

Chapitre ORG 10

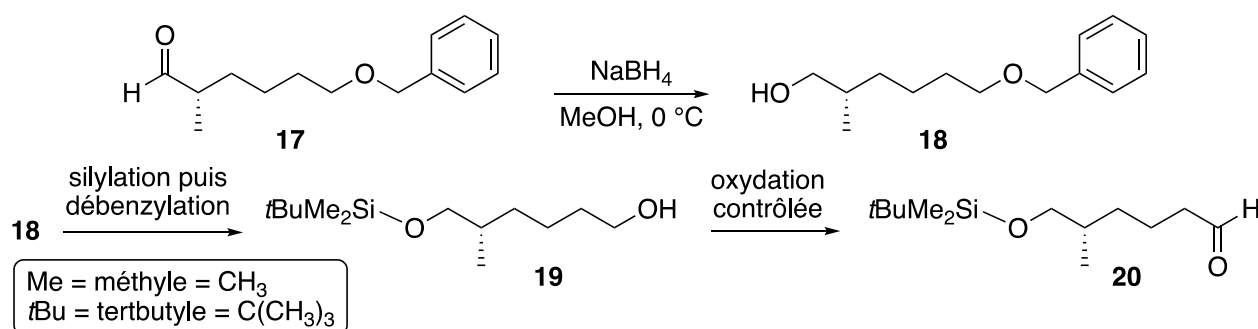
Addition nucléophile suivie d'élimination

Enoncés

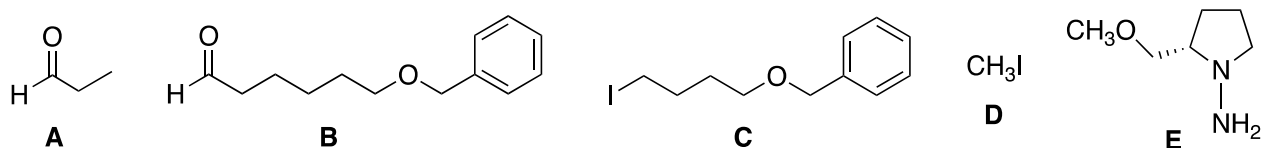
Entraînement 1 CCINP PC 2023

Les épothilones constituent une nouvelle classe de molécules macrocycliques cytotoxiques à 16 chaînons au fort potentiel en chimiothérapie. Plusieurs épothilones sont actuellement en cours de développement clinique pour le traitement de divers cancers. Ce problème s'intéresse plus particulièrement à la synthèse supportée sur résine de l'épothilone A par l'équipe de K. C. Nicolaou (*Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 119, 7960 et *Angewandte Chemie International Edition*, **1997**, 36, 2097) à partir de 3 fragments.

La synthèse d'un fragment débute à partir de l'espèce **17** selon la séquence de réactions suivante :

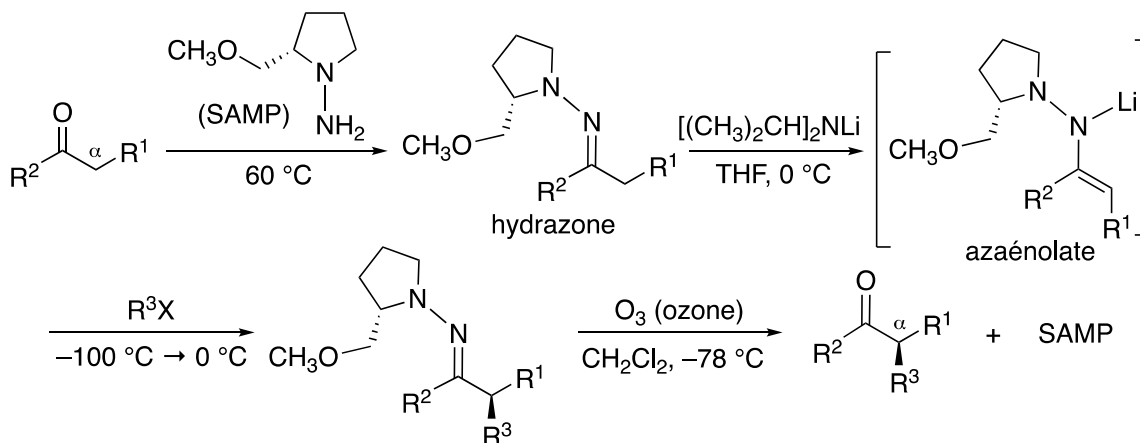


1. En s'aidant du document 1, proposer une séquence réactionnelle, en représentant chaque intermédiaire pour la synthèse stéréosélective de l'espèce **17** en utilisant notamment certains des composés **A** à **E** représentés dans la figure suivante.



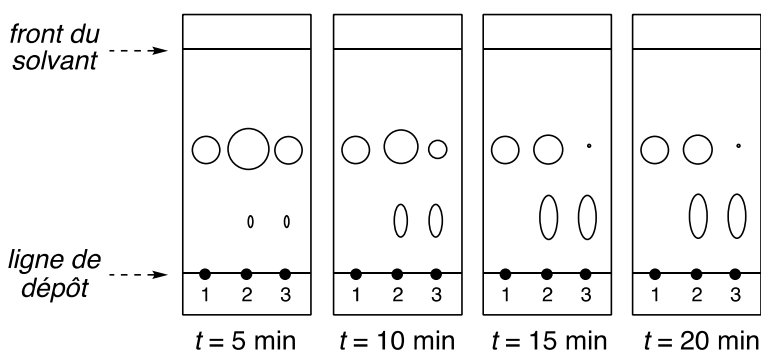
Document 1 - Les hydrazones chirales de Corey et Enders

L'introduction stéréosélective d'un substituant sur la position α des dérivés carbonylés a fait l'objet de nombreuses études. La méthode développée par E. J. Corey et D. Enders en 1976 repose sur une séquence réactionnelle comprenant la réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone avec la (2S)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine (SAMP) et la déprotonation de l'hydrazone chirale obtenue par le diisopropylamide de lithium $[(CH_3)_2CH]_2NLi$ suivie du piégeage, avec un électrophile (R^3X), de l'azaénolate de configuration *E* généré. Ensuite, la fonction carbonyle et l'auxiliaire chiral SAMP sont régénérés par ozonolyse :



2. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation de l'espèce **18**.

La transformation **17** \rightarrow **18** est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) en effectuant des prélèvements du milieu réactionnel, à intervalles de temps réguliers ($t = 5, 10, 15$ et 20 min), à l'aide d'un capillaire. La phase stationnaire polaire est constituée d'une fine couche de gel de silice (SiO_2) avec indicateur de fluorescence. L'éluant utilisé est un mélange d'hexane et de diéthyléther (Et_2O) (3 : 2 en volume). Les tâches sont révélées avec une lampe à ultraviolets (UV) et entourées au crayon à papier.



Dépôt 1 : 1 mg du composé **17** dans 0,2 mL de dichlorométhane (CH_2Cl_2).

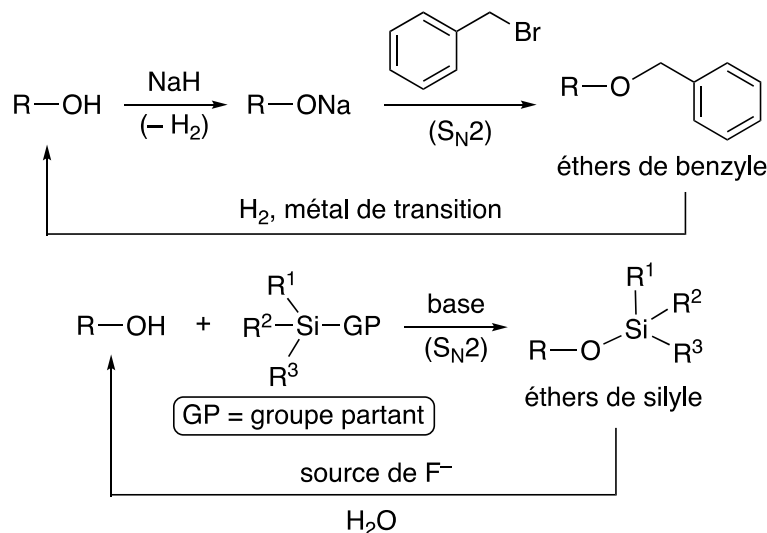
Dépôt 2 : 1 mg du composé **17** dans 0,2 mL de dichlorométhane (CH_2Cl_2) + prélèvement du milieu réactionnel à t .

Dépôt 3 : prélèvement du milieu réactionnel à t .

- À chaque tâche révélée sur les plaques de chromatographie sur couche mince (CCM), attribuer le produit qui lui correspond. Justifier les positions relatives de ces tâches. Estimer le temps au bout duquel la transformation peut être considérée comme totale. Justifier la réponse.
- L'espèce est obtenue par silylation puis débenzylation du composé **18**. En vous aidant du document 2, justifier l'ordre choisi pour effectuer ces deux réactions pour une synthèse sélective de l'espèce **19**. Justifier la réponse.

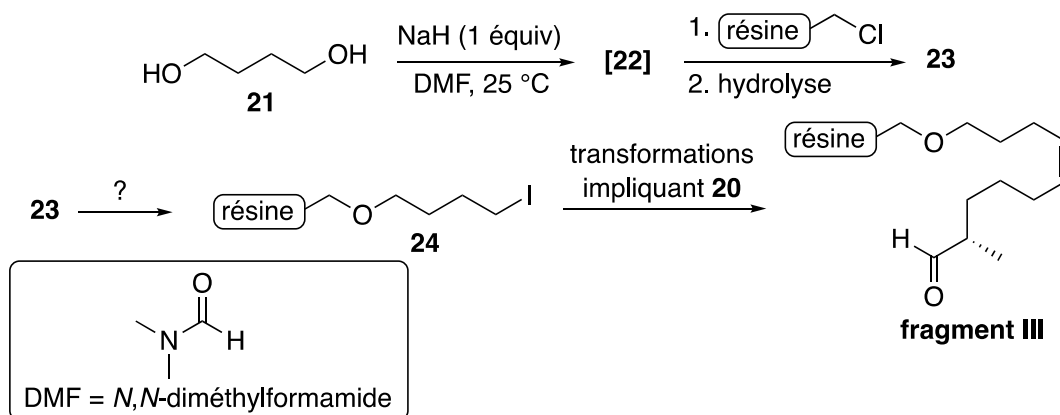
Document 2 - Éthers de benzyle et de silyle

Un alcool peut être protégé sous forme d'éthers de benzyle ou de silyle, via des réactions de substitution nucléophile S_N2 . La déprotection d'un éther de benzyle s'effectue sous atmosphère de dihydrogène (H_2) en présence d'un métal de transition, alors que celle d'un éther de silyle nécessite un traitement par une source d'ions fluorure (F^-) en présence d'eau. Ces deux protections des alcools sont dites " orthogonales " car les conditions de déprotection de l'une n'affectent pas l'autre.



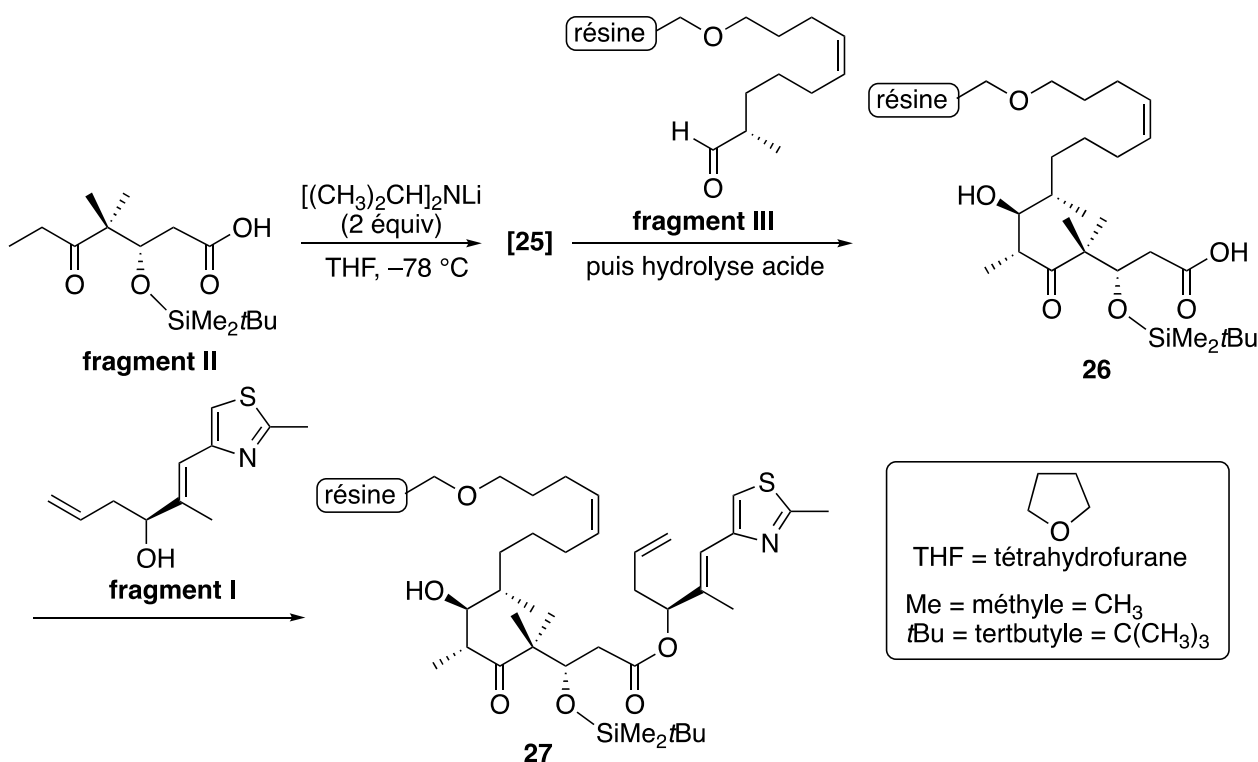
Source : T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Edition, Wiley Interscience, New-York, 1999.

Le fragment III est finalement obtenu avec la séquence de réactions suivante :



- Représenter l'intermédiaire **[22]**. Quel gaz accompagne sa formation ?
- Représenter l'espèce **23** et proposer un mécanisme rendant compte de sa formation (la résine utilisée est un polystyrène réticulé chimiquement inerte).
- Proposer une séquence réactionnelle, en représentant chaque intermédiaire, pour la formation du composé iodé **24** à partir de l'espèce **23**.

Les trois fragments sont assemblés selon la séquence réactionnelle suivante :



- Repr\u00e9senter l'\u00e9nolate [25] et justifier l'emploi de 2 \u00e9quivalents de diisopropylamide de lithium $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NLi}$ pour sa formation.
Proposer un m\u00e9canisme rendant compte de la formation du compos\u00e9 26. On ne s'int\u00e9ressera pas \u00e0 la st\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action.
- Proposer des conditions op\u00e9ratoires pour optimiser le rendement de la formation de l'es-p\u00e8ce chimique 27. On consid\u00e8rera que l'alcool du compos\u00e9 26 n'est pas r\u00e9actif en raison d'un important encombrement st\u00e9rique.

Finalement, l'\u00e9pothilone A est obtenue \u00e0 partir du compos\u00e9 27 en trois \u00e9tapes.

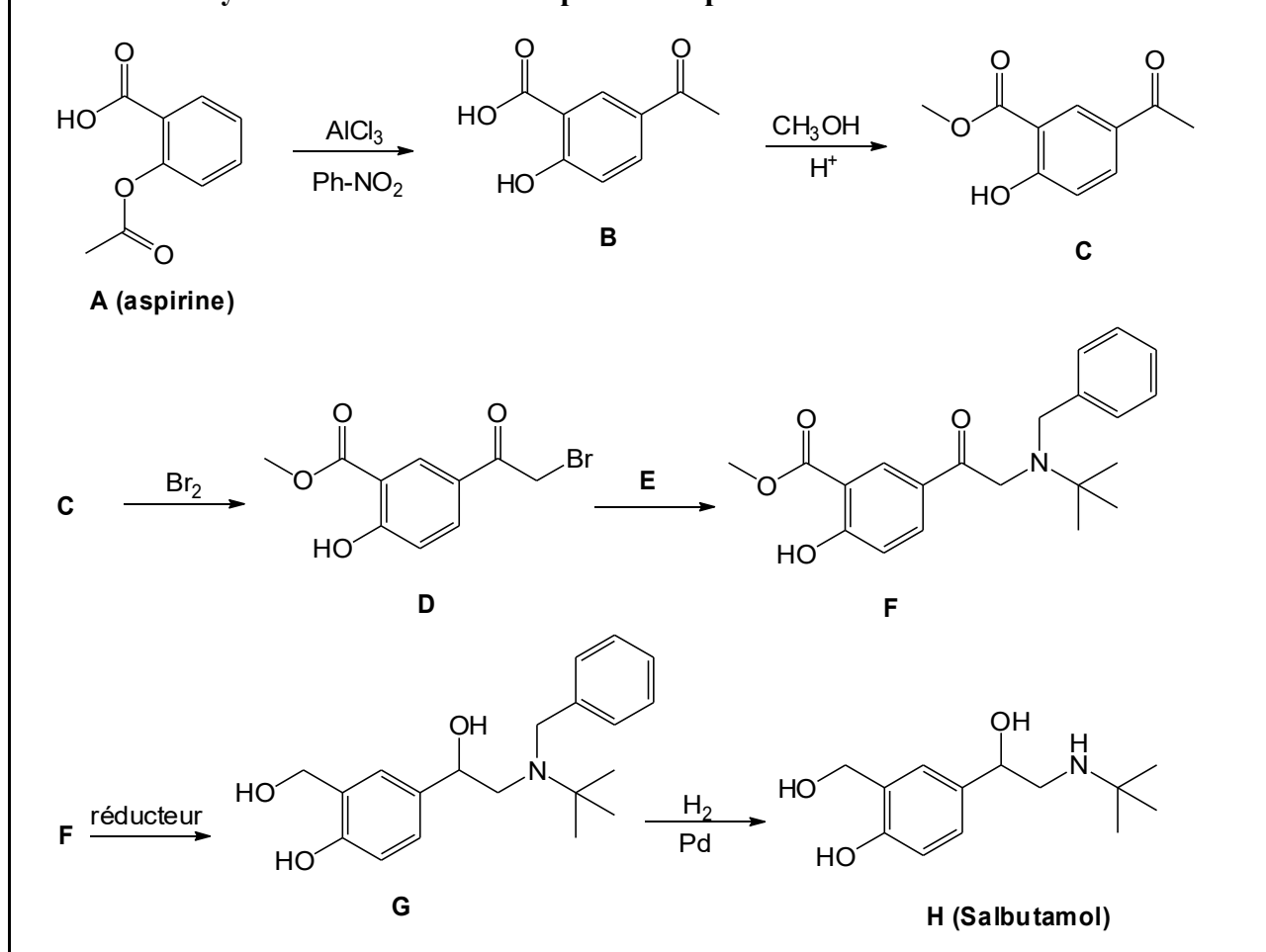
Entra\u00eenement 2 Agro-V\u00e9to 2022

Dans le cas d'un long effort, le processus a\u00e9robie se met en place afin de reformer les mol\u00e9cules d'ATP. Le d\u00e9bit de dioxyg\u00e8ne est un param\u00e8tre important.

L'asthme est une maladie qui se manifeste entre autres par un gonflement des parois des bronches diminuant de d\u00e9bit de dioxyg\u00e8ne disponible.

Le Salbutamol est une mol\u00e9cule qui permet de lutter contre ces crises d'asthme en agissant comme bronchodilatateur. Cette mol\u00e9cule fait partie de la liste des m\u00e9dicaments dits essentiels de l'OMS. Elle a pu aussi malheureusement \u00eatre d\u00e9tourn\u00e9e et utilis\u00e9e \u00e0 des fins dopantes.

Une synth\u00e8se de la mol\u00e9cule de Salbutamol \u00e0 partir de la mol\u00e9cule d'aspirine est report\u00e9e dans le document 3.

Document 3 : Synthèse du Salbutamol à partir d'aspirine.

La première étape nécessite l'utilisation de trichlorure d'aluminium AlCl_3 dans le solvant nitrobenzène, PhNO_2 .

1. Écrire la formule de Lewis du trichlorure d'aluminium, représenter la molécule à l'aide du modèle VSEPR et nommer sa géométrie ($Z(\text{Al}) = 13$, $Z(\text{Cl}) = 17$).
2. Donner le nom de la réaction qui permet de passer de **B** à **C**. Écrire son mécanisme.

Le composé **C** présente une fonction carbonyle en équilibre avec sa forme énol.

3. Écrire l'équation-bilan de l'équilibre de tautomérie céto-énolique entre **C** et sa forme énol.
4. Proposer un mécanisme d'obtention de **D** par action du dibrome sur la forme énol de **C**.
5. Donner la formule topologique du réactif **E** permettant la formation de **F** à partir de **D**. Indiquer à quel type de réaction appartient cette étape, l'écriture du mécanisme n'est pas demandée.
6. Le passage de **F** à **G** correspond à une réduction. À l'aide du document 4, proposer un ou plusieurs réducteurs susceptibles de réaliser cette étape.
7. Expliquer comment la spectroscopie infrarouge permet de s'assurer de l'obtention de **G**.
8. L'hydrogénation catalytique de **G** donne le Salbutamol **H**. Représenter les stéréoisomères du Salbutamol en précisant la relation de stéréochimie qui les lie et leur proportion relative.

Document 4 : Liste de réducteurs utilisés en chimie organique

	réduit
	réduit difficilement ou partiellement
	ne réduit pas

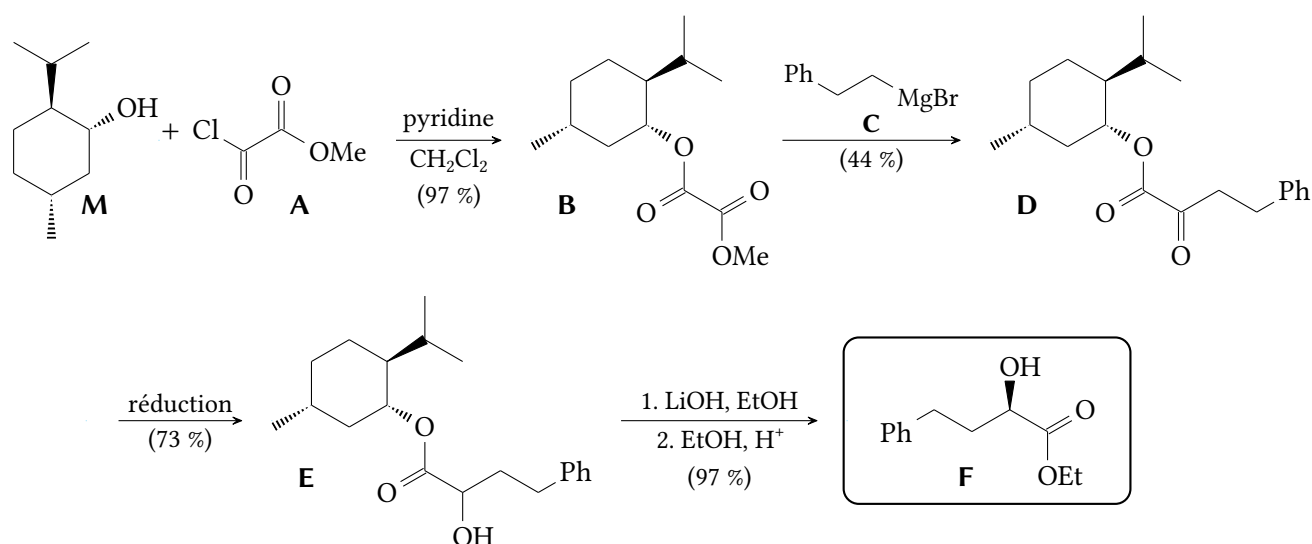
	aldéhyde	cétone	acide carboxylique	ester	amide	chlorure d'acyle	alcène	cycle aromatique
NaBH ₄ dans l'éthanol								
LiAlH ₄ dans l'éther suivi d'une hydrolyse acide								
BH ₃ dans le THF								
H _{2(g)} avec Ni _(s)								

Entraînement 3 Agro-Véto 2023

Les menthes appartiennent au genre *Mentha* de la famille des Lamiacées. On en connaît environ vingt espèces. Ces différentes espèces sont toutes très odoriférantes en raison de l'huile essentielle qu'elles contiennent, riche en (-)-menthol (40 %).

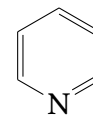
Le (-)-menthol confère sa sensation de fraîcheur à la menthe et présente également de nombreuses propriétés intéressantes faisant de la menthe une des plantes médicinales les plus célèbres et utilisées depuis l'Antiquité : propriétés antiseptiques, désinfectantes, anesthésiques, antiprurigineuses, etc.

Le (-)-menthol, noté par la suite **M**, est également utilisé en synthèse organique comme auxiliaire de chiralité. On se propose dans cette partie d'étudier la synthèse du composé (R)-2-hydroxy-4-phénylbutyrate d'éthyle **F**, un intermédiaire d'intérêt pour la synthèse d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, une famille de médicaments utilisés, entre autres, dans le traitement de l'hypertension artérielle. La synthèse du composé **F** est présentée ci-après.



1. Déterminer les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes du menthol **M** en justifiant la réponse.

Dans une première étape, le menthol **M** traité par le chloroglyoxylate de méthyle **A** en présence de pyridine dans le dichlorométhane conduit au diester **B**. On précise que la pyridine est une base faible (de $pK_a = 5,3$) dont la structure est donnée ci-contre.



2. Identifier les fonctions chimiques présentes dans le chloroglyoxylate de méthyle **A** et indiquer la plus réactive. Proposer un mécanisme pour la transformation $\mathbf{M} + \mathbf{A} \rightarrow \mathbf{B}$ en mettant en évidence le rôle de la pyridine.

Le diester **B** réagit alors avec un équivalent de l'organomagnésien **C** pour conduire à l' α -cétoester **D**.

3. Écrire l'équation de réaction associée à la préparation de l'organomagnésien **C**. Proposer un solvant pour réaliser la préparation de l'organomagnésien **C** ; justifier ce choix .
4. Rappeler le nom de la fonction chimique couramment obtenue lors de l'addition d'un organomagnésien sur un ester. Donner le mécanisme attendu usuellement en précisant le type de réaction de chaque étape. On pourra simplifier judicieusement la structure du diester **B** pour l'écriture du mécanisme.

La fonction cétone de **D** est alors réduite par un borohydrure complexe (que l'on écrit schématiquement sous la forme H^-) et, grâce à l'environnement chiral apporté par le groupe menthyle (rôle d'inducteur asymétrique), le stéréoisomère **E** est obtenu très majoritairement.

5. Représenter l'autre stéréoisomère **E'** formé lors de cette réaction puis comparer les propriétés des stéréoisomères **E** et **E'** (solubilité, températures de changement d'état). On précisera également si leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont identiques (en valeur absolue et en tenant compte du signe) ; justifier brièvement.

Enfin l'hydroxyester **E** est mis à réagir en présence d'hydroxyde de lithium (Li^+ , HO^-) dans l'éthanol puis traité dans l'éthanol en présence de traces d'acide fort pour conduire au (*R*)-2-hydroxy-4-phénylbutyrate d'éthyle.

6. Donner la structure du produit intermédiaire obtenu après traitement de **E** par l'hydroxyde de lithium. Écrire le mécanisme de sa formation et nommer cette transformation chimique.

On donne dans le tableau ci-après les données spectroscopiques RMN ^1H pour le (*R*)-2-hydroxy-4-phénylbutyrate d'éthyle **F**. Du fait de la présence du carbone asymétrique, les deux protons portés par le carbone voisin au carbone asymétrique de **F** n'ont pas le même environnement. Ils ne sont donc pas magnétiquement équivalents ce qui conduit à l'observation de deux signaux distincts associés à chacun des protons, chacun étant également susceptible de coupler avec les autres protons voisins.

7. Attribuer les différents signaux du document 4, repérés de **a** à **h**, aux protons ou groupes de protons du (*R*)-2-hydroxy-4-phénylbutyrate d'éthyle **F**. Aucune justification n'est attendue. Il subsistera une ambiguïté pour les signaux **f** et **g**.

signal	δ	multiplicité	intégration
a	7,20 à 7,28	massif	5 H
b	4,21	<i>q</i>	2 H
c	4,17	<i>dd</i>	1 H
d	2,9	<i>s</i> large	1 H
e	2,79	<i>dd</i>	2 H
f	2,11	<i>dt</i>	1 H
g	1,95	<i>dt</i>	1 H
h	1,28	<i>t</i>	3 H

Notations utilisées

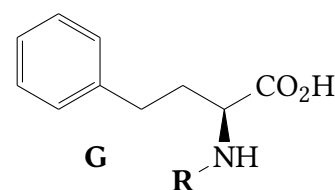
s : singulet ;

d : doublet ; *dd* : doublet dédoublé ; *dt* : doublet détriplé ;

t : triplet ;

q : quadruplet

8. Proposer une voie de synthèse permettant de synthétiser à partir de l'hydroxyester **F** et d'une amine primaire RNH_2 (R désignant une chaîne carbonée quelconque) l'acide aminé **G** ci-contre.

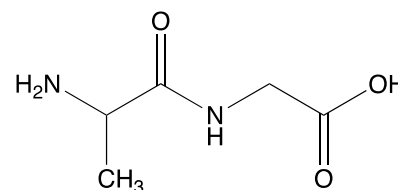


Donnée : Table de déplacements chimiques

Protons	δ (ppm)	Protons	δ (ppm)
(SiCH_3) ₄ (référence)	0	$-\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$	2,2 – 2,7
$-\text{C}-\text{CH}_3$	0,8 – 1	$-\text{CH}-\text{O}-$	3,5 – 4,5
$-\text{O}-\text{H}$ (alcool)	1 – 6 (large)	$-\text{CH}=\text{CH}-$	4,5 – 8,0
$-\text{CH}-\text{C}=\text{C}-$	1,6 – 2,4	$-\text{C}_{\text{aromatique}}-\text{H}$	6,3 – 8,2
$-\text{CH}-\text{C}_{\text{aromatique}}$	2,0 – 3,0	$-\text{CHO}$ (aldéhyde)	9,5 – 9,9

Entraînement 4 CAPES Externe 2022

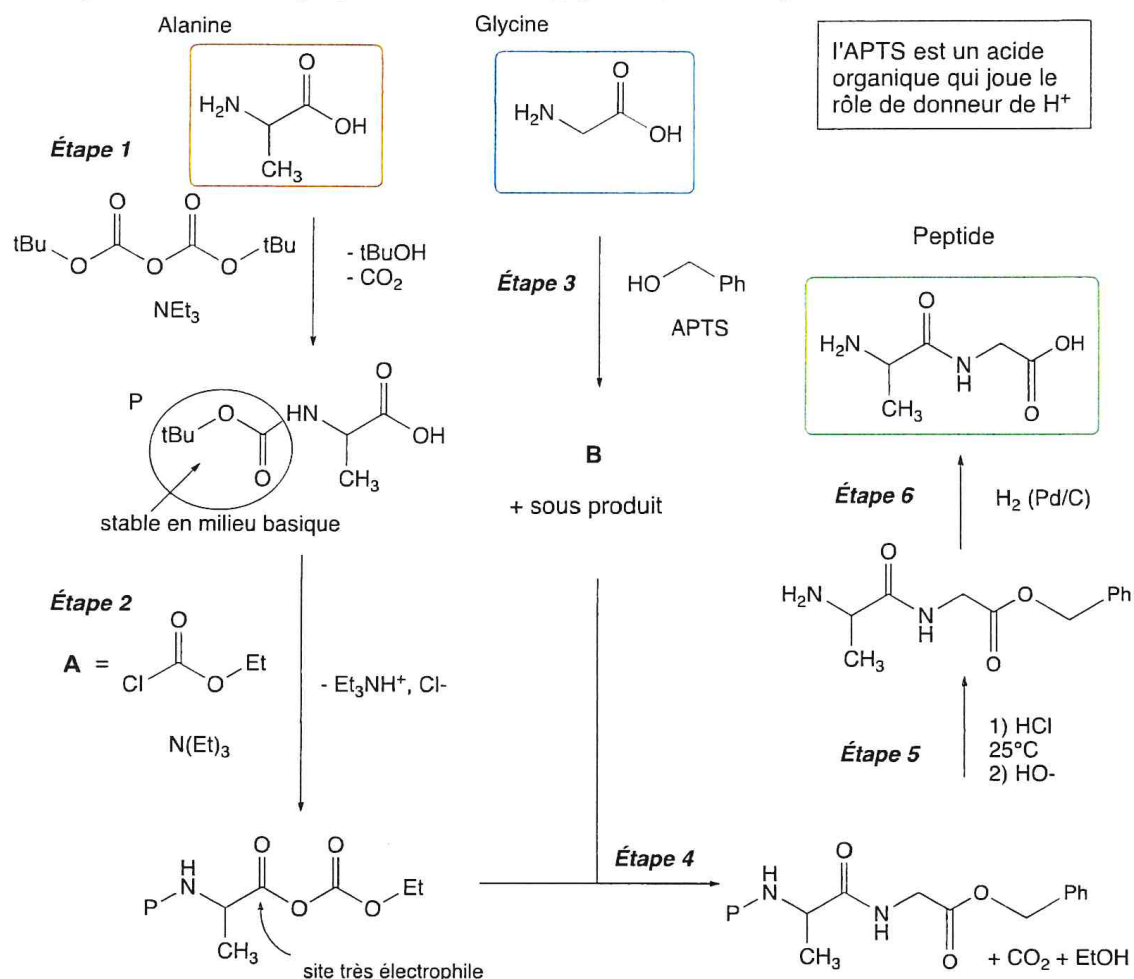
Les protéines sont des chaînes d'acides aminés qui peuvent entrer dans la composition des muscles, de la peau, des ongles, des poils, du sang, etc. La synthèse peptidique est le processus consistant à faire réagir différents acides aminés afin de former des polypeptides ou des protéines. Dans la mesure où l'ordre d'enchaînement de ces acides aminés est d'une importance cruciale, la synthèse peptidique nécessite la mise en œuvre d'une stratégie spécifique que l'on se propose d'illustrer ici sur l'exemple de la synthèse d'un dipeptide alanine-glycine dont la formule est donnée ci-contre.



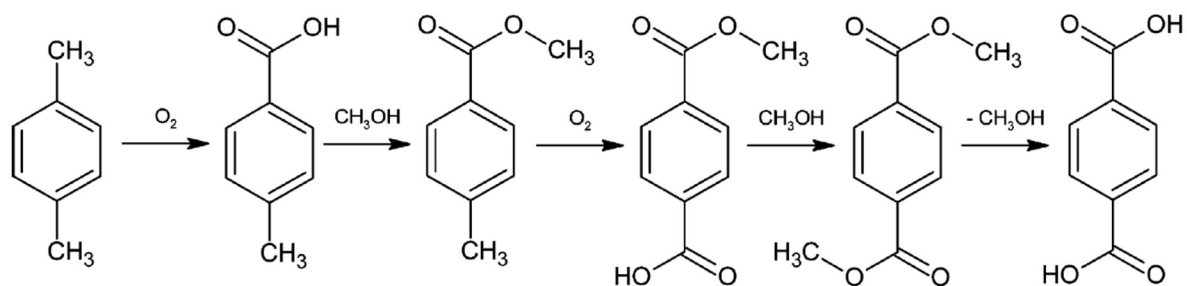
Le schéma de la synthèse est donné dans le document 1.

1. Représenter les différents stéréoisomères de configuration de l'alanine. Préciser, en justifiant le classement, les configurations absolues du(des) atome(s) de carbone asymétrique(s) et indiquer la(les) relation(s) d'isomérisation.

2. Identifier la fonction chimique créée lors de la formation du dipeptide.
3. Expliciter la (les) raison(s) pour laquelle ou lesquelles on ne fait pas directement réagir l'alanine avec la glycine.
4. Analyser le document 1 en explicitant le rôle de chacune des étapes en termes de stratégie de synthèse.
5. *Difficile* Proposer un mécanisme réactionnel pour l'étape 1.
6. Donner le mécanisme de l'étape 2 en assimilant le réactif **A** à un chlorure d'acide.
7. Identifier le produit **B** de l'étape 3.

Document 1. Synthèse du dipeptide alanine-glycine, Ala-Gly

Entraînement 5 *Adapté de AESP-C 2023, un peu difficile.*

L'acide téréphtalique est produit à hauteur de 60 millions de tonnes par an pour son utilisation dans la synthèse de polymères. Il est obtenu industriellement par oxydation du para-xylène (ou 1,4-diméthylbenzène) par l'air via le procédé AMOCO. Antérieur au procédé AMOCO, le procédé Dynamit-Nobel (figure suivante) oxyde le para-xylène dans l'air à 140-180 °C et à une pression de 5-8 bar en absence de solvant et en présence d'un catalyseur au cobalt.



1. Citer un polymère courant dont la fabrication implique l'acide téréphtalique et écrire son motif répété.
2. Justifier l'économie d'atomes de la synthèse industrielle via le procédé AMOCO vis-à-vis de l'oxydation du paraxylène en acide téréphtalique par le permanganate de potassium.
3. Nommer la réaction qui met en jeu le méthanol comme réactif dans le procédé Dynamit Nobel. Nommer la dernière réaction. *Représenter les mécanismes si nécessaire.*

Entraînement 6 AISP 2023

Remarque importante : dans ce sujet, il est question de macromolécules ou chaînes de polymères. On pourra négliger dans tous les cas les atomes ou groupes d'atomes qui constituent les extrémités des chaînes.

Une membrane est un matériau d'épaisseur en général très faible devant les autres dimensions du système, caractérisé par la présence de pores. La taille des pores ainsi que les interactions intermoléculaires entre les constituants du mélange à séparer déterminent l'utilisation d'une membrane.

La question de la ressource en eau douce peut être résolue localement par l'utilisation de l'osmose inverse : des membranes en polyamide (PA) sont utilisées pour permettre le transport de l'eau d'un compartiment à un autre, en rejetant le soluté.

Le plus connu des polyamides est sans doute le Nylon 6-6 obtenu par réaction de condensation entre l'acide hexanedioïque (acide adipique) et le 1,6-diaminohexane.

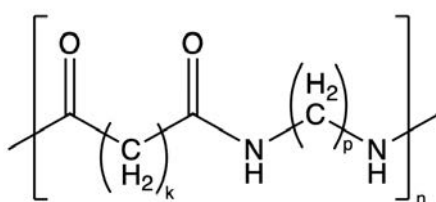


FIGURE 6 – Un polyamide.

1. Mettre en évidence et nommer les fonctions présentes dans les réactifs et dans le polymère.
2. Indiquer la signification de la mention « 6-6 » dans le nom du polymère. Donner les valeurs de k et p correspondantes (figure 6).
3. Donner l'équation qui modélise la transformation sur un motif.

Les procédés par nano- ou ultrafiltration présentent l'avantage d'être beaucoup moins coûteux en énergie que les méthodes qui reposent sur des changements d'état (distillation, évaporation), mais l'inconvénient est souvent leur lenteur et le colmatage des membranes.

On envisage ici un procédé de fabrication de membranes nano-films de moins de 10nm d'épaisseur¹. Le principe est de synthétiser et réticuler le polymère sur un nanoréseau initial, lequel est ensuite dissous afin de créer les pores de la membrane polymère.

Une couche sacrificielle de nanobrins d'hydroxyde de cadmium $\text{Cd}(\text{OH})_2$ est préparée sur un support d'ultrafiltration. Cette couche de nanobrins est saturée avec une solution aqueuse de diamine MPD (m-phénylènediamine ou 1,5-diaminobenzène) puis mise en contact avec une couche d'hexane contenant du TMC (trimesoylchlorure ou chlorure de trimésoyle), ce qui permet la synthèse de nanofilms de polyamide par polymérisation interfaciale. Cette synthèse est schématisée sur la figure 7.

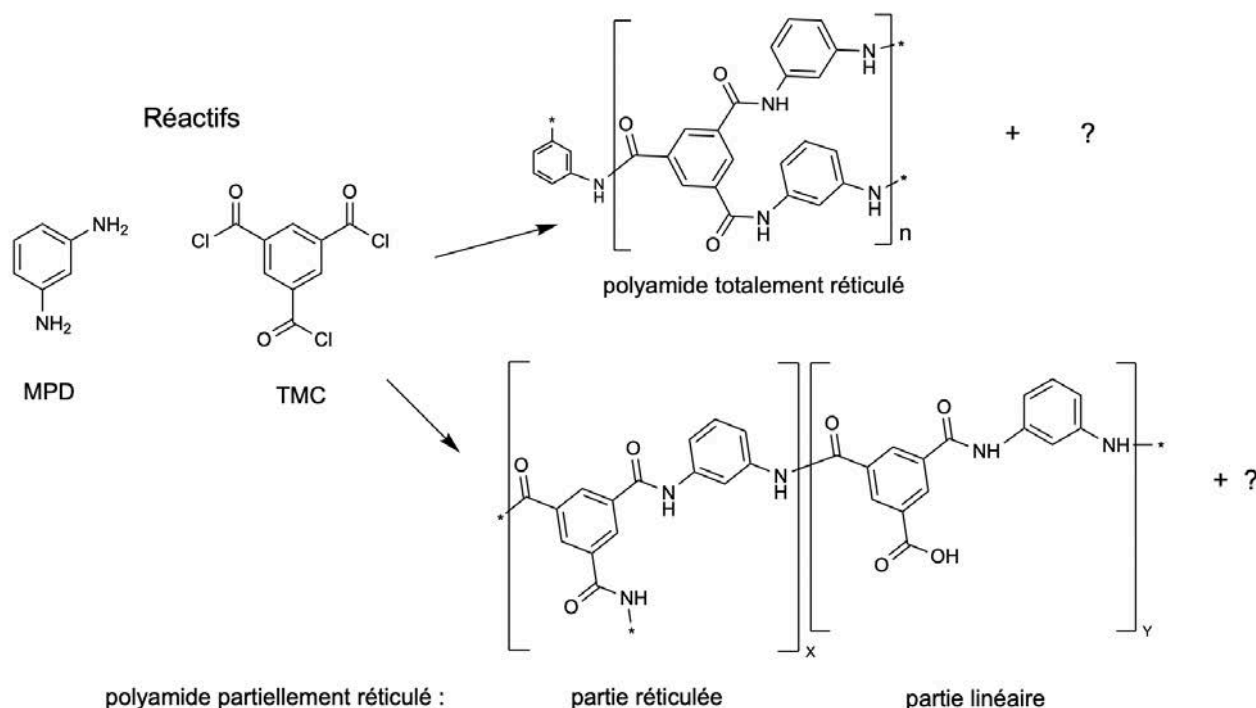


FIGURE 7 – Molécules de MPD et TMC, représentation des polymères totalement ou partiellement réticulés. Les astérisques signifient que la chaîne de polymère se poursuit.

- Dans la figure 7, identifier à quoi correspondent les points d'interrogation.
- En utilisant une représentation schématique des molécules ne laissant apparaître que les sites réactifs, donner le mécanisme de la réaction qui a lieu entre une fonction amine du MPD et une fonction chlorure d'acyle du TMC.

À l'issue de la synthèse, une hydrolyse est réalisée. Les chlorures d'acyle qui n'ont pas réagi sont convertis en acides carboxyliques.

Le taux de réticulation est un paramètre important car plus le polymère est réticulé, meilleure est la performance relativement à la faible épaisseur du film. Ce taux est estimé en considérant le nombre d'atomes d'oxygène et celui d'atomes d'azote dans le film polymère. On note δ la fraction de sites réticulés ($\delta = X/(X + Y)$), PO le pourcentage atomique en atomes d'oxygène et PN celui en atomes d'azote. On peut montrer que :

$$\delta = \frac{4PN - 2PO}{PN + PO}$$

1. S. Karan, Z. Jiang et A.G. Livinston, « Sub-10 Nm Polyamide Nanofilms with Ultrafast Solvent Transport for Molecular Separation », *Science* 348, no 6241 (19 juin 2015) : 1347-51.

Les pourcentages atomiques en azote, oxygène et carbone sont obtenus par différentes techniques : la spectroscopie de photoélectrons induits par rayons X (XPS) fournit une information locale relativement précise d'un site proche de la surface, alors que la spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie (EDX) permet d'avoir une composition moyenne mais associée à une plus grande incertitude. Pour une membrane donnée, les résultats sont les suivants :

- Données XPS : $PN = 12,4\%$; $PO = 14,3\%$ (avec une incertitude supposée négligeable)
- Données EDX : $PN = (11,3 \pm 0,3)\%$; $PO = (12,7 \pm 0,7)\%$ (valeur \pm incertitude-type).

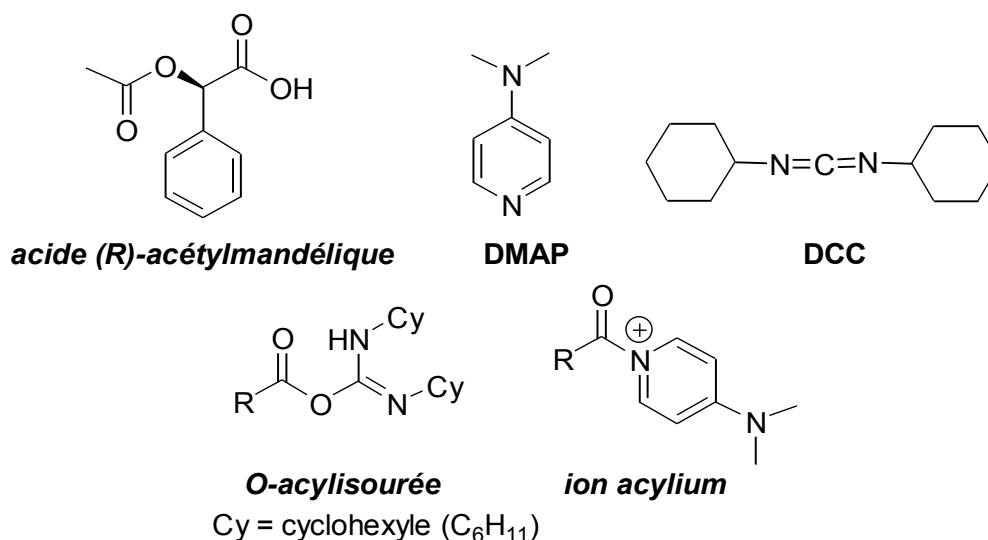
Une simulation de type Monte-Carlo sur les données issues de l'EDX fournit la distribution suivante pour la valeur du rapport δ : $N = 50000$; moyenne = $0,827$; écart-type = $0,090$.

6. Calculer δ en utilisant les résultats de l'XPS.
7. À l'aide d'un calcul, conclure sur la cohérence entre les résultats fournis par les deux techniques.

Entraînement 7 CCINP PC 2022

Le composé 7 est transformé avec l'acide (*R*)-acétylmandélique, en présence de diméthylaminopyridine (DMAP) et de dicyclohexylcarbodiimide (DCC), selon une réaction d'estérification. Les principales étapes-clés du mécanisme simplifié de cette estérification, dans ces conditions opératoires, sont les suivantes :

- activation nucléophile par la DMAP de l'acide (*R*)-acétylmandélique, noté RCO_2H ;
- transformation par le DCC d'un dérivé de l'acide (*R*)-acétylmandélique en O-acylisourée ;
- transformation par la DMAP de la O-acylisourée en ion acylium ;
- estérification de l'alcool par l'ion acylium.



1. Identifier le site à caractère basique de la DMAP. En déduire un mécanisme pour la formation de la O-acylisourée.
2. Nommer les étapes du mécanisme réactionnel mis en jeu pour la formation de l'ion acylium (on ne demande pas l'écriture de ces mécanismes). Comparer la réactivité de l'acide carboxylique à celle de l'ion acylium vis-à-vis de l'alcool.
3. *Ajout* Proposer des mécanismes réactionnels pour les deux dernières étapes.