



Année scolaire  
2014/2015

Classe de PCSI 7  
option PC

# Devoir surveillé de chimie n°7

Durée de l'épreuve : 3 heures

Ce devoir est composé de deux parties indépendantes : « Étude d'une synthèse de la (+)-bakkenolide A » et « L'ozone ».

Chaque partie sera notée sur 10 points. Il est donc fortement conseillé de consacrer environ 1h30 à chaque partie.

**Les deux parties seront obligatoirement rédigées sur des copies séparées.**

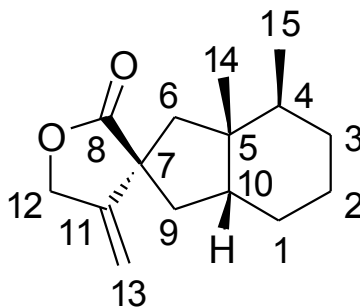
Usage des calculatrices : autorisé, mais inutile pour cette partie

## Étude d'une synthèse de la (+)-bakkenolide A

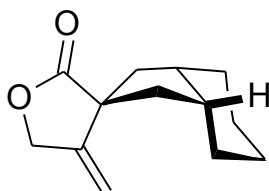
Isolée pour la première fois en 1968 de la rhubarbe des tourbières (*Petasites japonicus*), la (+)-bakkenolide A, est une substance qui possède des propriétés antitumorales et insecticides. Dans cette partie, on se propose d'étudier une partie de la synthèse totale de cette molécule (Carneiro et al., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2877-2882).

### Structure de la molécule de (+)-bakkenolide A

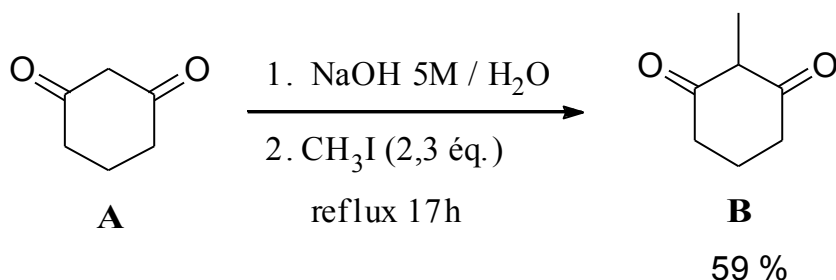
La formule de la (+)-bakkenolide A est la suivante :



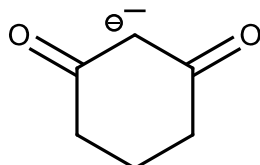
- 1) Que signifie le symbole (+) dans (+)-bakkenolide A ? Quels sont les atomes de carbone asymétriques dans la molécule de (+)-bakkenolide A ? Combien peut-on avoir au maximum de stéréo-isomères de configuration ?
- 2) Déterminer, en le justifiant, le descripteur stéréochimique *R* ou *S* des atomes de carbone 5 et 7 de la molécule de (+)-bakkenolide A.
- 3) Recopier la structure ci-dessous et la compléter en dessinant les deux groupes méthyle manquants. Ces groupements méthyle sont-ils en position axiale ou équatoriale ? sont-ils en *cis* ou en *trans* ?



La molécule de départ de la synthèse est la cyclohexane-1,3-dione **A** qui est ajoutée à une solution aqueuse concentrée d'hydroxyde de sodium, on ajoute ensuite 2,3 équivalents d'iodométhane à cette solution, ce qui signifie qu'on introduit dans le milieu réactionnel  $n(\text{CH}_3\text{I}) = 2,3 n_{\text{initial}}(\text{A})$ .

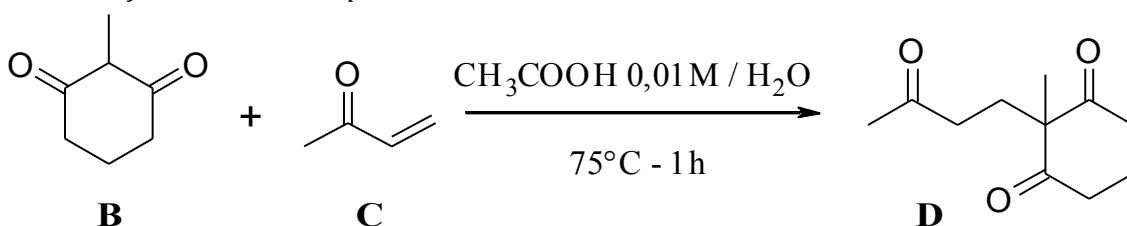


La soude déprotonne l'espèce **A** pour donner l'anion  $\text{A}^-$  suivant :

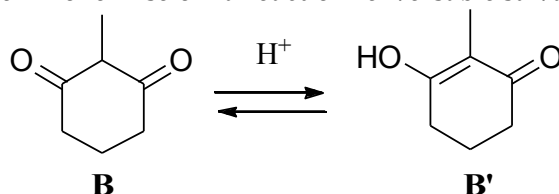


- 4) Expliquer la remarquable stabilité de  $\text{A}^-$ . Le mécanisme le plus plausible pour l'étape 2 est-il de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  ou  $\text{S}_{\text{N}}1$ ? Justifier et l'écrire.
- 5) Quel autre produit  $\text{B}_1$ , de formule brute  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ , peut-il se former lors de cette réaction ? Pourquoi ajoute-t-on alors un excès d'iodométhane par rapport à la dione **A** ? Pourquoi le produit **B** est-il majoritaire ?

Le composé **B** est ensuite mis en milieu acide en présence de but-3-èn-2-one (ou méthylvinylcétone) **C** : on observe la formation du composé **D** :



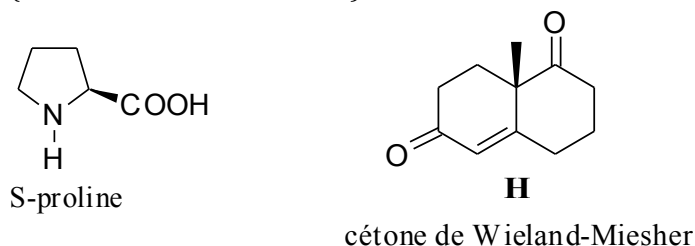
Dans les conditions de cette réaction, en milieu acide, la dione **B** s'isomérise rapidement pour donner la 3-hydroxy-2-méthylcyclohex-2-èn-1-one **B'** selon la réaction réversible suivante:



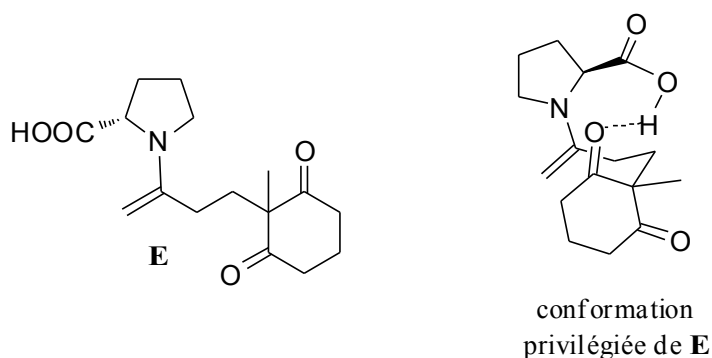
À l'équilibre chimique entre **B** et **B'**, le produit **B'** est majoritaire dans l'eau ( $K_1^\circ(298\text{K})=20$ ) et minoritaire dans le dichlorométhane ( $K_2^\circ(298\text{K})=0,5$ ).

- 6) Proposer une explication à cette observation.

Le composé **D** est mis à réagir dans du DMSO anhydre en présence de *S*-proline en quantité catalytique. On obtient le composé **H** (cétone de Wieland-Miesher) avec un rendement de 57%.

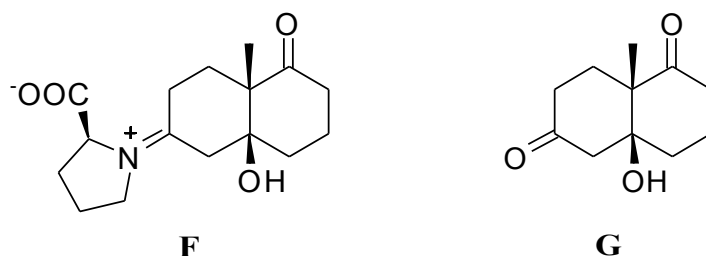


Pour expliquer la formation préférentielle de **H**, des études ont montré que la *S*-proline et le composé **D** réagissent pour former le composé **E** dont la formule et la conformation privilégiée sont données ci-dessous :



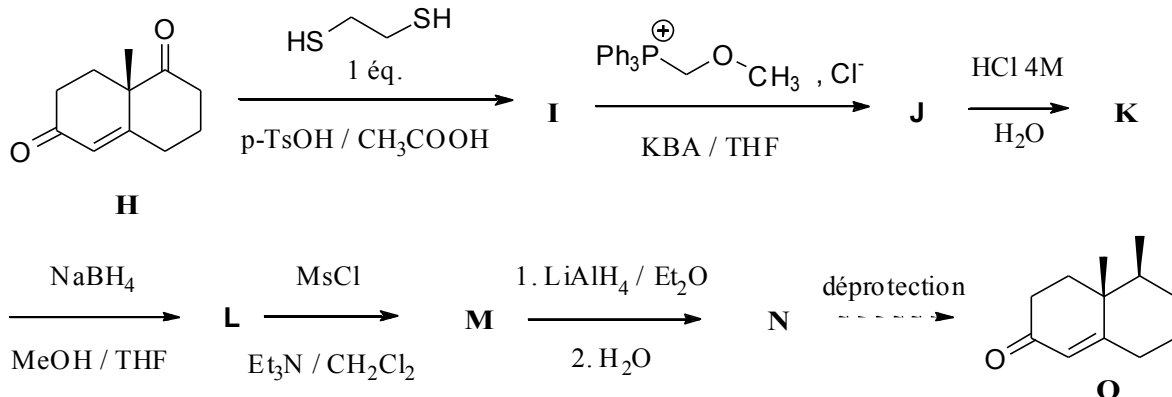
- 7) Que représente le trait pointillé dans la conformation privilégiée de **E** ? Quel est l'ordre de grandeur de l'énergie de ce type d'interaction ?

Lorsque le composé **E** est dans sa conformation privilégiée, il peut réagir de manière intramoléculaire pour donner le composé zwitterionique **F**, représenté ci-dessous. Ensuite, **F** se décompose pour donner **G**, représenté ci-dessous, et de la *S*-proline. Enfin, **G** subit une déshydratation intramoléculaire pour donner quantitativement **H**.

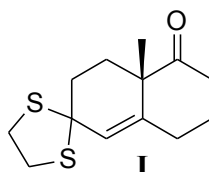


- 8) Montrer que dans la molécule **E**, l'atome d'azote est conjugué avec le doublet pi de la fonction alcène.
- 9) En déduire un mécanisme pour expliquer la formation de **F**.
- 10) **G** se déshydrate facilement en milieu acide. Écrire les deux alcènes que l'on pourrait a priori envisager. Quel alcène obtient-on majoritairement (nommé **H**) ? Justifier.
- 11) Écrire le mécanisme réactionnel du passage de **G** à **H**.
- 12) Donner la formule semi-développée du **stéréo-isomère** minoritaire **H'** formé à partir de **D** en même temps que **H**. Quelle relation d'isomérisation existe-t-il entre **H** et **H'** ? Comment peut-on qualifier cette réaction en terme de sélectivité ? Qu'aurait-on obtenu si on avait utilisé comme catalyseur l'énantiomère de la proline ?
- 13) Le spectre infra-rouge de **H** présente deux bandes d'absorption fortes à  $1670\text{ cm}^{-1}$  et à  $1740\text{ cm}^{-1}$ . À quelles liaisons peut-on attribuer ces bandes d'absorption ? Comment expliquer la différence observée entre les valeurs de ces deux nombres d'onde ?

La suite de la synthèse est la suivante :

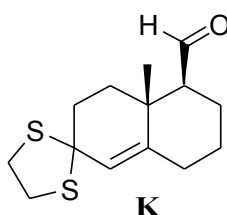


Un mélange équimolaire d'éthane-1,2-dithiol et de **H** en solution dans l'acide acétique est mis à réagir en présence d'acide paratoluènesulfonique. On obtient le composé **I**, représenté ci-dessous, avec un rendement de 99%. On précise que la formation du dithiocétal cyclique **I** est analogue à la réaction entre **H** et l'éthane-1,2-diol.



- 14) Donner la formule semi-développée de l'acide paratoluènesulfonique et préciser son rôle dans la formation de **I**.
- 15) On protège ici un seul des deux groupements carbonyle : comment qualifier cette réaction en terme de sélectivité ?

Ensuite, **I** réagit avec du chlorure de (méthoxyméthyl)(triphényl)phosphonium en présence de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (noté KBA). Puis, dans l'acide chlorhydrique à 4 mol L<sup>-1</sup>, **J** donne le composé **K** dont la formule est :

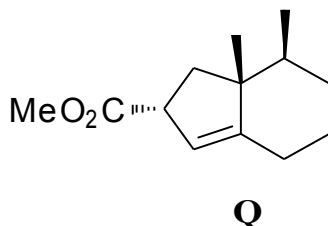


- 16) Donner la structure du composé **L**, et écrire un mécanisme pour le passage de **K** à **L**.
- 17) Quel réactif désigne-t-on par MsCl ? Donner la structure du composé **M**. Quel est l'intérêt de cette étape ? En déduire la structure du composé **N**, sachant que LiAlH<sub>4</sub> se comporte comme un excellent donneur d'hydrure nucléophile H<sup>-</sup>.

Le passage de **N** à **O**, qui correspond à la déprotection du groupement carbonyle, n'est pas étudié.

- 18) Quel problème aurait-on rencontré si l'on avait fait la protection du groupement carbonyle de **H** avec de l'éthane-1,2-diol, les autres étapes étant identiques ?

L'énone cyclique **O** subit ensuite une contraction de cycle en une étape, non étudiée ici, pour donner le composé **Q**.



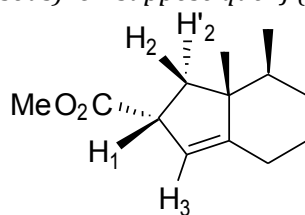
On enregistre le spectre RMN du proton <sup>1</sup>H du composé **Q** dans CDCl<sub>3</sub> (fréquence de l'appareil 300 MHz). On relève, entre autres, les signaux suivants :

δ / ppm	multiplicité	intégration	Constantes de couplage / Hz
0,85	doublet	3H	<sup>3</sup> J = 6,6
0,91	singulet	3H	-
1,87	doublet de doublet	1H	<sup>2</sup> J = 12,8 et <sup>3</sup> J = 9,0
2,04	doublet de doublet	1H	<sup>2</sup> J = 12,8 et <sup>3</sup> J = 8,1
3,69	singulet	3H	-

Remarque : une constante de couplage <sup>2</sup>J désigne un couplage entre protons géminés, c'est-à-dire portés par le même atome de carbone (ils sont situés à deux liaisons covalentes de distance l'un de l'autre). Les couplages <sup>3</sup>J sont les couplages habituels (atomes H sur deux atomes de carbone voisins, donc H distants de 3 liaisons covalentes l'un de l'autre).

19) Attribuer les signaux aux atomes d'hydrogène correspondants, en justifiant la multiplicité (voir données de RMN en fin de sujet).

On considère le proton  $H_1$  (figure ci-dessous). On suppose que  ${}^3J(H_1 - H_2) = {}^3J(H_1 - H'_2) > {}^3J(H_1 - H_3)$



20) Quelle est l'allure du signal attendu pour ce proton ?

La suite de la synthèse, non précisée ici, conduit ensuite à la (+)-bakkenolide A en 8 étapes.

---

**Données : Déplacements chimiques des protons :**

Type de proton	$\delta$ (en ppm)
Alkyle R-CH <sub>3</sub>	0,8 - 1,0
Alkyle R-CH <sub>2</sub> -C-C=C	1,8-2,1
Ester R-COOCH <sub>3</sub>	3,7