèse de l' α -vétivone, principal composé odoriférant du vétiver.

Les dernières étapes de la synthèse ont pour but la transformation de CO₂Et en CH₃ (sans modifier la fonction cétone) suivante :



Tout d'abord la fonction cétone est protégée en acétal, par l'action de l'éthane-1,2-diol en milieu acide en utilisant le protocole suivant : une solution de **3** dans le toluène, est portée au reflux en présence d'éthanediol et d'acide paratoluènesulfonique.

1. Dessiner le produit formé **13** et proposer un mécanisme pour sa formation. Comment pratiquement déplacer cet équilibre ?

13 est traité par LiAlH₄ dans l'éther au reflux pour donner **14**. Ce dernier est oxydé en aldéhyde **15**. LiAlH₄ transforme un ester R¹CO₂R² en alcool primaire R¹CH₂OH.

2. Dessiner **14** et **15**.

Une réaction de Wolf-Kishner (N_2H_4 , KOH , $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2\text{OH}$) permet la transformation $\text{RCHO} \rightarrow \text{RCH}_3$ et donne **16** à partir de **15**.

3. Dessiner la formule de **16** et préciser la nature de la réaction **15** \rightarrow **16**.

Le composé **16** est traité par l'acide chlorhydrique dans un mélange méthanol / eau pour donner l' α -vétivone **2**.

4. Proposer un mécanisme pour cette dernière étape.

Entraînement 4

Mines-Ponts PC 2021

Le (+)-zoapatanol est un oxépane diterpénoïde isolé des feuilles de la plante mexicaine zoapatle (*Montanoa tomentosa*), que les femmes mexicaines utilisent depuis des siècles en décoction pour provoquer les règles, faciliter l'accouchement ou mettre fin à une grossesse précoce. Une voie de synthèse met en jeu l'enchaînement suivant :



Une des fonctions alcool du diol **22** est protégée via la formation d'un éther silylé avec le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (TBSCl) selon $\text{ROH} + \text{TBSCl} = \text{ROTBS} + \text{HCl}$, puis la fonction alcool restante est mise à réagir avec le réactif **23** pour conduire au composé **24**.

L'analyse du composé **24** par spectroscopie infrarouge (IR) et par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) à 300 MHz dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) fournit des spectres qui présentent, entre autres les caractéristiques suivantes :

- IR : bande d'absorption intense à 1730 cm^{-1} ;
- RMN ^1H : un triplet à 9,78 ppm intégrant pour un hydrogène dont la constante de couplage 3J a pour valeur 1,8 Hz.

A l'aide de ces données spectroscopiques, proposer, en justifiant votre réponse, une structure pour le composé **24**. Proposer un réactif (réactif **23**) permettant de former le produit **24**.

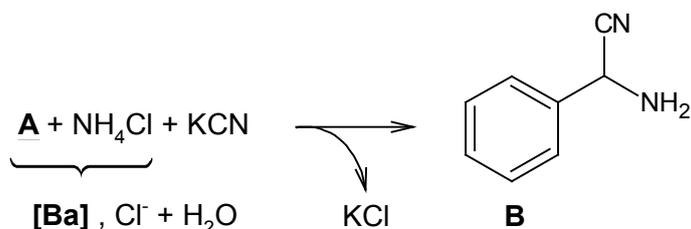
Tables de données : ¹

Proton	δ (ppm)	Liaison	ν (cm^{-1})	Intensité
	1,5–2,4	O–H alcool	3650–3200	forte, large
	2,3–2,9	C=O ester aliphatique	1750–1730	forte
	2,3–3,7	C=O ester conjugué	1730–1715	forte
	3,4–4,2	C=O aldéhyde aliphatique	1740–1720	forte
	4,5–7,2	C=O cétone aliphatique	1725–1705	forte
	6,5–9,0	C=O aldéhyde conjugué	1705–1680	forte
	9,0–10,5	C=O cétone conjuguée	1705–1680	forte
		C=C alcène	1675–1645	moyenne
		C=C alcène conjugué	1650–1635	moyenne

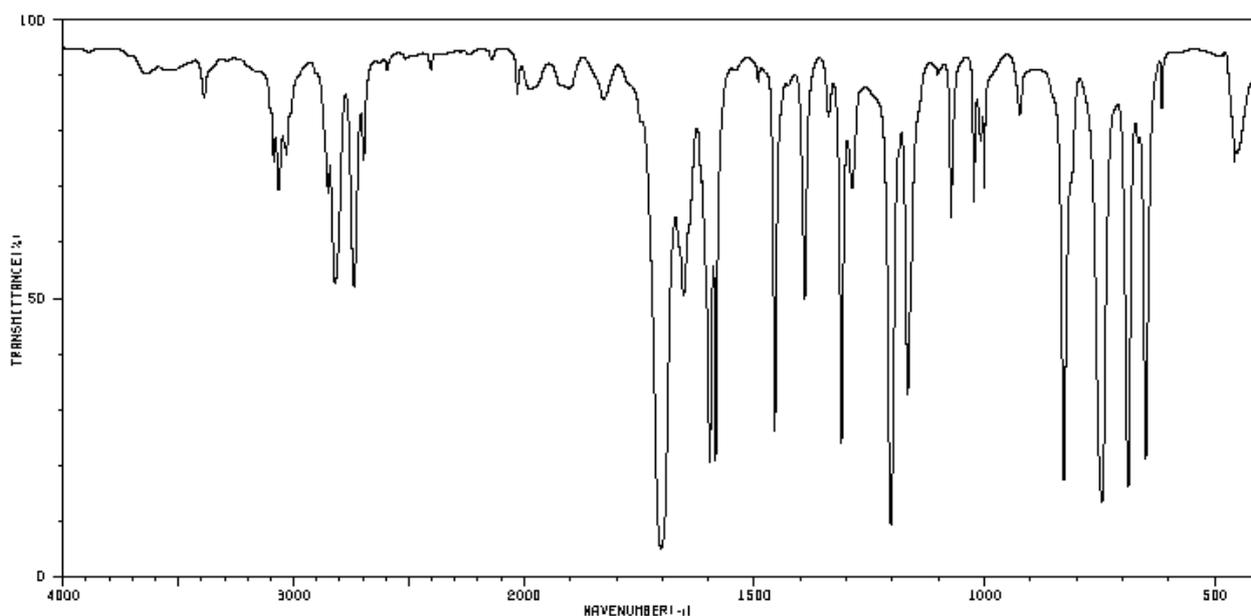
1. Tables issues de Prestsch, E. ; Bühlmann, P. ; Badertscher, M., *Structure Determination of Organic Compounds*. 4th ed. ; Springer- Verlag : Berlin, Heidelberg, 2009.

Entraînement 5*Adapté de Agro-Véto 2017*

On s'intéresse ici à un extrait de la synthèse de l'ampicilline, un antibiotique à large spectre qui est utilisé pour traiter les infections bactériennes depuis 1961. Dans un premier temps, on synthétise la 2-phénylglycine, nécessaire pour cette synthèse, par la méthode de Strecker. Elle fait intervenir une réaction multicomposant entre du cyanure de potassium KCN, du chlorure d'ammonium NH_4Cl et le composé **A**. Un intermédiaire ionique **[Ba]** et de l'eau se forment pour conduire, après traitement, à la molécule **B**.

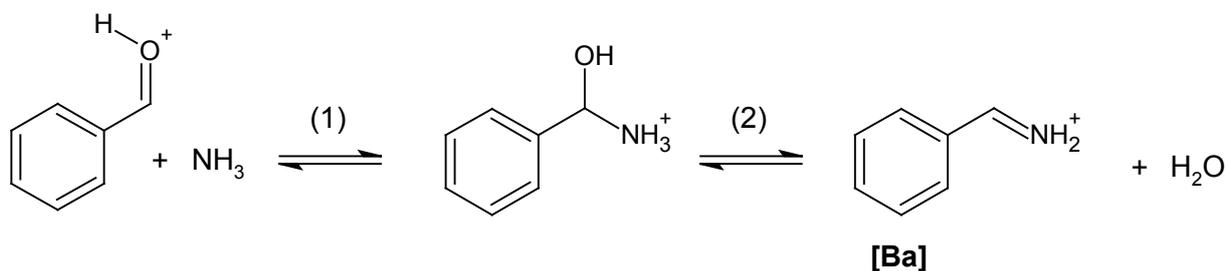


Le composé **A**, dont le spectre infrarouge (IR) est fourni ci-après, est obtenu par oxydation ménagée de l'alcool benzylique $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ avec le réactif de Collins (complexe de trioxyde de chrome CrO_3 et de pyridine dans le dichlorométhane).



1. En vous appuyant sur l'analyse du spectre IR, donner la formule topologique du composé **A**.

La formation de l'intermédiaire ionique **[Ba]** met en jeu les équilibres ci-dessous :



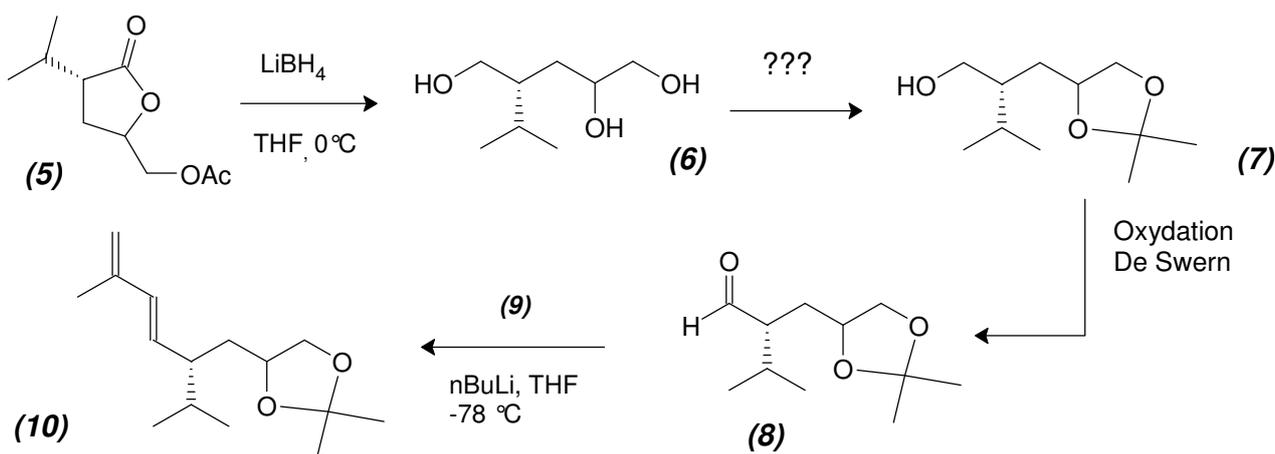
- Préciser le mécanisme de l'étape (1). Proposer un mécanisme multiétapes pour la transformation (2).
- Nommer le mécanisme mis en jeu lors de la formation de **B** à partir de [**Ba**] et le détailler.
- Indiquer si la transformation de **A** en **B** est stéréosélective. Justifier.

Entraînement 6

Extrait de CAPES Externe 2012

Si on ne les protège pas, les coques des navires, les bouées, les cages d'aquaculture, etc sont rapidement colonisées par les organismes marins comme les crustacés, les algues ou les mollusques. Les agents « antifouling » ou anti-biosalissures tels que le cuivre (dès le début de notre ère) et les composés organoétain (dès les années 1950) ont largement été utilisés. Ces derniers se sont révélés toxiques et sont totalement interdits depuis 2008.

En 1996, un sesquiterpène, le 10-isocyano-4-cadinène a été isolé par un groupe de chercheurs à partir d'une espèce de nudibranche (mollusque gastéropode marin) et ses propriétés « antifouling » ont été mises en évidence. On s'intéresse ici à une partie de la première synthèse énantiosélective du 10-isocyano-4-cadinène par Nishikawa K. et al. (*Org. Lett.*, 12 (5), 2010, 904-907).

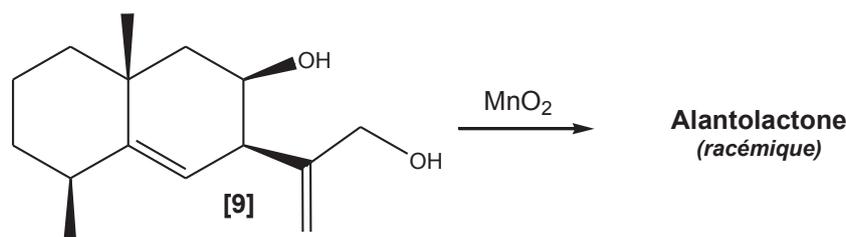


- Proposer un réactif et des conditions opératoires pour réaliser la transformation (6) → (7). Quel est le nom donné à cette réaction ?
- Proposer un mécanisme réactionnel pour l'obtention de (7) à partir de (6).
- Le composé (7) est oxydé dans des conditions douces (Swern) pour donner l'aldéhyde (8). Donner la formule topologique du produit que l'on obtiendrait si on utilisait un oxydant fort ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ par exemple) pour cette étape ?
- Le réactif (9) est préparé par action du phosphite de triéthyle ($\text{P}(\text{OEt})_3$) sur le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène. A l'aide du schéma de Lewis de $\text{P}(\text{OEt})_3$, justifier la nucléophilie du phosphite de triéthyle. En déduire la formule topologique du cation (9).
- Cette réaction nécessite un chauffage à reflux assez long (9 jours). Quel est le rôle d'un chauffage à reflux ?
- Faire un schéma soigné et annoté d'un montage à reflux.
- Déterminer la configuration de la double liaison $\text{C}=\text{C}$ non terminale du composé (10). La réaction ne forme que ce stéréoisomère de (10), comment qualifie-t-on une telle réaction ?

Entraînement 7*e3a-Polytech PC 2017*

Le dioxyde de manganèse, la pyrolusite (MnO_2), est connu depuis l'Antiquité pour « blanchir » les coulées de verre en oxydant les ions ferreux en ions ferriques. Ces propriétés oxydantes sont également couramment utilisées en chimie organique sur les fonctions alcools en particulier. L'oxydation de MnO_2 à l'air en présence de potasse suivie d'une électrolyse conduit à la formation de l'ion permanganate (MnO_4^-), oxydant très puissant mais moins sélectif. Il va s'agir d'étudier leur rôle lors des synthèses de l'alantolactone et du citréoviral.

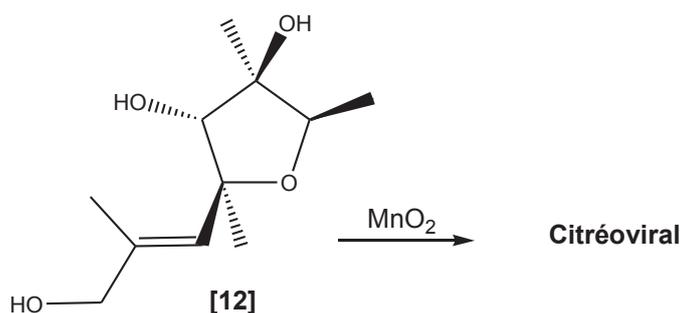
La molécule d'alantolactone est l'un des constituants d'une plante, l'élécampane, et fait partie de la famille des lactones (esters cycliques) sesquiterpéniques connues entre autres pour leurs propriétés anti-inflammatoires et pour leurs activités anticancéreuses. La dernière étape de la synthèse est représentée figure suivante.



Le spectre IR montre seulement la disparition d'une bande large située autour de 3300 cm^{-1} et l'apparition d'une bande fine et intense à 1750 cm^{-1} .

1. Sachant que le dioxyde de manganèse va oxyder uniquement l'alcool primaire, donner la formule topologique du produit intermédiaire obtenu. Ce produit réagit ensuite de façon intramoléculaire pour donner l'alantolactone. Que signifie le terme « racémique » ? Expliquer les données spectroscopiques.

Le citréoviral est reconnu comme inhibiteur spécifique de la partie F1 de l'ATP synthase contenue dans les crêtes mitochondriales. La dernière étape de la synthèse est représentée figure suivante.



Le spectre IR du citréoviral montre la présence d'une bande large située autour de 3300 cm^{-1} et l'apparition d'une bande fine et intense à 1705 cm^{-1} . Le spectre RMN du proton présente entre autres un signal à $\delta = 9,9\text{ ppm}$ en RMN. Le citréoviral possède par ailleurs quatre carbones asymétriques.

2. Donner la formule topologique du citréoviral en justifiant les données spectroscopiques. Donner et justifier les configurations absolues des carbones asymétriques de la molécule.
3. Comparer la réactivité du dioxyde de manganèse sur les composés [9] et [12]. Proposer une hypothèse permettant de justifier cette différence.

Table des nombres d'onde des vibrations d'élongation :

 C_{tet} : C tétragonal C_{tri} : C trigonal $>C=$

Liaison	Nature	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité
			F : fort ; m : moyen ; f : faible
O-H alcool lié	Élongation	3200-3600	F ; large
C_{tet} -H	Élongation	2850-2990	F
C=O ester	Élongation	1735-1750	F
C=O aldéhyde-cétone	Élongation	1700-1740	F
C=C	Élongation	1620-1690	m

Spectroscopie de RMN du proton :

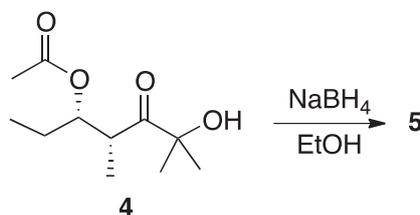
Domaines de déplacements chimiques des protons des groupes M (méthyle CH₃, méthylène CH₂ et méthyne CH) en α ou en β de groupes caractéristiques. (Ar : cycle benzénique ; R : chaîne alkyle)

Type de proton	δ en ppm	Type de proton	δ en ppm
M-CH ₂ -R	0,8-1,6	M-C-CO-R	1,1-1,8
M-CO-R	2,1-2,6	R-CHO	9,9

Remarque : l'influence de groupements voisins peut éventuellement élargir certains domaines.

Entraînement 8*Extrait de CCINP PC 2019*

On s'intéresse ici à un extrait de la synthèse de la serricornine, phéromone sexuelle de la femelle du scarabée du tabac (*Lasioderma serricorne*). 65 000 femelles du scarabée du tabac permettent d'obtenir 1,5 mg de serricornine. Du fait de sa faible disponibilité à l'état naturel, de nombreux groupes de recherche à travers le monde ont donc mis au point des synthèses asymétriques de cette molécule afin d'étudier sa bioactivité avec, entre autres, pour objectif de concevoir des pièges à phéromones pouvant représenter une bonne alternative à l'utilisation de pesticides dans les plantations de tabac.



1. Représenter tous les stéréoisomères du composé **5** qui peuvent être obtenus. Préciser la (les) relation(s) d'isomérisie qui les lie(nt).
2. Proposer un schéma mécanistique rendant compte de la formation du composé **5**. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.