

PCSI 2019/2020

option PC

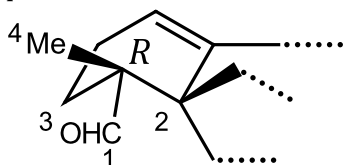
Corrigé du Devoir de chimie n°7

Synthèse de l'atropurpurane

1) Les atomes asymétriques sont les atomes tétraédriques liés à quatre groupes différents :

$C_4 ; C_5 ; C_8 ; C_9 ; C_{12} ; C_{14} ; C_{15}$

On reproduit la partie de la molécule concernée en écrivant les priorités des groupes autour de l'atome asymétrique :



On en déduit :

Le stéréodescripteur est *R*.

A) Étude préliminaire

2) **2a** et **2b** diffèrent par la configuration absolue de l'atome asymétrique supérieur : ce sont donc des **stéréo-isomères de configuration**.

L'atome asymétrique inférieur a la même configuration absolue dans **2a** et **2b**, donc ces deux molécules **ne sont pas énantiomères**.

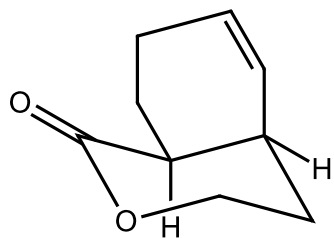
Par conséquent :

2a et **2b** sont diastéréo-isomères.

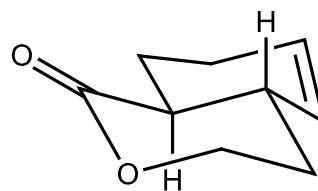
3) La réaction produit un diastéréo-isomère en quantité supérieure à l'autre dans le rapport 92:8. On dit que

la réaction est diastéréosélective à 92% pour **2a**.

4)

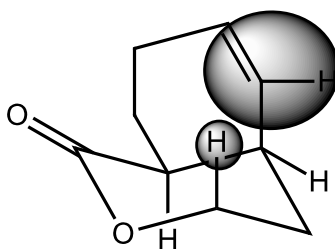


2a



2b

Dans la molécule **2a**, l'une des branches est en position axiale. Cette dernière se trouve alors en situation de répulsion stérique avec l'atome d'hydrogène axial voisin, comme on le montre sur le schéma :



2a

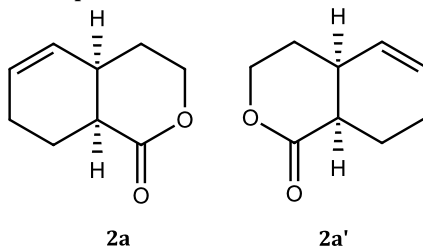
Pour **2b** en revanche, les deux branches du cyclohexène sont en position équatoriale. On ne retrouve donc pas de telle répulsion stérique :

La molécule **2b** est la plus stable.

5) Sous contrôle thermodynamique, on obtient toujours majoritairement le produit le plus stable. Or ici, on obtient 92% de **2a**, qui est le produit le moins stable. S'il est majoritaire, c'est donc nécessairement qu'il s'est formé plus vite et que la réaction a eu lieu dans des conditions de

contrôle cinétique.

6) Le composé **2a** comporte deux atomes asymétriques différemment substitués. Ce n'est donc pas un composé méso. Il est donc chiral. On peut dessiner son énantiomère **2a'** :



2a

2a'

2a et **2a'** étant énantiomères, ils ont exactement la même stabilité. Comme ils sont issus de la cyclisation de la molécule **1**, qui est achirale, les deux profils énergétiques menant à **2a** et **2a'** sont strictement identiques. Ainsi, on forme nécessairement des quantités égales de ces deux énantiomères, c'est-à-dire un mélange racémique.

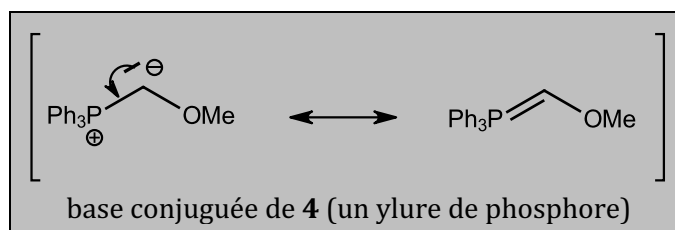
Le composé **2a** obtenu n'est pas énantiomériquement pur. Il est formé en mélange racémique avec son énantiomère **2a'**.

B) Synthèse du cœur pentacyclique

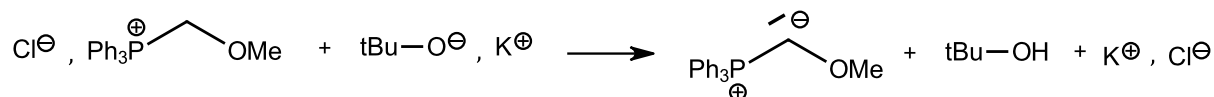
7) L'ion tertibutanolate est un alcoolate, c'est donc une **base forte** ($pK_a(\text{tBuOH}/\text{tBuO}^-) \approx 19$).

De plus, étant particulièrement encombré, c'est un **mauvais nucléophile**. On l'utilise donc lorsqu'on a besoin de déprotonner une position et que des réactions de substitutions nucléophiles ou d'additions nucléophiles pourraient être concurrentes.

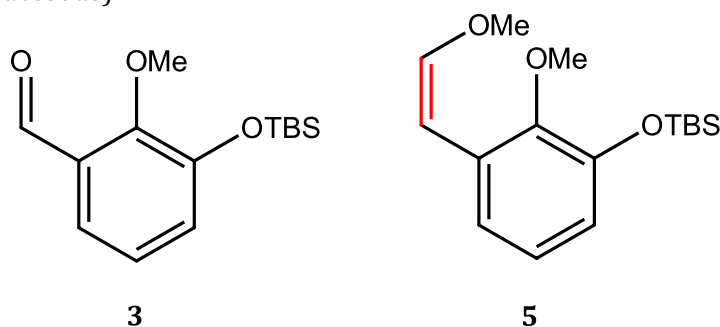
8) Les atomes d'hydrogène du groupe CH_2 entre le phosphore et l'oxygène sont les plus acides du composé **4**. Ils subissent en effet l'effet inductif attracteur du phosphore et de l'oxygène, et, surtout, la base conjuguée est stabilisée par mésomérie :



La réaction entre **4** et tBuOK s'écrit donc :



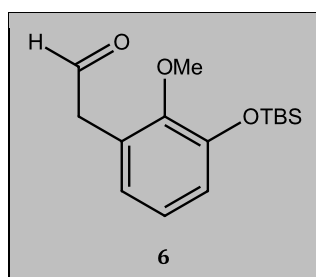
9) En examinant la structure de **5**, par comparaison avec **3**, on voit qu'une nouvelle liaison $\text{C}=\text{C}$ a été créée (en rouge ci-dessous) :



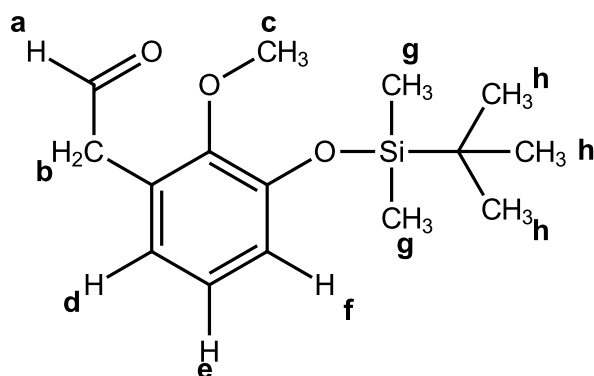
La création de liaisons carbone-carbone est essentielle en synthèse organique.

La réaction de Wittig sert à construire une liaison $\text{C}=\text{C}$ à un endroit bien spécifique d'une molécule.

10) On indique que le groupe R contient deux atomes de carbone et que la fonction éther méthylique ($\text{C}-\text{OMe}$) de **5** a été clivée. De plus, le spectre RMN montre un pic à 9,7 ppm, caractéristique d'un proton de la fonction **aldéhyde** (la table indique un déplacement chimique entre 9,4 et 10,5 ppm pour ce type de protons). La structure de **6** est donc :



Ceci est confirmé par le spectre RMN fourni, dont on peut attribuer tous les signaux :



On remarque tout d'abord que les signaux d'intégrations les plus élevées ont également les déplacements chimiques les plus faibles.

Il ne peut s'agir que des 9 protons H_h (intégration 9,8) et des 6 protons H_g (intégration 6,2) proches de l'atome de silicium, qui a un effet blindant, étant moins électronégatif que le carbone.

Ces signaux permettent de déduire que l'intégration correspondant à un proton est d'environ 1.

On peut alors attribuer les signaux dans les encadrés :

Signal à 9,707 ppm, d'intégration 0,94 : correspond à l'atome H_a . On reconnaît en effet le déplacement chimique caractéristique du proton de l'aldéhyde (9,4-10,5 ppm selon la table).

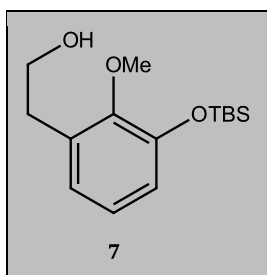
On s'attendrait à un signal triplet par couplage avec les protons H_b , mais dans le cas des aldéhydes, la constante de couplage est généralement faible et difficile à observer.

Signaux entre 6,756 et 6,966 ppm : trois signaux d'intégration voisine de 1, un triplet et deux doublets, de constantes de couplages très proches. Le déplacement chimique est caractéristique de protons sur un cycle aromatique (6,5-8,9 ppm selon la table). On peut les attribuer aux **protons H_d , H_e et H_f** . H_d et H_f couplent chacun avec H_e , ils correspondent donc chacun à un doublet. Le proton H_e couple avec H_d et H_f , ce qui donnerait un doublet de doublet, mais qui apparaît comme un triplet car les constantes de couplage avec H_d et H_f sont quasiment les mêmes.

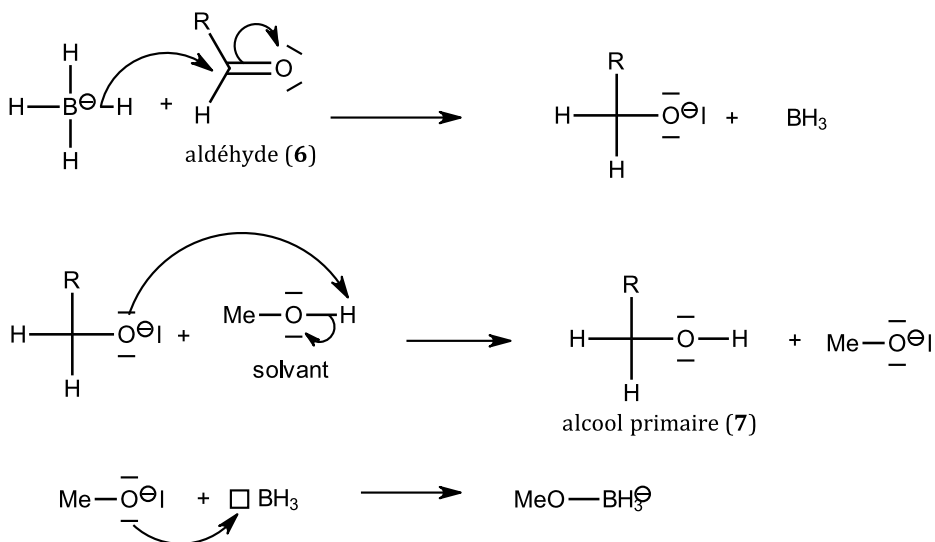
Signal à 3,794 ppm, d'intégration 3,29 : correspond aux trois **protons H_c** , sans couplage d'où le signal singulet, de déplacement chimique compatible avec la table (3,2-4,3 ppm pour CH_n-O).

Signal à 3,659 ppm, d'intégration 2,09 : correspond aux deux **protons H_b** . Le déplacement chimique est dû aux effets combinés de la fonction aldéhyde et du groupe aromatique voisins (entre 2 et 3 ppm pour chacun selon la table... mais les effets s'ajoutent). Le signal devrait être un doublet par couplage avec H_a , mais ce couplage n'est pas observé, ce qui est cohérent avec ce qu'on avait signalé pour H_a .

11) $NaBH_4$ dans l'éthanol ou le méthanol est un réactif utilisé pour **réduire les groupes carbonyle en alcools**. Ici, la fonction aldéhyde de 6 est donc réduite en alcool primaire :



Le mécanisme de la réaction peut être schématisé en trois étapes (qui sont probablement plus ou moins concertées en réalité) :

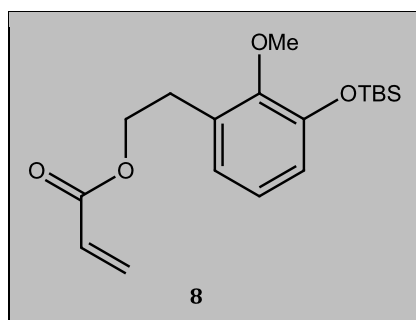


$\text{MeO}-\text{BH}_2^-$ peut alors céder de même ses trois autres hydrures et on obtient $(\text{MeO})_4\text{B}^-$

12) Lors du passage de **7** à **9**, on observe que le groupe silylé OTBS a été remplacé par un groupe OH. Ceci a nécessairement été réalisé lors du passage de **8** à **9**, puisque l'énoncé signale que cette réaction est une désilylation, et qu'on se rappelle en outre le rôle des éthers silylés en tant que groupes protecteurs du groupe hydroxyle, avec déprotection par les ions fluorure.

Le passage de **7** à **8** correspond donc à l'estérification de la fonction alcool primaire de **7** par incorporation de la chaîne carbonée du chlorure d'acryloyle.

La structure de **8** est donc :



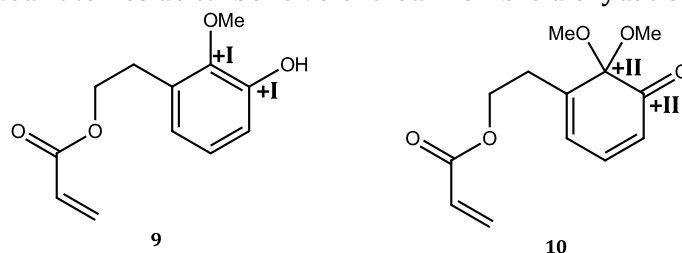
13) Le groupe OTBS est un éther silylé, qui est un **groupe protecteur** du groupe hydroxyle.

En l'absence de cette protection, **3** comporterait la fonction phénol, qui serait déprotonnée quantitativement par tBuOK dans la première étape...

De plus, l'estérification avec le chlorure d'acryloyle se produirait aussi sur ce groupe hydroxyle, ce qui n'est pas souhaité.

L'étape de déprotection ne peut donc avoir lieu qu'en toute fin de séquence, c'est le rôle de la dernière étape.

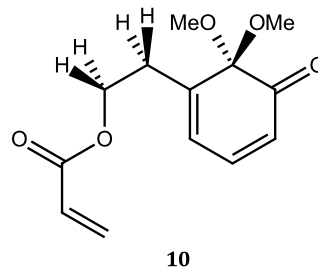
14) On constate que deux atomes de carbone voient leur nombre d'oxydation augmenter :



Le passage de **9** à **10** est une oxydation.

Remarque : Le nombre d'oxydation +I de l'iode dans le réactif PIDA, particulièrement élevé pour un halogène, mettrait sur la voie du caractère oxydant de ce réactif.

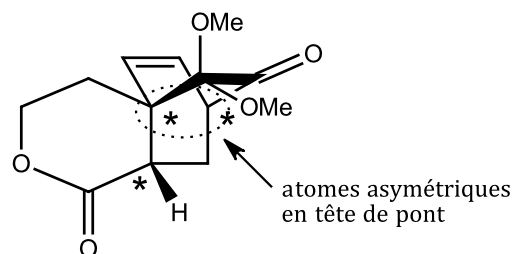
15) Le plan de la feuille est un **plan de symétrie** pour **10** :



Par conséquent :

10 est achiral.

16) **11** possède trois atomes asymétriques :



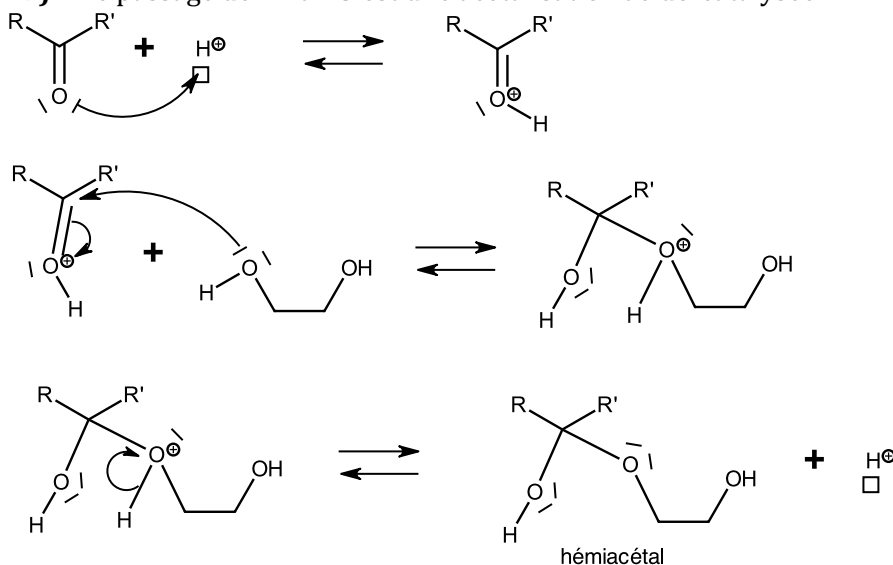
Les deux atomes asymétriques situés en « tête de pont » ont leurs configurations absolues liées, c'est-à-dire qu'on ne peut en permuter une sans permuter l'autre. Ils se comportent donc comme une source d'asymétrie unique.

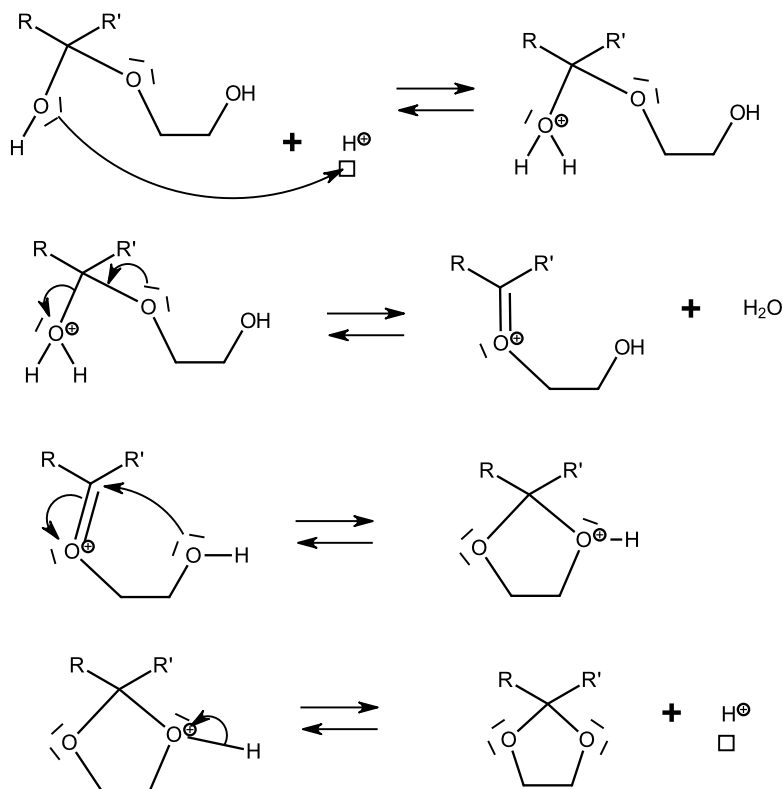
En outre, aucun composé méso n'est possible étant donnée la dissymétrie de la molécule.

Il y a donc exactement $2^2 = 4$ stéréo-isomères de configuration de cette molécule, **11** étant l'une d'entre elles.

11 a trois stéréo-isomères susceptibles de se former :
 - son énantiomère, qui se formera en même quantité que lui ;
 - deux diastéréo-isomères, énantiomères entre eux.

17) Le passage de **12** à **13** est une acétalisation acido-catalysée :





Il s'est formé un acétal cyclique (dioxolane).

18) Par analogie avec le groupe TBS de la figure 3, on sait que le silicium se lie avec l'oxygène des groupes OH (cette propriété est souvent utilisée pour protéger les groupes OH en éthers silylés, comme on l'a vu précédemment). L'oxygène substitue le chlore porté par le silicium, ce qui conduit au bilan :

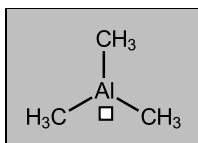


Cette réaction présente l'avantage de **libérer in situ des ions H⁺**, nécessaires pour **catalyser la réaction d'acétalisation** souhaitée (cf. mécanisme à la question précédente).

Notons que l'éthylène glycol a été introduit en très large excès (10 équivalents contre 6 pour TMSCl). Il en restera donc largement assez pour réaliser le dioxolane.

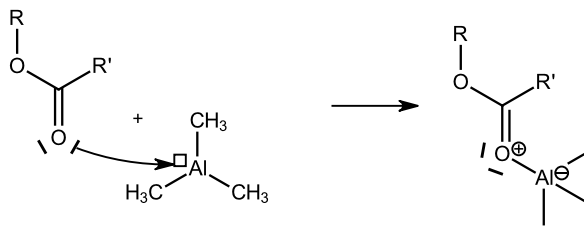
Ce procédé est sans doute plus adapté ici que l'APTS dans un montage de Dean-Stark, peut-être pour ne pas endommager d'autres parties de la molécule (alcène, ester)...

19) La structure de Lewis de AlMe₃ montre que c'est une entité lacunaire. C'est donc un acide de Lewis :

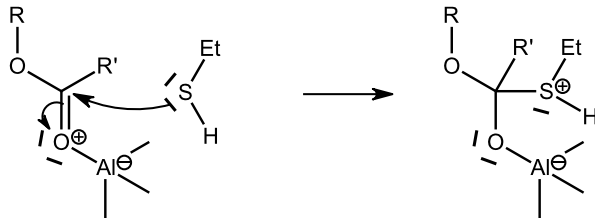


20) On trouve les étapes demandées en raisonnant par stricte analogie avec le début du mécanisme de l'acétalisation !

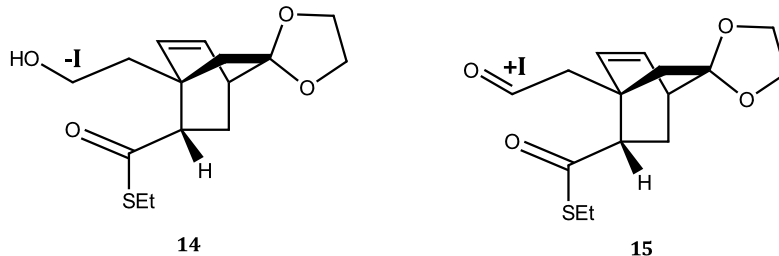
AlCl₃ étant un acide de Lewis, il joue le même rôle que le proton pour réaliser l'**activation électrophile** de la liaison double C=O :



L'éthanethiol, qui est un nucléophile très similaire à un alcool (le soufre est situé sous l'oxygène dans la classification) peut alors réaliser **l'addition nucléophile** sur le groupe C=O :



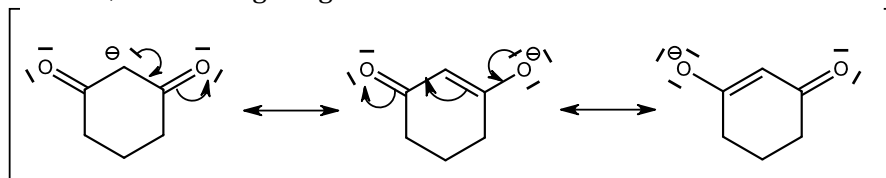
21) Le passage de la fonction alcool primaire à la fonction aldéhyde est une oxydation, comme le montre l'augmentation du nombre d'oxydation de l'atome de carbone fonctionnel :



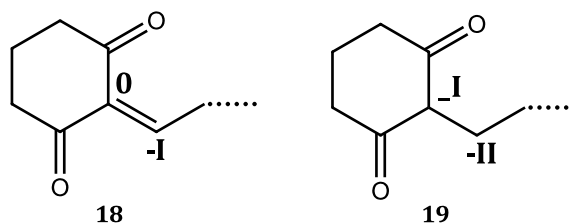
On ne doit pas utiliser de solution aqueuse acide de permanganate de potassium pour réaliser cette oxydation, car **cela conduirait à la suroxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique**.

Le DMP est un oxydant spécifique, permettant de limiter l'oxydation des alcools primaires au stade de l'aldéhyde.

22) Les atomes d'hydrogène les plus acides de la cyclohexane-1,2-dione sont ceux du groupe CH₂ situé entre les deux groupes carbonyle. En effet, un carbanion qui se forme à cet endroit est fortement stabilisé par mésomérie, car la charge négative est délocalisée sur les deux atomes d'oxygène voisins :



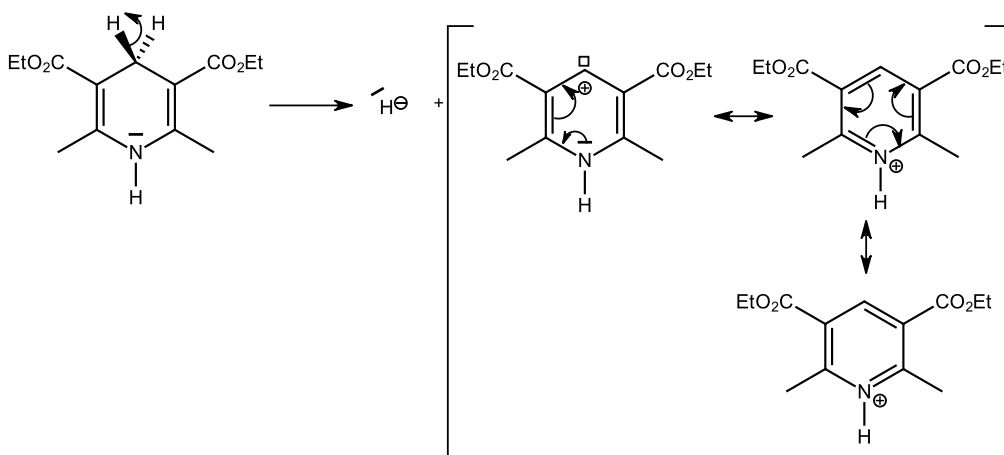
23) On détermine les nombres d'oxydation des deux atomes de carbone modifiés :



On constate que les deux n.o. baissent d'une unité :

Le passage de **18** à **19** est donc une réduction.

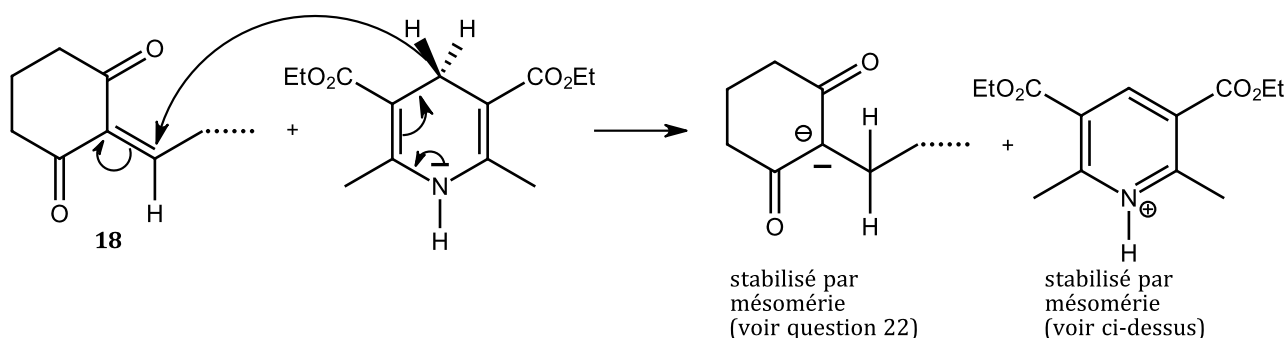
24) Si l'ester de Hantzsch donne l'un des hydrures situés sur l'atome de carbone supérieur, on obtient un cation très stable, comme en témoignent les formules mésomères ci-dessous. Le doublet non liant de l'azote est conjugué avec les deux doublets pi, ce qui donne un cation **aromatique** (trois doublets conjugués dans un cycle plan, tout comme le benzène) :



L'ester de Hantzsch est un bon donneur d'hydrure.

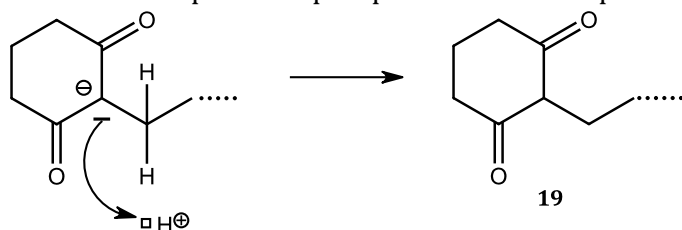
On sait que la réaction consiste en la réduction de la liaison double C=C de **18**. L'ester de Hantzsch doit donc donner un hydrure sur l'un des deux atomes de carbone de cette liaison. Or on a vu à la question 22 que la position située entre les deux groupes carbonyle était favorable à l'apparition d'un carbanion, stabilisé par mésomérie avec les deux groupes carbonyle.

La première étape du mécanisme est donc :



La deuxième étape est donc une reprotonation du carbanion pour conduire à **19**.

Le donneur de proton le plus probable ici est la proline, qui comporte la fonction acide carboxylique.

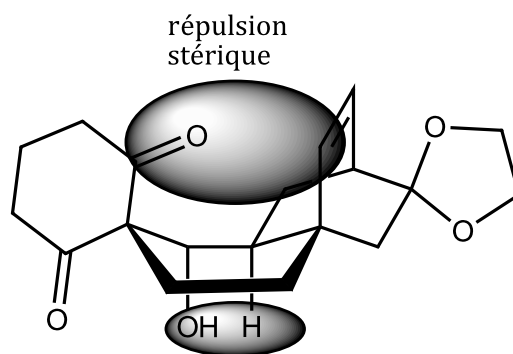


25) Dans la conformation chaise, les atomes C9 et C10 sont beaucoup trop éloignés pour pouvoir se lier. La conformation bateau les rapproche suffisamment.

La cyclisation C9-C10 ne peut se produire que lorsque le cycle E est en conformation bateau.

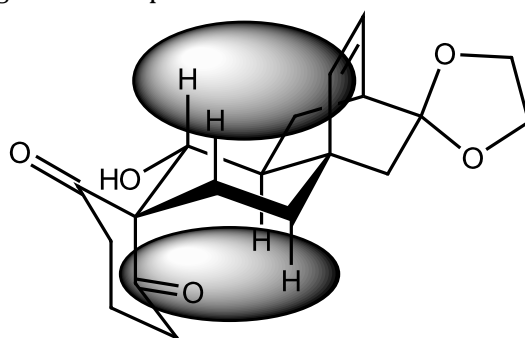
26) On rappelle tout d'abord que, fondamentalement, la conformation bateau du cyclohexane est très nettement moins stable que la conformation chaise. Ceci est dû à deux raisons principalement :

- le fait que des liaisons C-C du cycle se trouvent en conformation éclipsée. Cet effet est d'autant plus important ici qu'il entraîne **l'éclipse entre le groupe hydroxyle et l'atome d'hydrogène voisin**, d'où une répulsion stérique particulière ;
- la répulsion stérique entre les atomes situés à la « poupe » et à la « proue » du bateau, ici les atomes C9 et C10. Cet effet semble particulièrement important ici, notamment car l'atome C10 porte un oxygène pointant vers l'atome C9 :



La conformation bateau semble donc ici particulièrement instable.

Mais ceci doit être nuancé par le fait que la conformation chaise possède également des interactions défavorables. Elle comporte en effet deux groupes en position axiale, en situation de répulsion stérique avec les deux atomes d'hydrogène axiaux proches :



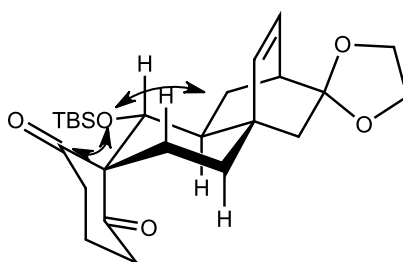
Toutefois, ces deux groupes axiaux n'étant pas exceptionnellement volumineux et étant donné les facteurs très défavorables à la conformation bateau, on devrait pouvoir conclure malgré tout :

La conformation la plus stable du cycle E est la conformation chaise.

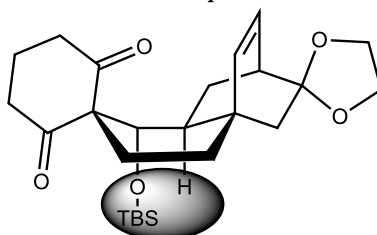
27) Aspect thermodynamique :

À première vue, le fait de remplacer le groupe OH par le groupe protecteur OTBS renforce la **répulsion stérique** de cette position. Ceci a a priori des effets défavorables sur les **deux** conformations de **21** :

- la conformation chaise, en raison des interactions « gauche » avec les deux groupes équatoriaux contigus :



- la conformation bateau, à cause de l'effet d'éclipse renforcé :

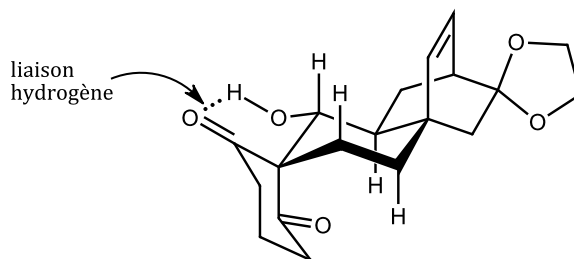


Un autre effet pourrait aussi avoir une influence notable : l'établissement de **liaisons hydrogène intramoléculaires**.

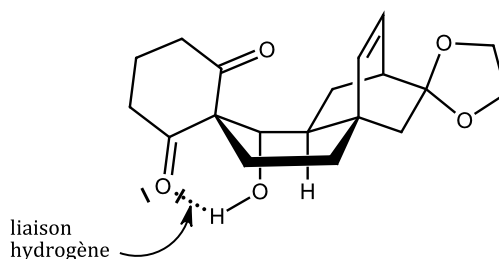
Dans **20**, en effet, on constate que le groupe OH, protogène, est situé à bonne distance d'un groupe

carbonyle pour qu'une liaison hydrogène puisse s'établir :

- dans la conformation chaise :



- dans la conformation bateau :



Le fait de substituer OH par OTBS fait disparaître ces possibilités de liaisons hydrogène dans les deux conformations de l'intermédiaire **21**.

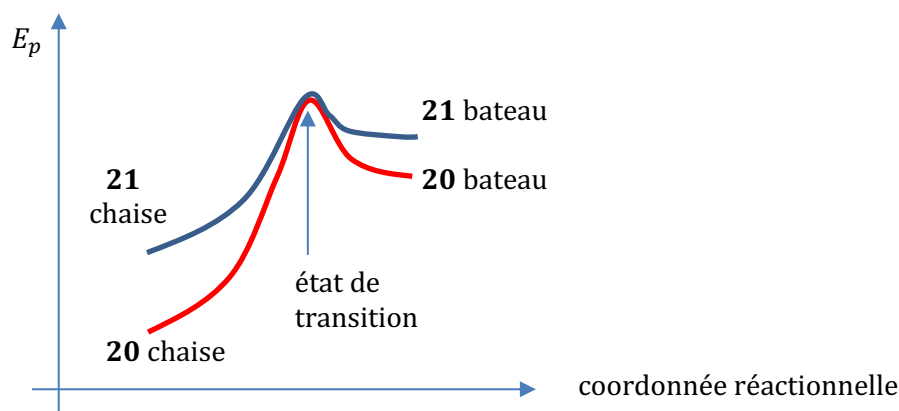
En conclusion, l'encombrement stérique du groupe TBS, ainsi que la suppression de la possibilité de liaisons hydrogène intramoléculaires qu'il implique, permet de penser que les conformations chaise et bateau de **21** sont donc toutes les deux moins stables que les conformations équivalentes de **20**. Cependant, il est difficile de *prévoir* si ces effets seront plus importants sur la conformation chaise ou sur la conformation bateau et donc quelle conséquence cela aura sur l'équilibre chaise \rightleftharpoons bateau entre ces deux molécules.

Aspect cinétique

En observant les schémas ci-dessus de la molécule **20**, on constate que la liaison hydrogène du groupe hydroxyle **ne se fait pas avec le même groupe carbonyle** dans la conformation chaise et dans la conformation bateau. Ainsi, lors du déroulement de l'interconversion, **la molécule doit provisoirement rompre cette liaison hydrogène, pour la reconstituer ensuite avec l'autre groupe carbonyle**.

Dans **21**, il n'y a pas cette liaison hydrogène à rompre. L'interconversion est donc plus facile.

Les profils énergétiques des interconversions chaise \rightleftharpoons bateau de **20** et de **21** pourraient donc se présenter ainsi, traduisant la stabilisation des conformations chaise et bateau de **20** par liaison hydrogène, qui ne se produit pas pour **21** :



En conclusion, la barrière d'activation du passage chaise \rightleftharpoons bateau est plus élevée pour **20** que pour **21**. Le remplacement de OH par OTBS pourrait donc avoir pour but de faciliter, d'accélérer le passage du cycle E dans sa conformation bateau, ce qui permet par la suite à la cyclisation C9-C10 d'avoir lieu.

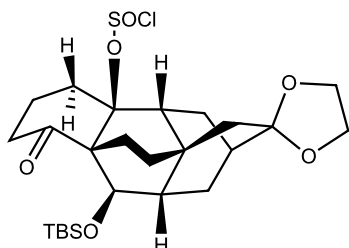
C) Synthèse de l'atropurpurane

28) Le chlorure de mésyle ou de tosyle transforme un groupe hydroxyle en un bon groupe partant, ce qui est également le cas du chlorure de thionyle SOCl_2 ici. En observant, plus loin, la structure de **26**, on voit qu'en effet, le groupe OH n'est plus présent, et qu'il s'est formé une liaison double C=C à cet endroit. De plus, la comparaison des formules brutes de **23** et **24** montrent que deux atomes H et un atome O ont été perdus, soit formellement une molécule H_2O .

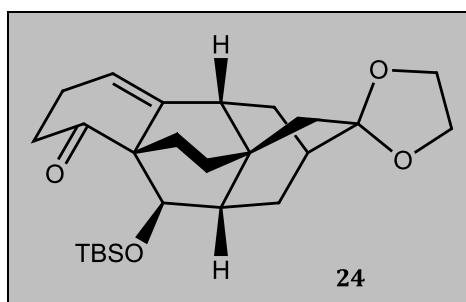
La réaction passant de **23** à **24** est donc une réaction de

déshydratation intramoléculaire.

Le composé **23** est tout d'abord transformé en l'intermédiaire réactionnel suivant :



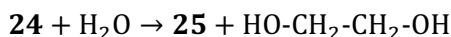
La pyridine peut alors récupérer le proton situé en anti du nucléofuge, selon un mécanisme proche du mécanisme E2 et conduire au produit **24** :



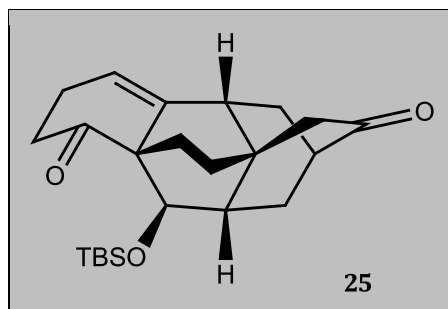
29) On constate en comparant les formules brutes que deux atomes de carbone et un atome d'oxygène sont perdus lors du passage de **24** à **25**. Comme le squelette carboné de la molécule n'est pas modifié (cf. formule de **26**), et qu'on est dans des conditions d'hydrolyse acide (le solvant contient de l'eau, l'APTS est un catalyseur acide), on en déduit qu'il se produit une

hydrolyse de l'acétal.

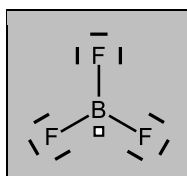
Cette réaction est la classique hydrolyse du dioxolane avec départ d'éthanediol :



La structure de **25** est :



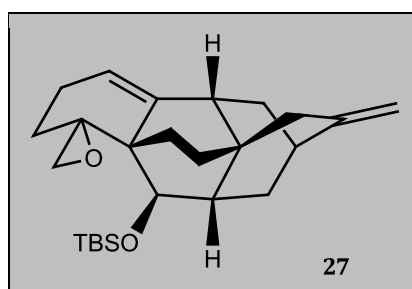
30) Structure de Lewis de BF_3 :



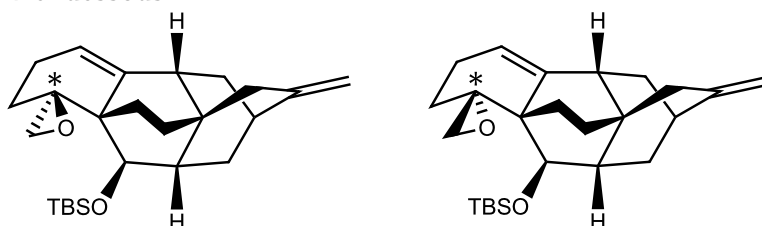
Le bore est lacunaire et lié à trois atomes beaucoup plus électronégatifs que lui. C'est donc un centre très déficitaire en électrons :

BF_3 est un acide de Lewis.

31) La figure 11 montre que le réactif $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ produit la fonction aldéhyde par transformation d'un époxyde, où l'oxygène était en pont entre l'atome de carbone de l'aldéhyde et l'atome de carbone contigu. On en déduit la structure de **27** :



Le passage de **26** à **27** a donc consisté à greffer un atome de carbone sur celui de la fonction cétone de **26** et à former la fonction époxyde. Cette étape crée un nouvel atome asymétrique, que l'on peut a priori obtenir dans l'une ou l'autre de ses configurations absolues. Il pourrait donc se former les **deux** stéréo-isomères de **27** ci-dessous :



Ces deux molécules diffèrent par la configuration absolue de l'atome marqué d'un astérisque, ce sont donc des stéréo-isomères de configuration, mais tous les autres atomes asymétriques sont identiques, ce ne sont donc pas des énantiomères. Par conséquent :

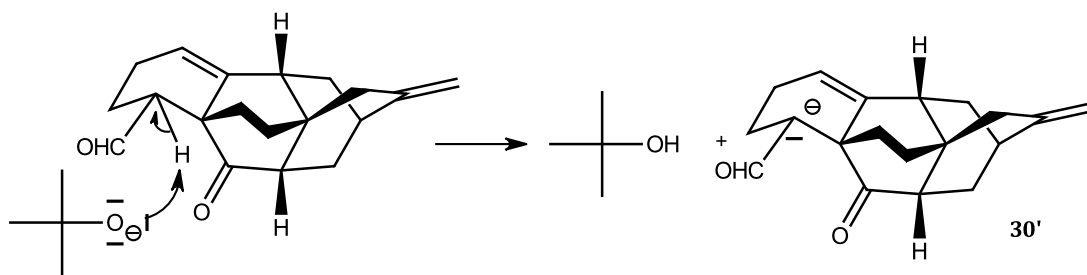
les deux stéréo-isomères de **27** obtenus sont diastéréo-isomères.

32) Le passage de **29** à **30** transforme la fonction alcool secondaire en cétone. Le nombre d'oxydation de l'atome de carbone fonctionnel passe de 0 à +II. Il s'agit donc d'une

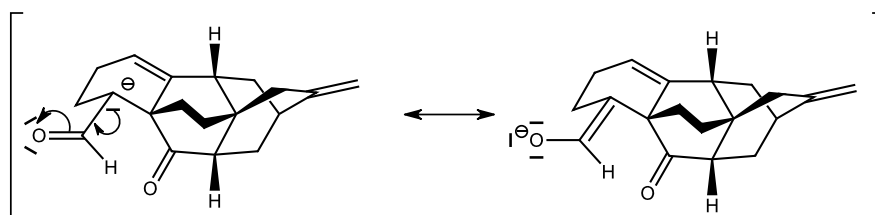
réaction d'oxydation.

En principe, tous les oxydants courants en solution aqueuse peuvent convenir pour oxyder un alcool secondaire, mais ici, on remarque que la molécule possède également une fonction aldéhyde, qui est conservée dans la transformation. Il faut donc utiliser un réactif oxydant spécifique, pour éviter l'oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique. On peut proposer le **periodinane de Dess-Martin (DMP)**, ce réactif ayant déjà été utilisé lors du passage de **14** à **15** (question 21).

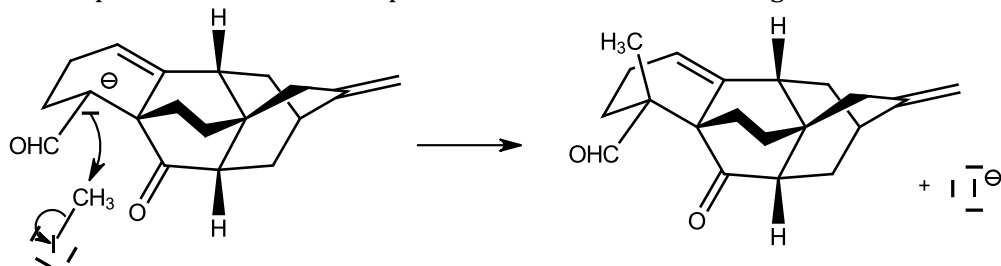
33) Comme indiqué, l'ion tertibutanolate arrache le proton en alpha de l'aldéhyde, ce qui s'écrit :



La relative stabilité de **30'** s'interprète par le fait que la charge négative est délocalisée, par conjugaison du doublet non liant avec le doublet pi du groupe carbonyle. **30'** est stabilisée par mésomérie :

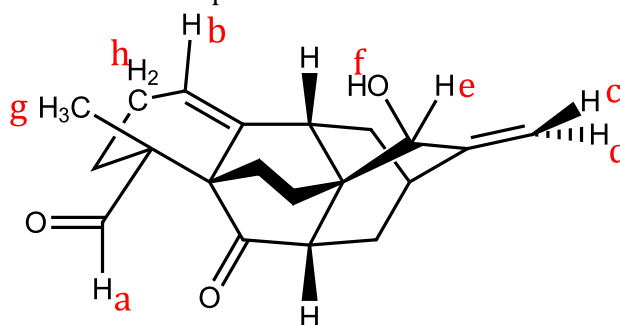


34) D'après la structure de l'atropurpurane, il se produit une méthylation sur le carbone en alpha de l'aldéhyde. Cet atome est en effet très nucléophile dans **30'**, suite à la déprotonation, et CH_3I est un excellent électrophile, non encombré et possédant le très bon nucléofuge I^- :



Il s'agit du mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$.

35) On désigne par des lettres différents protons isochrones intervenant dans cette question :



Parmi les signaux en gras, on distingue :

- un signal d'intégration 1H, de déplacement chimique particulièrement élevé : **9,66 ppm**. Un tel déplacement chimique ne peut correspondre qu'au proton de la fonction aldéhyde **H_a**. La table indique en effet $9,4 \text{ ppm} < \delta < 10,5 \text{ ppm}$ pour ce type de protons. Le signal est un singulet car il n'y a pas de proton sur le carbone adjacent.

- trois signaux d'intégration 1H, de déplacement chimique compris entre 5,0 et 5,6 ppm ; ces déplacements chimiques ne peuvent correspondre qu'à des protons vinyliques d'après la table ($\text{H} - \text{C}=\text{C}$ entre 4,5 et 8,1 ppm). Or il y a justement trois protons vinyliques dans l'atropurpurane.

Le signal à **5,60 ppm** correspond nécessairement au **proton H_b**, car celui-ci couple avec les deux protons H_h, d'où l'obtention d'un signal triplet. La constante de couplage de 4,0 Hz correspond bien à un couplage 3J dans cette situation (intervalle 4-10 Hz de la table des

constantes de couplages).

Les signaux à **5,05 et 5,15 ppm** correspondent aux **protons H_c et H_d**. Notons que ces déplacements chimiques sont très proches mais pas identiques. Ces deux protons ne sont en effet pas rigoureusement isochrones, puisque leur environnement n'est pas le même (l'atome H_c est plus proche du groupe OH, par exemple). *Remarque : de tels protons sont dits **diastéréotopiques**, puisqu'en substituant l'un ou l'autre, on obtient des diastéréo-isomères.* Ces protons n'étant pas isochrones, ils couplent l'un avec l'autre, ce qui est confirmé par le fait que leurs signaux sont tous deux des doublets, avec la **même constante de couplage** de 2,8 Hz.

Cette constante de couplage correspond bien à un couplage ²J vinylique (0-3,5 Hz d'après la table).

- un signal d'intégration 1H et de déplacement chimique **4,14 ppm** ; d'après la table, on pourrait hésiter entre les protons H_e et H_f, mais il s'agit probablement du **proton H_e**. En effet, il s'agit de protons du type CH_n-O, et la table indique qu'on les trouve entre 3,2 et 4,3 ppm. Or il n'y a pas d'autre signal dans cette zone du spectre qu'on pourrait attribuer à ce proton. Le signal est singulet car le seul proton voisin est celui du groupe OH, mais ce type de protons donne rarement lieu à couplage (en raison d'échanges rapides avec le solvant, par exemple).

- un signal d'intégration 3H, de déplacement chimique **1,03 ppm** ; ce signal ne peut être attribué qu'aux protons de l'unique groupe méthyle (**protons H_g**), seul groupe de trois protons isochrones ; le déplacement chimique est faible car il n'y a pas de source de déblindage sur l'atome de carbone adjacent ; il n'y a pas non plus d'atome H sur cet atome adjacent, d'où le signal singulet observé.