ministère
éducation
nationale
jeunesse
vie associative

EAE SPB 1
Repère à reporter sur la copie

SESSION 2012

AGRÉGATION
CONCOURS EXTERNE

Section : SCIENCES PHYSIQUES
Option B : CHIMIE

COMPOSITION DE CHIMIE

Durée : 5 heures

Calculatrice électronique de poche - y compris calculatrice programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.
L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : *Hormis l'en-tête détachable, la copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.*

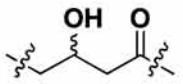
Tournez la page S.V.P.

Le candidat attachera la plus grande importance à la clarté, à la précision et à la concision de la rédaction. Une grande rigueur est requise pour l'écriture des mécanismes réactionnels. Il est recommandé d'utiliser, uniquement pour l'écriture des mécanismes, des représentations simplifiées des molécules ne pouvant faire apparaître que les seules fonctions organiques concernées par la transformation chimique étudiée.

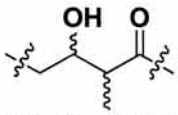
Dans ce sujet, de nombreuses parties pourront être traitées de façon indépendante.

Approches synthétiques de polycétides

Les polycétides constituent un groupe complexe de substances naturelles incluant les polyphénols, macrolides, polyéthers ou encore les polyènes. Cette famille comporte plus de 10 000 molécules issues de tout type d'organismes et présentant de nombreuses applications en pharmacologie. Les polycétides se définissent par une voie de biosynthèse commune, utilisant comme précurseurs des dérivés de type acétate, propionate ou butyrate et pouvant conduire intermédiairement à des enchaînements linéaires β-hydroxycarbonylés parfois substitués par un groupement méthyle ou éthyle en position α (**Figure 1**).



β-hydroxycarbonyle



β-hydroxy-α-méthylcarbonyle

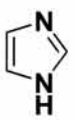
Figure 1.

Dans les trois premières parties, nous nous intéresserons aux principales réactions chimiques conduisant à la création de liaisons carbone-carbone présentes dans les polycétides. Nous étudierons enfin la synthèse de la (-)-pironétine, polycétide isolé de bactéries du genre *Streptomyces*, possédant des propriétés antitumorales intéressantes.

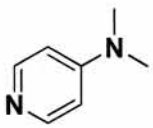
Données

	Longueur de liaison moyenne (pm)
B-O	140
Li-O	190

Constante des gaz parfaits. $R = 8{,}314\ J.mol^{-1}.K^{-1}$.



Imidazole



4-(Diméthylaminopyridine) ou DMAP

I. Réactivité en α de la fonction carbonyle

I.1 Mise en évidence

Le spectre RMN ^{1}H (200 MHz) de la pentane-2,4-dione (**1**), réalisé à la température de 323 K dans le diméthylsulfoxyde (DMSO-d_6), donne les signaux indiqués dans le **tableau 1** après avoir atteint l'équilibre thermodynamique.

Tableau 1.

RMN ^{1}H de **1**	δ en ppm (multiplicité ; intégration)
	11,5 (s ; 1H); 5,45 (s ; 1H); 3,61 (s ; 1,52H); 2,27 (s ; 3H); 2,25 (s ; 4,56H); 2,24 (s ; 3H)

I.1.a La pentane-2,4-dione existe sous deux formes **1** et **1'** en équilibre. Donner la structure des composés **1** et **1'**. Comment nomme-t-on l'équilibre **1** ⇆ **1'** ?

I.1.b Proposer un mécanisme pour expliquer la formation de **1'** à partir de **1** en milieu acide.

I.1.c Attribuer les signaux du spectre RMN ^{1}H aux différents hydrogènes des composés **1** et **1'**.

I.1.d Définir puis évaluer la constante d'équilibre associée à cet équilibre à 323 K.

I.1.e Commenter cette valeur au regard de la structure de **1** et **1'**.

I.1.f Quelle serait l'évolution de cette valeur si on effectuait la même mesure dans le cyclohexane deutéré C_6D_{12} ? Justifier.

En modifiant uniquement la température, et après établissement de l'équilibre, l'intégration du signal à 3,61 ppm varie suivant les valeurs données dans le **tableau 2** en considérant toujours une intégration de 1H pour le signal à 5,45 ppm :

Tableau 2.

T (K)	Intégration du signal à 3,61 ppm
292	1,20
323	1,52
348	1,76

I.1.g Donner la valeur de l'enthalpie standard de réaction, $\Delta_rH°$, associée à l'équilibre **1** ⇆ **1'**, en considérant cette valeur constante dans la gamme de température.

I.1.h Donner la valeur de l'entropie standard de réaction $\Delta_rS°$ pour ce même équilibre.

I.1.i La valeur théorique de $\Delta_rH°$ déterminée par un calcul *ab initio* donne -30 kJ.mol^{-1}. Interpréter la différence obtenue entre la valeur expérimentale et théorique.

Tournez la page S.V.P.

I.2 Régiosélectivité

Nous nous intéresserons dans cette partie à la régiosélectivité de formation d'énolates à partir de la 2-méthylcyclohexanone racémique (**2**).

À une solution de chlorotriméthylsilane (0,30 mol) et de triéthylamine (0,60 mol) dans 100 mL de diméthylformamide (DMF) anhydre est ajoutée la 2-méthylcyclohexanone racémique (**2**) (0,25 mol) à température ambiante. Le mélange est ensuite agité à reflux durant 48 h, refroidi à température ambiante puis dilué en ajoutant 200 mL de pentane. Une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium ($NaHCO_3$) est alors ajoutée. La phase organique prélevée est ensuite lavée rapidement par une solution froide d'acide chlorhydrique (1 $mol.L^{-1}$) puis à nouveau par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le mélange obtenu est distillé grâce à une colonne de Vigreux pour conduire aux composés **3** et **3'** de même masse molaire avec un rendement respectif de 67% et 12%.

I.2.a En analysant les conditions expérimentales, préciser la structure des composés **3** et **3'**.

I.2.b Justifier l'utilisation d'un solvant anhydre.

I.2.c Quel est le rôle du lavage à l'acide chlorhydrique ? Pourquoi faut-il procéder rapidement et à froid ?

I.2.d De quelle grandeur physique dépend la séparation des deux composés par ce procédé ? Rappeler le principe de la distillation sur colonne de Vigreux.

À une solution de méthyllithium (0,10 mol) dans le 1,2-diméthoxyéthane anhydre sont ajoutés quelques cristaux de triphénylméthane. Au milieu réactionnel refroidi à 0 °C est ajouté 0,10 mol de diisopropylamine. Après coloration de la solution en rouge sont ajoutés, goutte à goutte et sous agitation, 0,17 mol de chlorotriméthylsilane puis 0,10 mol de 2-méthylcyclohexanone racémique (**2**) en prenant soin de maintenir la température du milieu réactionnel à 0 °C. La couleur rouge disparaît au cours de la réaction. Après 1 h d'agitation, le mélange est dilué par ajout de pentane. Une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est alors ajoutée. La phase organique prélevée est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis les solvants sont évaporés sous vide. Le brut réactionnel est purifié par distillation fractionnée et conduit aux composés **3** et **3'** avec un rendement respectif de 2% et 74%.

I.2.e Préciser l'origine de la coloration rouge du milieu réactionnel.

I.2.f Préciser la composition du milieu réactionnel avant addition de chlorotriméthylsilane.

I.2.g Justifier la régiosélectivité de la réaction dans ces conditions.

I.3 Étude orbitalaire de l'ion énolate

Les orbitales moléculaires (OM) décrivant le système π de l'ion énolate sont déterminées (**Figure 2**) dans le cadre de la théorie de Hückel simple en utilisant pour l'oxygène les paramètres de Streitwieser pour l'hétéroatome chargé soit : $\alpha_{O^-} = \alpha + 0{,}97\beta$ et $\beta_{C\text{-}O^-} = 1{,}06\beta$.

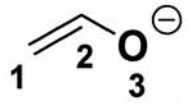


Figure 2.

I.3.a Écrire le déterminant séculaire permettant de déterminer les OM de symétrie π de l'ion énolate par la méthode Hückel simple, en posant : x = (α-E)/β.

La résolution de ce déterminant conduit à une équation qui admet les racines suivantes :

$$x_1 = -1{,}84 \; ; \; x_2 = -0{,}41 \text{ et } x_3 = +1{,}28.$$

I.3.b Déterminer les énergies des OM de l'ion énolate et identifier les orbitales frontières.

I.3.c En déduire l'expression de l'OM la plus haute occupée (HO) de l'ion énolate sur la base des orbitales atomiques (OA) χ_1, χ_2 et χ_3 des atomes constitutifs.

I.3.d En supposant la réaction sous contrôle cinétique et frontalier, quel serait le produit de la réaction de cet anion avec CH_3-Br ?

Selon Hückel, la charge partielle nette q_i sur un atome i est définie par la formule : $q_i = 1 - \sum_j n_j C_{ij}^2$

où n_j est le nombre d'électrons dans l'OM j et C_{ij} le coefficient de l'OA i dans l'OM j.

On donne l'expression de l'OM la plus basse en énergie sur la base des OA :

$$\psi_1 = 0{,}33\chi_1 + 0{,}60\chi_2 + 0{,}73\chi_3$$

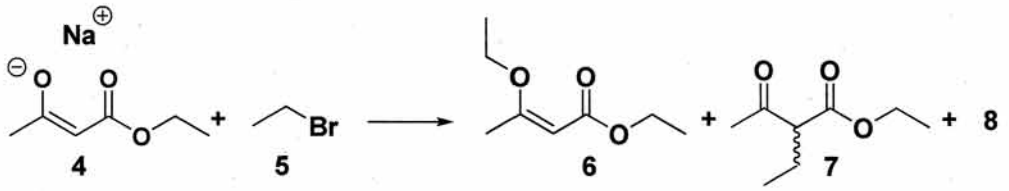
I.3.e Calculer la charge partielle nette sur les atomes 1 et 3.

I.3.f En déduire le produit de la réaction de l'ion énolate avec CH_3-Br pour une réaction sous contrôle de charge.

I.4 Étude de la réaction d'alkylation

L'alkylation de l'énolate **4** par le bromoéthane (**5**) a été étudiée dans différents solvants et conduit aux trois composés **6** et **7** représentés ci-dessous, et **8** de formule brute $C_{10}H_{18}O_3$, avec les rendements indiqués dans le **tableau 3**.

Tableau 3.



Solvant	6 (%)	7 (%)	8 (%)
Diméthylformamide	87	10	3
Tert-butanol	0	94	6
Diéthyl éther	0	94	6

I.4.a Proposer une structure pour le composé **8**.

I.4.b Donner une valeur approximative pour le pK_a du couple acido-basique associé au composé basique **4**. Proposer des conditions opératoires pour former **4**.

I.4.c Analyser de manière concise les résultats présentés dans le **tableau 3** et commenter les régiosélectivités observées.

Afin d'étudier le rôle du nucléofuge dans la régiosélectivité de la réaction d'alkylation des énolates, le composé **4** est mis à réagir dans le 1,2-diméthoxyéthane à 0 °C avec différents composés de type CH_3CH_2X (avec X = I, Br, OTs, OSO_3Et et OSO_2CF_3). Les quantités de produits **6** et **7** sont évaluées et les constantes de vitesse k_6, k_7 et k_T (constante de vitesse globale avec $k_T = k_6 + k_7$) sont mesurées (**Figure 3**).

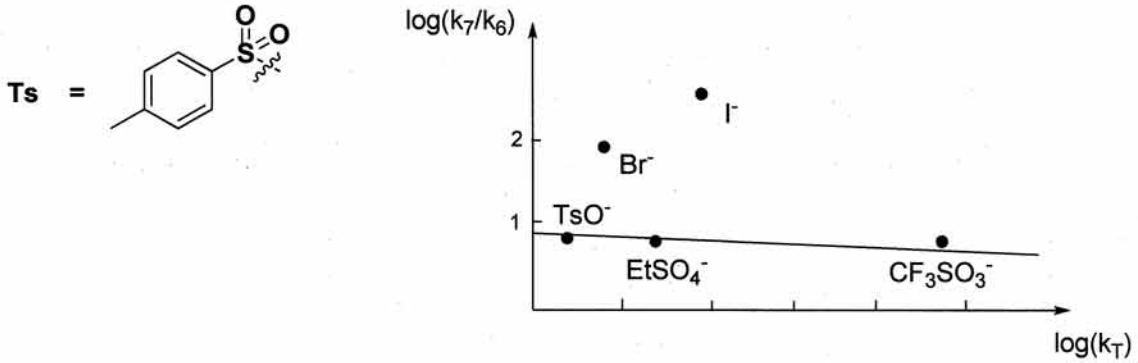


Figure 3.

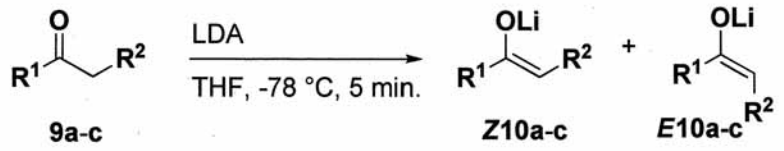
I.4.d Commenter l'évolution des constantes cinétiques pour les nucléofuges soufrés.

I.4.e Commenter l'évolution de ces mêmes constantes pour les nucléofuges I^-, Br^- et TsO^-.

I.5 Stéréosélectivité

L'action du diisopropylamidure de lithium (LDA) dans le tétrahydrofurane (THF) sur les différents dérivés d'acide **9a-c** fournit les énolates ***Z*10a-c** et ***E*10a-c** avec les rendements indiqués dans le **tableau 4**.

Tableau 4.



9a-c **Z10a-c** ***E*10a-c**

	R^1	R^2	*Z*10 (%)	*E*10 (%)
a	$-OCH_3$	$-CH_3$	5	95
b	$-OCH_3$	$-CH_2CH_3$	9	91
c	$-N(C_3H_7)_2$	$-CH_3$	97	3

I.5.a Dessiner deux états de transition cycliques à 6 centres permettant d'expliquer la formation des deux stéréo-isomères ***Z*10** et ***E*10** en précisant les interactions déstabilisantes.

I.5.b Interpréter les résultats du **tableau 4** sur la base de ces interactions.

I.5.c Si de l'hexaméthylphosphoramide (HMPA) est ajouté comme co-solvant avant addition du LDA, le stéréo-isomère ***Z*10** est majoritaire dans tous les cas. Interpréter ce résultat.

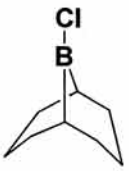
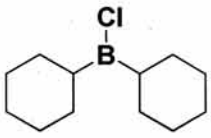
II. Réactions des énols et énolates

II.1 Les énolates de bore

À une solution de chloroborane R_2BCl (5 mmol, **tableau 5**) et d'une amine tertiaire (5 mmol, **tableau 5**) dans l'éther diéthylique sous agitation à 0 °C est ajoutée la 1-phénylpropan-1-one (5 mmol). Le mélange est refroidi à -78 °C puis, après ajout de benzaldéhyde, il est agité durant deux heures pour conduire au mélange d'intermédiaires réactionnels **11** et **11'**. Le mélange réactionnel est alors ramené à température ambiante. Après lavage à l'eau distillée, la phase organique prélevée est concentrée sous vide, le brut réactionnel est ensuite dilué dans le méthanol avant ajout d'une solution aqueuse d'eau oxygénée (H_2O_2) à 30%. Après 12 h d'agitation, le mélange est extrait par de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont concentrées sous vide et l'analyse du mélange obtenu par RMN ^1H met en évidence deux stéréo-isomères **12** et **12'**. Les résultats obtenus en fonction du borane et de l'amine utilisés sont présentés dans le **tableau 5**.

Tournez la page S.V.P.

Tableau 5.

R_2BCl =  

9-BBN-Cl **Chx_2BCl**

Conditions	R_2BCl	Amine	12 (%)	12' (%)
A	Chx_2B-Cl	$(CH_3CH_2)_3N$	95	5
B	9-BBN-Cl	$(i\text{-}C_3H_7)_2NC_2H_5$	2	98

II.1.a Donner la structure des intermédiaires réactionnels **11** et **11'** (**11** conduisant à **12** et **11'** à **12'**). Justifier.

II.1.b Donner l'équation de réaction conduisant au composé **11**.

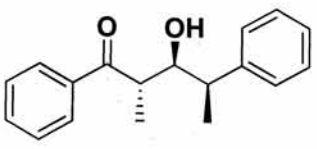
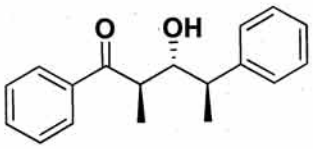
II.1.c Préciser le rôle de H_2O_2.

II.1.d Dessiner deux états de transition cycliques à 6 centres pour la réaction d'addition de **11** sur le benzaldéhyde. En déduire la structure spatiale de **12**.

II.1.e Représenter **12'** et l'état de transition justifiant sa formation.

II.1.f En utilisant le LDA pour former les énolates, le rapport **12/12'** est de 70:30. Proposer une explication.

Lorsque la 1-phénylpropan-1-one est mise en réaction avec le (*S*)-2-phénylpropanal, à la place du benzaldéhyde, en suivant les conditions opératoires **A**, les produits **13** et **14** sont obtenus avec un rendement de 95% dans les proportions indiquées sur la **figure 4**.

13 (80%) **14** (20%)

Figure 4.

II.1.g Rappeler le modèle d'attaque d'un nucléophile Nu sur le (*S*)-2-phénylpropanal. Quelle est la valeur de l'angle d'approche ? Donner la structure du produit majoritaire obtenu.

II.1.h Justifier la formation majoritaire du produit **13** en écrivant un état de transition cyclique à 6 centres.

II.2 Réactions des thioesters

Une énolisation douce peut être réalisée en utilisant des groupes carbonyles particuliers comme les thioesters.

Á une solution d'éthanethioate de *S*-phényle (0,5 mmol) et de benzaldéhyde (0,6 mmol) dans du dichlorométhane sont ajoutés $MgBr_2.Et_2O$ (0,6 mmol) puis de la *N,N*-diisopropyléthylamine (0,65 mmol). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, traitements du milieu réactionnel et purification, le composé **15** est isolé avec un rendement de 94%. Des données partielles du spectre RMN ^1H (500 MHz) de **15** dans le $CDCl_3$ sont fournies dans le **tableau 5 bis**.

RMN ^1H de **15**	δ en ppm (multiplicité, couplage, intégration)
	5,21 (td ; *J* = 3,3 et 8,8 Hz ; 1H); 3,12 (dd ; *J* = 8,8 et 16,0 Hz ; 1H); 3,03 (dd ; *J* = 3,3 et 16,0 Hz ; 1H); 2,97 (d ; *J* = 3,3 Hz ; 1H)

Tableau 5 bis.

II.2.a Proposer une structure pour le composé **15**.

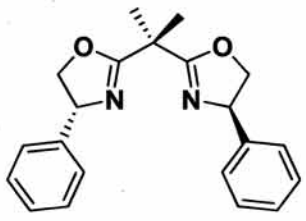
II.2.b Attribuer les signaux RMN ^1H de **15** en justifiant la multiplicité de chacun.

II.2.c En considérant uniquement les effets électroniques, comparer le pK_A du proton en α d'une fonction ester et d'une fonction thioester.

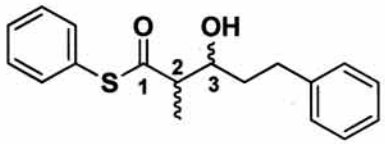
II.2.d Si la quantité de $MgBr_2.Et_2O$ utilisée est abaissée à 0,1 équivalent, le rendement en produit **15** n'est que de 10%. Proposer une explication à ce résultat.

II.2.e Lorsque le benzaldéhyde est remplacé par le cyclohexane carboxaldéhyde, le rendement de la réaction d'aldolisation est abaissé à 75%. Proposer une explication à ce résultat.

Au sel de trifluorométhanesulfonate de cuivre (II) ($Cu(OTf)_2$, 0,10 mmol), préalablement séché sous vide à 110 °C durant 12 h, sont successivement ajoutés une solution d'acide 2-méthyl-3-oxo-3-(phénylthio)propanoïque racémique (1,2 mmol) dans le toluène puis une solution de **16** (PhBox, **figure 5**, 0,13 mmol) dans le toluène. Après une heure d'agitation du mélange réactionnel de couleur verte, le 3-phénylpropanal (1,0 éq) est additionné. Après 24 h d'agitation à température ambiante, la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (0,5 $mol.L^{-1}$). Le milieu réactionnel est ensuite dilué par ajout d'acétate d'éthyle puis la phase organique est séparée et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire à un mélange de stéréo-isomères **17** (89%, *syn/anti* 11:1, ee 93%).



PhBox (**16**)



17

Figure 5.

Tournez la page S.V.P.

II.2.f Donner l'équation de réaction conduisant à **17**.

II.2.g Donner le groupe de symétrie qui caractérise **16** ? Est-ce un composé chiral ? Justifier.

II.2.h Le carbone C-3 du stéréo-isomère majoritaire de **17** possède une configuration *R*. En déduire la structure des stéréo-isomères **17** ainsi que la quantité isolée de chacun d'entre eux.

II.2.i Caractériser le ligand PhBox ?

II.2.j Proposer une structure pour l'intermédiaire réactionnel présent en solution avant ajout de l'aldéhyde.

II.2.k Proposer un mécanisme pour la réaction conduisant à **17**.

Une expérience supplémentaire a été réalisée en utilisant les mêmes conditions opératoires que précédemment et en remplaçant l'acide 2-méthyl-3-oxo-3-(phénylthio)propanoïque par l'acide 2-deutéro-2-méthyl-3-oxo-3-(phénylthio)propanoïque (enrichissement isotopique à 99%). Après cinq minutes d'agitation en présence de l'aldéhyde, la réaction est stoppée par ajout de DCl à 0,5 $mol.L^{-1}$ dans D_2O. L'enrichissement isotopique de l'acide 2-méthyl-3-oxo-3-(phénylthio)propanoïque isolé après réaction est mesuré à 63% sur le spectre RMN ^1H alors que l'enrichissement isotopique du produit **17** est de 14%.

II.2.l Que conclure quant à l'ordre des actes élémentaires ? Justifier votre réponse.

II.2.m En sachant que le spin nucléaire du deutérium a une valeur de 1, donner l'allure du signal correspondant aux protons du méthyle de l'acide 2-deutéro-2-méthyl-3-oxo-3-(phénylthio)propanoïque.

II.3 Réactions des halogénures d'acyle

La réactivité des dérivés halogénures d'acyle est très différente de celles observées avec les composés précédemment étudiés mais elle peut toutefois conduire aux mêmes dérivés β-hydroxy carbonylés.

Á une solution de *N,N*-diisopropyléthylamine (1 mmol) dans le dichlorométhane est ajouté le chlorure de propanoyle fraichement distillé (1 mmol) à température ambiante. Après six heures d'agitation à cette température, la solution de couleur brune est concentrée sous vide. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair sur gel de silice pour conduire au composé **18** de formule brute $C_6H_8O_2$ avec un rendement de 75%.

II.3.a Comparer par ordre de nucléofugacité décroissante les groupements $-SCH_3$, -Cl et $-OCH_3$.

II.3.b Donner la structure de l'intermédiaire formé par réaction de la *N,N*-diisopropyléthylamine sur le chlorure de propanoyle sachant qu'il présente en infra-rouge une bande d'absorption à 2118 cm^{-1}. Nommer le groupe caractéristique formé.

II.3.c Proposer quatre isomères possibles pour le composé **18** sans tenir compte de la stéréochimie de la réaction et en considérant le fait qu'il possède au moins une bande en infra-rouge dans la zone 1600-1750 cm^{-1}.

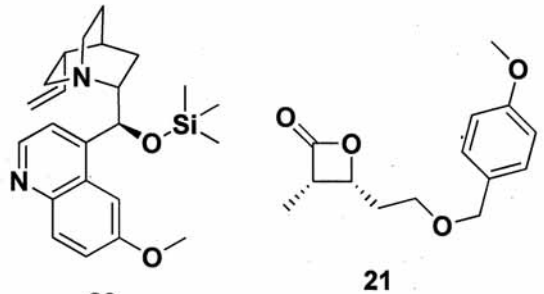
II.3.d En sachant que le composé **18** possède des signaux à 5,27 (q, 1H), 3,22 (q, 1H), 2,05 (d, 3H) et 0,85 (d, 3H) sur son spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) donner la structure du composé après avoir attribué ces signaux.

Lorsque la réaction précédente est réalisée en utilisant la pyridine à la place de la *N*,*N*-diisopropyléthylamine, l'intermédiaire précédent ne dimérise pas (**18** non formé) mais il réagit avec la pyridine pour donner **19**, sous la forme d'un sel.

II.3.e Proposer une structure pour le composé **19**.

II.3.f Proposer une explication à la différence de réactivité entre ces deux bases.

À une solution de l'alcaloïde **20** (**Figure 6**, 0,10 mmol) et de $LiClO_4$ (1,0 mmol) dans le dichlorométhane à -78 °C sont additionnés de la pyridine (2,5 mmol) et du 3-(4-méthoxyphénylméthoxy)propanal (1,0 mmol). À ce mélange est ensuite ajoutée une solution de chlorure de propanoyle (2,0 mmol) dans du dichlorométhane. Après 16 h d'agitation à -78 °C, un large volume d'éther diéthylique est ajouté pour stopper la réaction. Après filtration sur Célite®, le mélange est concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie éclair sur gel de silice pour conduire au composé **21** avec un rendement de 70% (ee 99% et rapport *syn*/*anti* 89:11).



20 **21**

Figure 6.

II.3.g Expliquer le rôle de l'alcaloïde **20**.

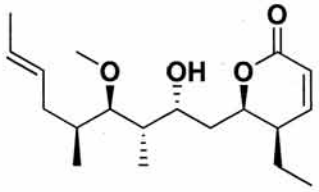
II.3.h Proposer un mécanisme pour cette réaction.

II.3.i Pourquoi l'ajout d'un grand volume d'éther diéthylique permet de stopper la réaction ?

III. Synthèse de la (-)-pironétine

III.1 Première stratégie de synthèse

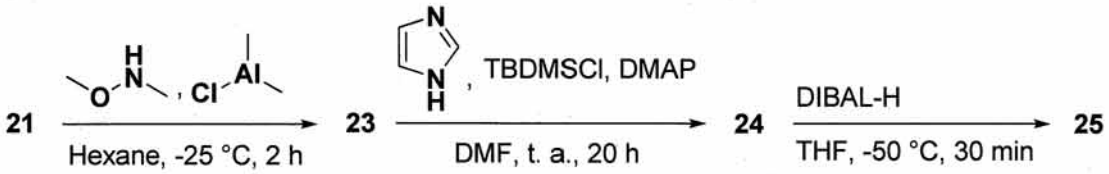
La méthodologie développée dans le paragraphe II.3 a été appliquée à la synthèse asymétrique de la (-)-pironétine (**22**), un polycétide possédant des propriétés thérapeutiques intéressantes (**Figure 7**).



(-)-pironétine (**22**)

Figure 7

À une suspension de *N,O*-diméthylhydroxylamine (22 mmol) dans du dichlorométhane à 0 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de chlorure de diméthylaluminium (22 mmol) dans de l'hexane. Le mélange réactionnel est porté à température ambiante, agité deux heures puis refroidi à -25 °C pour y additionner une solution de **21** (11 mmol) dans du dichlorométhane. Après deux heures d'agitation, une solution aqueuse saturée de sels de tartrate de sodium et de potassium (sels de Rochelle) est alors ajoutée. Après traitement du milieu réactionnel, le composé **23** est isolé et engagé sans purification dans l'étape réactionnelle suivante. À une solution de **23** dans le diméthylformamide (DMF) sont ajoutés de l'imidazole (25 mmol), du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSCl, 22 mmol) puis de la 4-(diméthylamino)pyridine (DMAP, 1,0 mmol). Après 20 h d'agitation, la réaction est stoppée par ajout d 'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Après traitement et purification, le composé **24** est isolé avec 94% de rendement global sur les deux étapes. À une solution de **24** (10 mmol) dans le THF, placée à -50 °C, est additionnée une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H, 15 mmol) dans de l'hexane. Après 30 min d'agitation, la réaction est stoppée par ajout d'une solution aqueuse saturée de sels de Rochelle. Après traitement et purification, le composé **25** est isolé avec 96% de rendement. Son spectre RMN ^1H met en évidence la présence d'un signal caractéristique à 9,8 ppm (d, J = 3,5 Hz, 1H).



III.1.a Donner la structure du composé **23**.

III.1.b Proposer un mécanisme pour cette réaction.

III.1.c Commenter le rôle des sels de Rochelle.

III.1.d Donner la structure du composé **24** et l'équation de la réaction conduisant à sa formation.

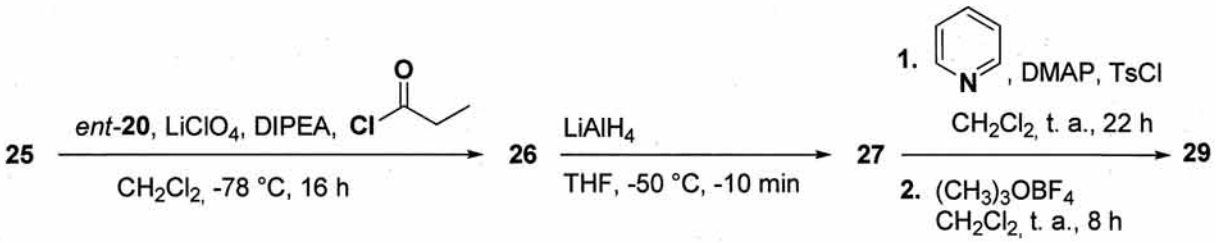
III.1.e Préciser le rôle de la DMAP.

III.1.f Donner la structure du composé **25**. Attribuer le signal de RMN ^{1}H donné.

III.1.g Proposer un mécanisme pour la formation de **25**.

III.1.h Justifier le choix de la *N,O*-diméthylhydroxylamine.

À une solution de l'énantiomère de l'alcaloïde **20** (0,1 mmol, **figure 6**) et de $LiClO_4$ (1,0 mmol) dans du dichlorométhane, placée à -78 °C, sont additionnés de la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, 2,5 mmol) et le composé **25** (1,0 mmol). À ce mélange est ensuite ajoutée une solution de chlorure de propanoyle (2,0 mmol) dans du dichlorométhane. Après 16 h d'agitation à -78 °C, un large volume d'éther diéthylique est ajouté. Après filtration sur Célite®, le mélange est concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé **26** de formule brute $C_{23}H_{38}O_5Si$ avec un rendement de 91%. Le spectre infra-rouge de ce composé présente une bande d'absorption intense à 1824 cm^{-1}. À une solution du composé **26** (4,5 mmol) dans le THF, placée à -50 °C, est ajoutée une solution de tétrahydruroaluminate de lithium ($LiAlH_4$, 25 mmol) dans le THF. Après 10 min d'agitation et traitement du mélange réactionnel, le composé **27** est engagé dans la réaction suivante sans purification. À une solution du composé **27** dans du dichlorométhane, placée à température ambiante, sont ajoutés de la pyridine (10 mmol), de la DMAP (0,8 mmol) et du chlorure de *para*-toluènesulfonyle (TsCl, 6 mmol). La réaction est agitée 22 h à cette température pour conduire après traitement du milieu réactionnel et purification au composé **28** avec 83% de rendement global sur les deux étapes. À une solution du composé **28** (3,6 mmol) dans du dichlorométhane est ajouté du sel de Meerwein (Me_3OBF_4, 21 mmol). Après huit heures d'agitation à température ambiante, traitement du milieu réactionnel et purification le composé **29** est isolé avec 81% de rendement.



III.1.i Donner la structure du composé **26**. À quelle vibration de valence correspond le signal IR observé ?

III.1.j Donner la structure du composé **27**.

III.1.k Donner la structure du composé **29** en justifiant les régiosélectivités observées.

III.1.l Proposer un mécanisme pour la formation du composé **29** à partir de **28**.

À une suspension de CuBr (5 mmol) dans l'éther diéthylique à -20 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de bromure d'allylmagnésium (11 mmol) dans l'éther diéthylique. Après 30 min d'agitation, le composé **29** est ajouté et la solution agitée quatre heures à température ambiante. Après

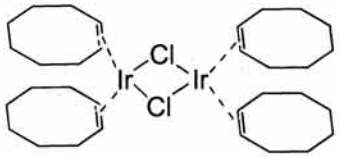
Tournez la page S.V.P.

traitement du milieu réactionnel et purification, le composé **30** est obtenu avec un rendement de 85%. Il présente des signaux caractéristiques en RMN ^{1}H entre 5 et 6 ppm indiqués dans le **tableau 6**.

Tableau 6.

	δ en ppm (multiplicité, couplage, intégration)
RMN ^{1}H de **30**	5,83 (ddt ; J = 17,0 ; 10,2 ; 6,7 Hz ; 1H), 5,21 (dd ; J = 17,0 ; 2,1 Hz ; 1H), 5,04 (dd ; J = 10,2 ; 2,1 Hz ; 1H)
RMN ^{1}H de **31**	5,51 (dq ; J = 15,0 ; 6,6 Hz ; 1H), 5,36 (dt, J = 15,0 ; 6,7 Hz ; 1H)

À une solution de $[(C_8H_{14})_2IrCl]_2$ (**Figure 8** ; 0,010 mmol) et de triphénylphosphine (PPh_3 ; 0,06 mmol) dans du dichlorométhane est ajouté le composé **30** (1,0 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant trois heures à température ambiante et filtré sur Célite®. Le composé **31**, de même formule brute que **30**, dont les signaux caractéristiques en RMN ^{1}H sont donnés dans le **tableau 6**, est isolé avec un rendement de 98% après purification.



$[(C_8H_{14})_2IrCl]_2$

Figure 8.

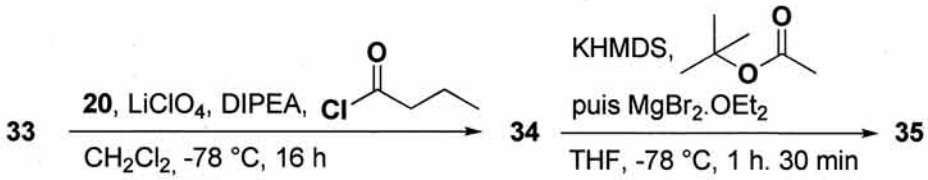
III.1.m Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel formé avant l'addition de **29**.

III.1.n Donner la structure du composé **30**. Attribuer les signaux en RMN ^{1}H du **tableau 6** pour le composé **30**.

III.1.o Donner la structure du composé **31**. Attribuer les signaux en RMN ^{1}H du **tableau 6** pour le composé **31**.

À une solution de 2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone (DDQ ; 1,2 mmol) dans un mélange biphasique de dichlorométhane et d'une solution aqueuse tamponnée à pH 7, placée à 0 °C, est ajoutée une solution du composé **31** (1,0 mmol) dans du dichlorométhane. Après 40 min d'agitation vigoureuse à 0 °C, le mélange réactionnel est traité puis purifié pour conduire au composé **32** avec 81% de rendement. À une solution de diméthylsulfoxyde (DMSO ; 2,0 mmol) dans du dichlorométhane placée à -78 °C est ajouté, goutte à goutte, du chlorure d'oxalyle $(COCl)_2$ (1,0 mmol). Après 40 min d'agitation à cette température, une solution du composé **32** (0,80 mmol) dans du dichlorométhane est ajoutée. Après 30 min d'agitation, la triéthylamine (4,0 mmol) est ajoutée, et la solution est agitée 30 min à 25 °C. Après traitement et purification, le composé **33** est isolé avec un rendement de 88%. À une solution de l'alcaloïde **20** (**Figure 6** ; 0,10 mmol) et de $LiClO_4$ (1,0 mmol) dans du dichlorométhane, à -78 °C, sont additionnés de la DIPEA (2,5 mmol), le composé **33** (1,0 mmol) puis une solution de chlorure de butanoyle (2,0 mmol) dans le dichlorométhane. Après 16 h d'agitation, un large volume d'éther diéthylique est ajouté et, après filtration sur Célite®, le mélange est concentré sous pression réduite puis purifié pour conduire au composé **34** avec un rendement de

64%. À une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS ; 0,60 mmol) dans le THF, placée à -78 °C, est additionné de l'acétate de *tert*-butyle (0,60 mmol). Le mélange est agité une heure puis transféré par l'intermédiaire d'une canule à une suspension de $MgBr_2.Et_2O$ (0,60 mmol) dans le THF. Après une heure d'agitation, le composé **34** (0,50 mmol) est ajouté au mélange et l'agitation est poursuivie pendant 30 min. Après traitement et purification, le composé **35** est isolé avec un rendement de 65%. Son spectre infra-rouge est caractérisé par la présence d'une bande large à 3467 cm^{-1} et de deux bandes d'absorption à 1733 et 1709 cm^{-1}.



III.1.p Le 4-méthoxybenzaldéhyde est un produit secondaire de la réaction conduisant à **32**. Donner la structure de **32**.

III.1.q Proposer un mécanisme pour expliquer la formation de **32**.

III.1.r Donner la structure du composé **33**.

III.1.s Proposer un mécanisme pour cette réaction.

III.1.t Donner la structure du composé **34**.

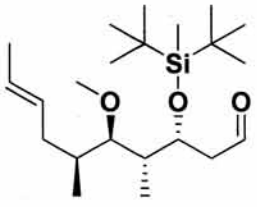
III.1.u Donner la structure du composé **35**. À quelles vibrations de valence correspondent les bandes d'absorption observées ?

III.1.v Proposer un mécanisme pour la réaction conduisant à **35**.

III.1.w Proposer un schéma réactionnel multi-étapes permettant de passer de **35** à la (-)-pironétine (**22**, **Figure 7**).

III.2 Seconde stratégie de synthèse

Le composé **36** (**Figure 9**) est obtenu par une voie de synthèse fortement inspirée de la voie précédente et la fin de la synthèse conduisant à **22** utilise une approche distincte.



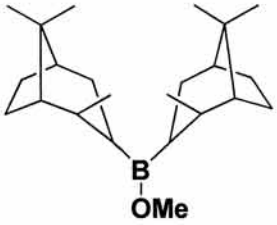
36

Figure 9.

Une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (2,0 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension de *tert*-butanolate de potassium (2,0 mmol) et de (*Z*)-pent-2-ène (6,0 mmol) dans le THF à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité cinq minutes à -50 °C. La solution orange est placée à -78 °C puis une

Tournez la page S.V.P.

solution de (-)-méthoxydiisopinocamphéylborane ((-)-Ipc_2BOMe ; **figure 10** ; 2,5 mmol) dans l'éther diéthylique est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité 30 min à -78 °C, puis du $BF_3.Et_2O$ (2,5 mmol) ainsi que le composé **35** (1,0 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est alors agité cinq heures avant ajout d'une solution aqueuse de soude (NaOH) et d'eau oxygénée (H_2O_2). La solution est alors chauffée à reflux durant une heure. Après traitement du milieu réactionnel et purification, le composé **37** est obtenu avec un rendement de 68%.



(-)-Ipc_2BOMe

Figure 10.

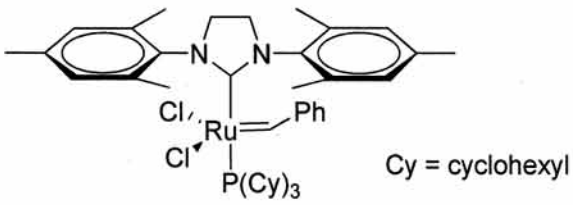
III.2.a Décrire dans le formalisme de Lewis la structure de l'intermédiaire formé après ajout du *n*-butyllithium.

III.2.b Proposer une structure pour l'intermédiaire formé après ajout de (-)-Ipc_2BOMe.

III.2.c Proposer un état de transition à 6 centres conduisant à **37**.

III.2.d Le stéréo-isomère majoritaire possédant les configurations conduisant à la (-)-pironétine (**22**), en déduire la structure de **37**.

À une solution du composé **37** (1,0 mmol) dans le THF placée à 0 °C sont ajoutés du chlorure d'acryloyle (ou chlorure de propénoyle ; 1,5 mmol) et de la *N,N*-diisopropyléthylamine (3,0 mmol). Le mélange est agité une heure à température ambiante, puis, après traitement du milieu réactionnel et purification, le composé **38** est isolé avec un rendement de 65%. À une solution du composé **38** (1,0 mmol) dans du dichlorométhane placée à 0 °C est ajouté le complexe [Ru]-**II** (Figure 11 ; 0,05 mmol). Après 12 h d'agitation à 40 °C, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante puis du fluorure d'argent (1,2 mmol) et du méthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. Après une heure d'agitation dans le noir, le précipité formé est filtré sur Célite® puis le composé **22** est isolé avec un rendement de 64% après purification.



[Ru]-**II**

Figure 11.

III.2.e Donner la structure du composé **38**.

III.2.f Proposer un mécanisme pour la réaction impliquant le complexe de ruthénium.

III.2.g Préciser le rôle du fluorure d'argent et justifier l'agitation dans le noir.

IMPRIMERIE NATIONALE – 12 0193 – D'après documents fournis