

SESSION 2010

Filière PC (groupe PC)

Épreuve commune aux ENS de Paris, Lyon et Cachan

CHIMIE

Durée : 5 heures

L'usage de calculatrice est interdit

- L'usage de toute calculatrice est interdit.
- Ce sujet comporte deux parties indépendantes.
 - I/* Une partie de chimie générale qui aborde différents aspects de la physico-chimie des polymères (dans les sous-parties 1 à 5).
 - II/* Une partie de chimie organique portant sur la synthèse totale de la sténine (dans les sous-parties 6 à 10).
- La concision et la présentation des réponses seront prises en compte. En particulier, toute réponse non convenablement numérotée ne sera pas corrigée.

Première partie

Modélisation Physico-Chimique des Polymères

Cette partie aborde la physico-chimie des polymères en solution, en suivant l'évolution historique de leurs modélisations. Les différentes parties constituent une progression allant de la vision naïve d'un polymère aux effets de champ moyen, fournissant une thermodynamique réaliste de ces objets. Une dernière partie s'intéresse aux interactions polymère-solvant par mesures osmométriques.

1 Description d'une chaîne de polymère en solution

(1.1) Qu'appelle-t-on une pelote statistique ? En donner une représentation.

On s'intéresse à la mise en solution de ce polymère dans le cas d'une solution diluée. On considère ainsi que la chaîne de polymère est **isolée** dans le solvant.

(1.2) Qu'appelle-t-on un "bon solvant" du polymère ? Quel terme désigne ce qu'on observe concernant la chaîne de polymère ? Donner un exemple de couple polymère/solvant produisant cet effet.

(1.3) *A contrario*, en présence de "mauvais solvant", on dit que la chaîne collapse. Donner un exemple de couple polymère/solvant produisant cet effet.

(1.4) Donner une représentation de la chaîne de polymère en "bon solvant" et en "mauvais solvant".

2 Géométrie d'une chaîne isolée en solution

Depuis les années 1930, l'enjeu des scientifiques est de dégager les lois universelles de comportement d'une chaîne isolée en solution. On considère dorénavant un polymère composé de N motifs de taille a .

2.1 Modèle de Staudinger

Staudinger représente les motifs formant un "bâton".

(2.1.1) Représenter le modèle de Staudinger en supposant également que les motifs sont sphériques de diamètre a . Quel argument peut-on avancer pour justifier cette vision très simplifiée ?

(2.1.2) Donner la longueur L d'une chaîne de polyéthylène (poly-éthène) composée de dix mille et un carbones enchaînés linéairement. On exprimera d'abord a en fonction de la distance carbone-carbone $l_1 \simeq \frac{2\sqrt{3}}{3} \text{Å}$, en supposant que l'angle entre deux liaisons successives soit de 120° et que l'axe du "bâton" passe par le centre des liaisons.

2.2 Modèle de Kuhn

Kuhn propose alors la représentation d'une chaîne comme une succession de N motifs

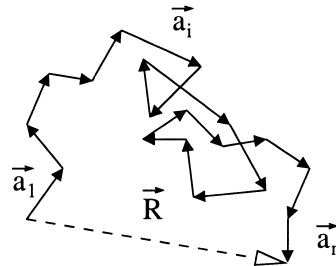
- ayant des directions **aléatoires et isotropes**
- et ces directions sont **non corrélées** : l'orientation d'un motif est totalement indépendante de celle d'un autre.

La chaîne peut repasser au même endroit et l'espace entier peut ainsi être décrit.

On note \vec{R} le vecteur extension défini par

$$\vec{R} = \sum_{i=1}^N \vec{a}_i \text{ et } \forall i, |\vec{a}_i| = a$$

et qui est représenté sur la figure ci-contre :



(2.2.1) Sous ces hypothèses, calculer $\langle \vec{R} \rangle$, la moyenne de \vec{R} , pour les différentes configurations possibles de la chaîne.

(2.2.2) Toujours sous ces hypothèses, calculer l'extension quadratique moyenne $\langle \vec{R}^2 \rangle$ en fonction de N et a , pour les différentes configurations possibles de la chaîne.

(2.2.3) En déduire le rayon de Kuhn du polymère $R_K = \sqrt{\langle \vec{R}^2 \rangle}$.

Calculer ce rayon pour le polyéthylène de dix mille et un carbones enchaînés linéairement et ayant la même taille de motif a que dans le modèle de Staudinger (cf question 2.1.2). Commenter.

(2.2.4) En s'aidant de l'analogie avec la thermodynamique des gaz, détailler quelles sont les hypothèses et limites de ce modèle en terme d'interactions.

(2.2.5) On qualifie cette chaîne de "chaîne idéale". Justifier cette appellation.

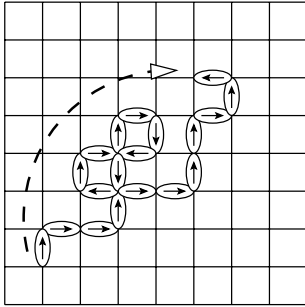
Conclusion

Lorsque la chaîne d'un polymère en solution est qualifiée de "**chaîne idéale**", on nomme les conditions de solvation par le terme "**solvant théta**".

3 Statistique d'une chaîne isolée en solution

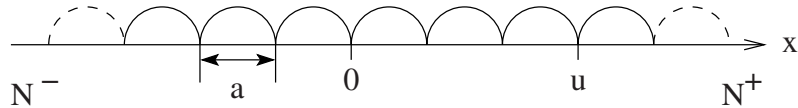
Rapidement les scientifiques se sont tournés vers des modèles statistiques afin de rendre compte de la configuration adoptée par une chaîne isolée en solution. Ces modèles ont permis de dégager les grandeurs énergétiques essentielles à la compréhension du phénomène.

3.1 Modèle de marche aléatoire (ou chaîne fantôme) à une dimension



Le modèle de Kuhn présenté en 2.2 est en fait équivalent au modèle statistique de marche aléatoire d'une particule brownienne sur réseau. On place les monomères sur un réseau cubique de pas a , tous les enchaînements sont possibles. La chaîne est dite fantôme car elle peut se recouper et les motifs peuvent se superposer. La figure ci-contre montre l'extension du polymère (flèche en tirets) pour une configuration donnée.

La trajectoire moyenne d'une telle marche aléatoire et sa distribution statistique ont été calculées par Chandrashekar. Il l'a résolue **à une dimension** en considérant le mouvement d'une particule qui ferait N pas de longueur a le long d'un axe x soit vers la droite (N^+), soit vers la gauche (N^-) avec une même probabilité. On appelle u le nombre de pas algébriques séparant le point de départ de la particule et sa position après N pas, comme indiqué sur ce schéma :



(3.1.1) Exprimer N^+ et N^- en fonction de N et u .

(3.1.2) Exprimer $P(N, u)$ la probabilité d'avoir parcouru la distance $u \times a$ après N pas.

On donne les coefficients binomiaux

$$\forall 1 \leq i \leq n, C_n^i = \frac{n!}{i!(n-i)!} \text{ et } \sum_{i=1}^n C_n^i = 2^n$$

(3.1.3) En utilisant la formule de Stirling

$$\ln(n!) \simeq \ln(\sqrt{2\pi}) + \left(n + \frac{1}{2}\right) \ln(n) - n$$

exprimer $\ln P(N, u)$.

(3.1.4) Montrer que pour $|u| \ll N$ et $N \gg 1$, et en posant $x = a \times u$, la fonction $Q(N, x) = P(N, x/a)$ est une gaussienne.

On pourra utiliser l'approximation $\ln(1+Z) \simeq Z - Z^2/2$ pour $|Z| \ll 1$.

La gaussienne de paramètre λ est définie par $\mathcal{G}_\lambda(x) = \exp(-\lambda^2 x^2)$.

Conclusion

Dans la limite $u \ll N$, la probabilité infinitésimale à **une dimension** $df_u^{[1D]}$ que la particule soit entre u et $u + du$ est donc donnée par

$$df_u^{[1D]}(N, u) = P(N, u) du$$

En posant $u = x/a$, on obtient la probabilité (infinitésimale) que la particule soit entre x et $x + dx$ notée

$$df_x^{[1D]}(N, x) = \frac{1}{a} Q(N, x) dx$$

3.2 Extrapolation de la marche aléatoire à trois dimensions

Par isotropie, on considère que la particule parcourt toujours N pas au total, mais qu'elle passe un tiers de son temps à parcourir l'axe x , un tiers de son temps à parcourir l'axe y , et le dernier tiers à parcourir l'axe z . On se place bien sûr dans le cas où $|u| \ll N$ quelle que soit la dimension considérée.

(3.2.1) Exprimer $df_x^{[3D]}(N, x)$ la probabilité (infinitésimale) à **trois dimensions** de trouver une particule entre x et $x + dx$ en fonction de Q , N , x et a .

(3.2.2) Montrer que $df_x^{[3D]}(N, x)$ est proportionnelle à $\frac{1}{R_0} \exp\left(-\frac{x^2}{R_0^2}\right)$ en explicitant R_0 et le préfacteur.

(3.2.3) En déduire la probabilité $\Psi_{R_0}(x, y, z) dx dy dz$ que la particule soit dans le volume délimité par (x, y, z) et $(x + dx, y + dy, z + dz)$. Montrer que Ψ_{R_0} est isotrope (ne dépend que de la distance à l'origine).

(3.2.4) Par isotropie, on peut intégrer l'élément de volume $dx dy dz$ compris entre r et $r + dr$ sur ses parties angulaires. On donne

$$dx dy dz \equiv 4\pi r^2 dr$$

En déduire la probabilité $df_r(N, r)$ qu'une particule soit comprise entre un rayon r et $r + dr$

(3.2.5) Calculer l'extension quadratique moyenne

$$\overline{R^2} = \int_0^{+\infty} r^2 f_r(N, r) dr$$

Commenter sa valeur par rapport au rayon de Kuhn, en faisant le lien entre cette particule brownienne et la description du polymère.

On donne $\forall \lambda > 0$:

$$\int_0^{+\infty} v^2 e^{-\lambda^2 v^2} dv = \frac{\sqrt{\pi}}{4\lambda^3}; \quad \int_0^{+\infty} v^3 e^{-\lambda^2 v^2} dv = \frac{1}{2\lambda^4}; \quad \int_0^{+\infty} v^4 e^{-\lambda^2 v^2} dv = \frac{3\sqrt{\pi}}{8\lambda^5}$$

4 Thermodynamique d'une chaîne de polymère en solution

4.1 Entropie de la chaîne fantôme tridimensionnelle

A partir des lois statistiques déterminées précédemment, on peut en déduire l'expression de l'entropie de configuration de la chaîne statistique ainsi modélisée. Cette entropie est donnée par la relation de Boltzmann

$$S(\vec{R}) = k \ln \Omega(\vec{R})$$

où $\Omega(\vec{R})$ est le nombre de configurations correspondant à un vecteur d'extension défini en 2.2, et k la constante de Boltzmann.

On peut montrer que, par isotropie, Ω ne dépend que de la norme de \vec{R} , et son expression est

$$\Omega(R) = R_0^3 \Psi_{R_0}(R) \Lambda_N$$

où R_0 et Ψ_{R_0} ont été calculés dans la partie 3.2. Ici, Λ_N est le nombre total de configurations que N motifs peuvent adopter sur un réseau cubique : on l'assimilera au nombre total de configurations à une dimension utilisé pour calculer $P(N, u)$ dans la partie 3.1.

(4.1.1) Donner l'expression de $S(R)$ sous la forme

$$S(R) = S_0 + \beta R^2$$

où S_0 dépend de N et β dépend du rayon de Kuhn R_K .
Commenter la valeur de S_0 sachant que $(1,5 \ln \pi) / \ln 2 \simeq 2,5$.

(4.1.2) Commenter la variation de l'entropie S avec R .

On note U l'énergie interne de ce polymère, vu sous la forme d'une pelote statistique d'extension R . Supposons que nous voulions le déformer au moyen d'une force externe F , l'application de premier et du second principe nous donne

$$dU = TdS + FdR$$

(4.1.3) Sachant que dans le cas de la chaîne fantôme, l'énergie interne ne dépend pas de la conformation du polymère, calculer la force isotherme nécessaire à la déformation. Pourquoi qualifie-t-on alors la chaîne fantôme d'"**élastomère entropique**" ?

4.2 Modèle de Champ Moyen

Afin d'accroître la précision du modèle de chaîne fantôme, Flory propose, en 1949, de tenir compte d'interactions supplémentaires. Flory ajoute, en première approximation, un terme énergétique à la description précédente. Ce modèle permet d'écrire l'énergie interne de la chaîne sous la forme

$$U = kT \frac{v}{R^3} N^2$$

(4.2.1) Par analyse dimensionnelle, expliquer l'origine physique de v . On détaillera la réponse par analogie avec des modèles thermodynamiques connus. Justifier également la présence du terme en N^2 .

(4.2.2) Donner une approximation de v pour un modèle sur réseau cubique (cf description en 3.1).

(4.2.3) Calculer le rayon de Flory R_F du polymère correspondant à son équilibre thermodynamique.

(4.2.4) En 1972, Pierre-Gilles de Gennes, via des techniques modernes, obtient la taille caractéristique suivante pour une chaîne isolée de polymère

$$R_F = N^{0,58} a$$

Quelle(s) correction(s) peut-on apporter au modèle de Flory présenté qui rendrait compte de cette loi d'échelle ?

5 Polymère en solution et qualité de solvation

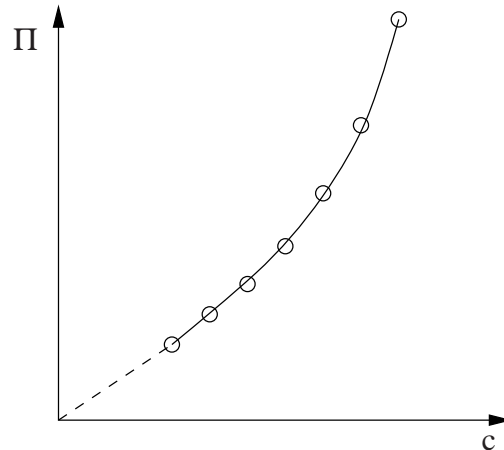
La connaissance de la pression osmotique de différents mélanges solvant-polymère renseigne sur la qualité de la solvation des chaînes du polymère étudié. Il suffit de préparer différents échantillons à des concentrations différentes en polymère et d'utiliser un appareil mesurant cette pression osmotique : l'osmomètre.

5.1 Osmométrie différentielle

(5.1.1) Proposer un mode opératoire permettant de mesurer la pression osmotique, notée Π , d'un mélange solvant-polymère en équilibre avec le solvant pur.

(5.1.2) En supposant le mélange idéal, établir la relation entre Π et la concentration molaire c du polymère, quand la fraction molaire du polymère est faible. C'est l'équation de Van't Hoff.

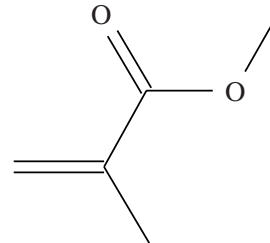
Pour un polymère en solution, on obtient typiquement le graphe ci-contre, même si on se situe dans des gammes de concentration où la loi de Van't Hoff devrait être respectée. Les données sont ici enregistrées à température constante.



(5.1.3) Est-ce conforme à l'équation de Van't Hoff ? Expliquer.

5.2 Solvation du PMMA

Le polyméthacrylate de méthyle (souvent abrégé en PMMA, de l'anglais Polymethyl Methacrylate) est un thermoplastique transparent dont le monomère est le méthacrylate de méthyle (MMA) représenté ci-contre



En fait, le polymère est composé d'une distribution de longueurs de chaînes : si on suppose qu'il y a n_i chaînes de masse molaire M_i , alors on définit

- la *masse molaire moyenne en nombre* $\bar{M}_n = \frac{\sum_i n_i M_i}{\sum_i n_i}$
- la *masse molaire moyenne en masse* $\bar{M}_w = \frac{\sum_i n_i M_i^2}{\sum_i n_i M_i}$
- et on pose l'*indice de polydispersité* $IP = \frac{\bar{M}_w}{\bar{M}_n}$

(5.2.1) Dessiner le polymère à trois motifs du MMA.

(5.2.2) Proposer une méthode de synthèse du PMMA, en détaillant les avantages et inconvénients de votre choix. Pourquoi $IP > 1$ au cours des synthèses de polymères ?

L'analyse par osmométrie à 25°C d'un polyméthacrylate de méthyle (PMMA) dans le benzène et dans l'acétone ont conduit aux résultats suivants en fonction de la concentration massique \underline{c} en PMMA.

\underline{c} (g.L ⁻¹)	$\Pi \times 10^4$ (atm)	
	benzène	acétone
5	10,9	13,4
10	24,9	32,5
20	60,2	93,0
30	107	183

Dans les conditions étudiées, la pression osmotique Π est reliée à la concentration massique c par la relation

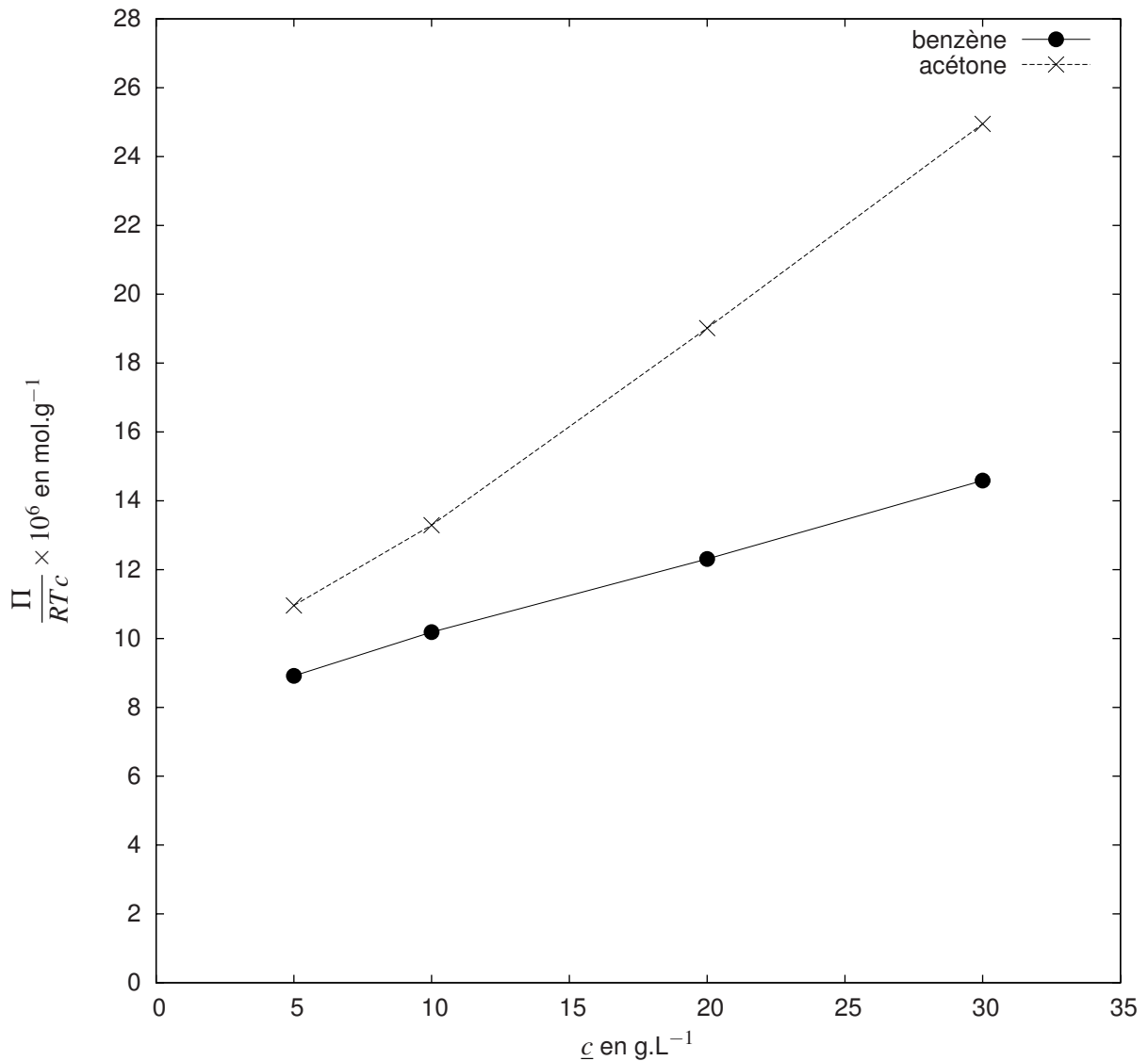
$$\frac{\Pi}{RTc} = \frac{1}{\bar{M}} + A_2c$$

où \bar{M} est une masse molaire moyenne du polymère.

(5.2.3) De quelle masse molaire moyenne s'agit-il ? Justifier. Connaissez-vous une technique qui pourrait donner accès à l'autre masse molaire moyenne ?

(5.2.4) Que caractérise le coefficient A_2 ?

5.3 Exploitation des résultats expérimentaux



(5.3.1) En utilisant les courbes ci-avant, estimer \overline{M} . On justifiera soigneusement la procédure.

(5.3.2) On trouve également le résultat suivant :

$$A_2(\text{acétone}) \simeq 2,5 \times A_2(\text{benzène}) > 0$$

Dans lequel de ces deux solvants la solubilité du PMMA est-elle la meilleure ?

(5.3.3) Ce résultat est-il attendu ? Expliquer.

5.4 Effet de solvant

On s'intéresse enfin à l'étude qualitative des autres cas limites du coefficient A_2 .

(5.4.1) Que signifie $A_2 < 0$? Peut-on facilement trouver un solvant exhibant cette propriété pour le PMMA ?

(5.4.2) Comment qualifie-t-on le cas où $A_2 = 0$?

Fin de la Partie de Chimie Générale

Deuxième partie

Synthèse totale de la sténine

Les racines de la *Stemona Tuberosa* et de la *Stemona Japonica* font partie depuis toujours de la pharmacopée chinoise traditionnelle en tant que remède insecticide, antiparasite et antitussif. Des analyses poussées ont permis d'isoler plus de 14 substances alcaloïdes, dont certaines ont montré une activité d'inhibiteur de la transmission neuromusculaire chez la langouste, laissant ainsi espérer de formidables applications en neuropharmacologie moderne.

Ce sujet s'articule autour de l'une d'entre elles, la sténine, dont la première synthèse totale n'a pu être achevée qu'en 1990 par le groupe américain de David Hart. Des techniques d'analyse radiocristallographique alliées à des méthodes de dégradation chimique ont abouti à la structure représentée ci-dessous, faisant apparaître quatre cycles accolés, et de nombreux centres stéréogènes.

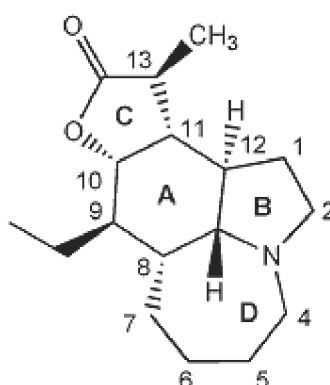


Figure 1 : structure de la sténine

La stratégie de synthèse retenue par le groupe de Hart consiste en la constitution séquentielle des cycles A, B, C et enfin D, en contrôlant au fur et à mesure de leur création les centres stéréogènes.

6 Constitution des cycles A et B

Cette synthèse linéaire débute de la façon suivante : le (E)-hexa-3,5-diène-1-ol **1** réagit à 0°C avec l'hydruide de sodium (NaH) dans le tétrahydrofurane (THF). Aussitôt les réactifs mis en contact, un dégagement gazeux est observé. Le chlorure de (E)-penta-2,4-diénoyle **2** est alors ajouté, provoquant la précipitation d'un solide blanc. Après 30 min d'agitation, traitement et purification, le composé **3** est isolé avec un rendement de 85 %. Celui-ci est ensuite mis à réagir avec le chlorure de diéthylaluminium (ClAlEt₂) à 80°C dans le chloroforme (CHCl₃), menant à la formation du produit **4**, de formule moléculaire C₁₁H₁₄O₂, avec un rendement de 67 %. L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel montre que le composé **4** est présent sous la forme d'un unique diastéréoisomère. Enfin, **4** est dissous dans le méthanol, puis de l'hydrazine est ajoutée. Après traitement, le composé **5** est isolé avec un rendement de 87 %.

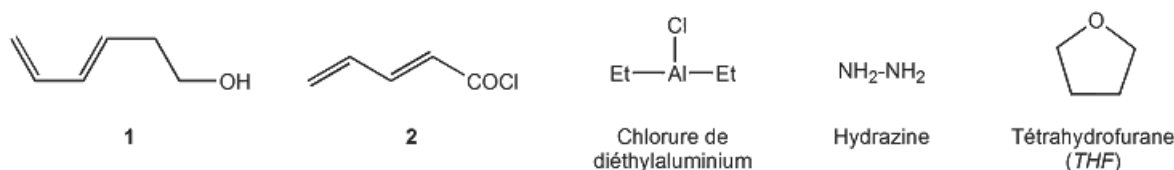


Figure 2 : réactifs pour la formation du composé **5**

(6.1) Donner la structure du composé **3**, ainsi que le mécanisme de sa formation. Interpréter le dégagement gazeux ainsi que le précipité blanc observés au cours de la réaction.

(6.2) Représenter le composé **4** sachant qu'il contient un cycle précurseur du cycle A de la sténine. On ne cherchera pas à déterminer la configuration des centres stéréogènes de **4**. Quel nom porte cette réaction ? Quel autre produit cyclique **4'** aurait pu également être formé ? Pour quelle raison aucun produit de formule moléculaire $C_{22}H_{28}O_4$ n'est observé ?

(6.3) Représenter la structure de Lewis du chlorure de diéthylaluminium. Représenter l'adduit formé par sa réaction avec le composé **3**. Quel est son rôle au cours de cette réaction ?

(6.4) Sachant que l'hydrazine réagit avec un ester pour former un hydrazide, donner la structure du composé **5**. Proposer un mécanisme plausible pour cette réaction. On se placera dans le cadre d'une catalyse acide.

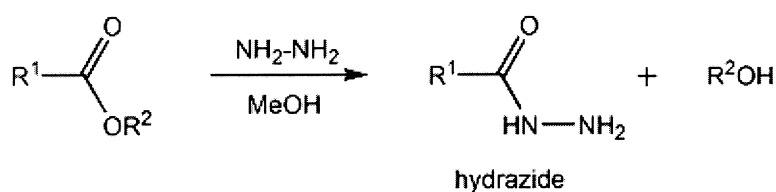


Schéma 1 : réaction de formation d'un hydrazide à partir d'un ester

Une séquence réactionnelle qui n'est pas étudiée ici permet de préparer le composé **6** à partir de **5**, avec un rendement de 94 %. Il est alors engagé dans la séquence réactionnelle suivante : **6** est additionné à une solution de borane (BH_3) dans le THF, conduisant à la formation de l'intermédiaire **7** qui n'est pas isolé. Une solution aqueuse d'eau oxygénée (H_2O_2) et d'hydroxyde de sodium est ajoutée. Après 3 h d'agitation à température ambiante, un unique composé **8** est isolé avec un rendement de 94 % pour ces deux étapes. Il est alors mis à réagir avec le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine pour former le composé **9**. Dissous dans la soude, **9** est instable et conduit à l'alcool **10**, de formule moléculaire $C_{12}H_{19}NO_3$, dont la structure montre la formation du cycle B de la sténine. Le rendement est de 94 % à partir de **8**. Enfin, le composé **10** est transformé en **11** avec un rendement de 83 % par l'action du réactif de Jones (CrO_3/H_2SO_4) en solution dans l'acétone. L'analyse RMN 1H du produit **11** montre la présence d'un signal singulet vers 12 ppm.

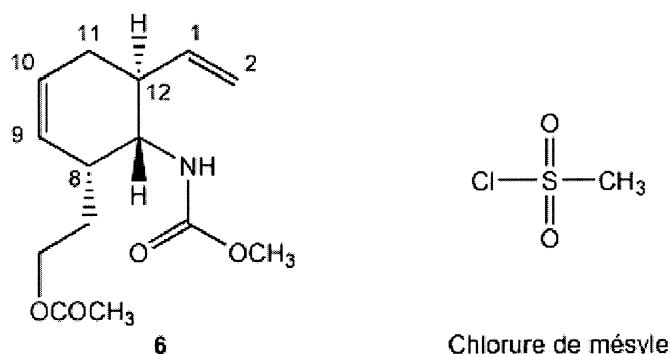


Figure 3 : réactifs pour la formation du composé **11**

(6.5) Indiquer, en le justifiant, le descripteur stéréochimique (configuration absolue) de chacun des centres stéréogènes présents dans le composé **6**.

Dorénavant, les structures demandées devront, sauf indication contraire, tenir compte des configurations des centres stéréogènes.

(6.6) Donner la structure du composé **7**, ainsi que le mécanisme de sa formation. Quel nom porte cette réaction ? Sous quelle forme est présent le borane BH_3 en solution dans le THF ? Comment appelle-t-on une telle espèce ?

(6.7) Donner la structure du composé **8**. Quel produit isomère **8'** aurait-on pu obtenir en traitant le composé **6** par une solution d'acide sulfurique ?

(6.8) Donner la structure du composé **9**, ainsi que le mécanisme de sa formation. Quel nom porte ce mécanisme ? Quel est le rôle de la triéthylamine ?

(6.9) Donner la structure des composés **10** et **11**.

Le composé **11** est ensuite engagé dans une réaction d'iodolactonisation, étape clé de la synthèse dont l'étude fait l'objet de la partie suivante.

7 Etape clé : la réaction d'iodolactonisation

Comme l'indique son nom, la réaction d'iodolactonisation permet la formation d'une lactone iodée à partir d'un acide carboxylique insaturé, en présence de diiode I_2 . Dans un premier temps, le composé **12** est mis à réagir avec le diiode, en solution dans un mélange THF/eau pour conduire uniquement à la lactone *cis* **13** avec un rendement de 89 %.

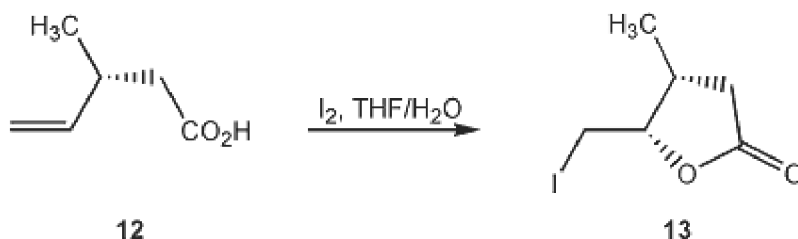


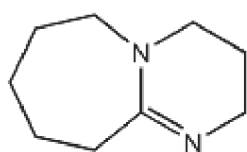
Schéma 2 : réaction d'iodolactonisation

La première étape du mécanisme est la formation d'un ion ponté iodonium instable, qui évolue par la suite vers le composé **13**.

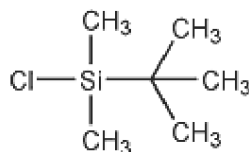
(7.1) Proposer une structure et mécanisme pour la formation de l'intermédiaire ponté iodonium. On ne cherchera pas à interpréter la stéréosélectivité de la réaction.

(7.2) Proposer un mécanisme pour la formation du composé **13**. Quel autre produit isomère **13'** est-on susceptible de détecter dans le brut réactionnel ? Quel produit acyclique pourrait-on également obtenir ? Donner un argument en faveur de la formation des composés **13** et **13'**.

Le composé **11** est alors engagé dans la réaction d'iodolactonisation décrite ci-dessus : il est dissous dans un mélange THF/eau, puis le diiode est ajouté au milieu. Au bout de 2 h de réaction, le composé **14** est formé, mais il n'est pas isolé. Le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) est ajouté, puis le milieu réactionnel est chauffé à 60°C durant 1 h. Après traitement et purification, le composé **15** est isolé avec un rendement de 91 % pour les deux étapes. Il est alors mis à réagir avec le tétrahydruroaluminat de lithium (LiAlH₄) à -78°C dans le THF anhydre. Après hydrolyse et acidification prudente jusqu'à un pH=4, le composé **16** est obtenu quantitativement. Il montre en spectroscopie infrarouge une bande d'absorption large et intense vers 3300 cm⁻¹. Enfin, le produit **16** est dissous dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ en présence de triéthylamine (NEt₃), puis le *tert*-butyl-diméthyl-chlorosilane est ajouté à 0°C. Après 15 min de réaction, le composé **17** de formule moléculaire C₁₈H₃₃NO₄Si est obtenu avec un rendement de 99 %. L'analyse RMN ¹H de **17** enregistré dans CDCl₃ montre notamment la présence d'un signal élargi vers 3,5 ppm, intégrant pour un noyau d'hydrogène. L'ajout d'une goutte d'eau lourde (D₂O) à l'échantillon provoque la disparition de ce signal élargi, alors que le reste de spectre est inchangé.



DBU



tert-Butyl-diméthyl-chlorosilane

Figure 4 : réactif pour la formation du composé **16**

(7.3) Donner la structure du composé **14** obtenu par iodolactonisation.

(7.4) Sachant que le DBU joue le rôle de base, proposer une structure pour le composé **15**, ainsi qu'un mécanisme pour sa formation. Quelle est l'influence de la nature de l'halogène sur la transformation de **14** en **15** ?

(7.5) Proposer une structure pour le composé **16**, sachant que LiAlH₄ réagit, dans ce cas, chimiosélectivement sur la lactone. Interpréter les données IR.

(7.6) Commenter le choix du THF anhydre comme solvant de réaction, et proposer un mécanisme pour la formation de **16**. Pourquoi s'arrêter à pH=4 ? Quel produit **16'** pourrait-on obtenir si le pH de la solution devenait très faible ?

(7.7) Sachant que la transformation de **16** en **17** est très sensible à l'encombrement stérique, proposer une structure pour le composé **17**, ainsi qu'un mécanisme mettant en lumière le rôle de la triéthylamine. Interpréter les données spectroscopiques.

Enfin, une séquence réactionnelle complexe, comprenant notamment un réarrangement suivi d'un couplage radicalaire, permet de convertir **17** en **18** avec un rendement de 65 %, mettant ainsi en place le cycle C de la sténine.

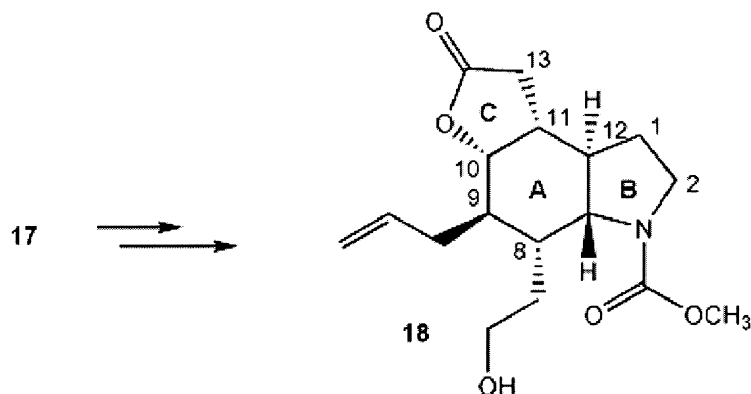


Schéma 3 : formation du composé 18

La suite de la synthèse consiste en la fonctionnalisation du composé 18, en commençant par l'alkylation stéréochimiquement contrôlée du cycle C.

8 Alkylation stéréochimiquement contrôlée : étude et application à la synthèse de la sténine

A une solution du composé 18 à -78°C dans le THF est ajoutée une solution de diisopropylamide de lithium (LDA) dans le THF. Le milieu est maintenu sous agitation à froid durant 1 h conduisant à la formation de l'intermédiaire réactionnel 19, puis l'iodure de méthyle (CH_3I) est additionné lentement. Après hydrolyse, le composé 20 est obtenu avec un rendement de 87 %.

(8.1) Donner la structure du sel 19. Justifier le choix du LDA. Représenter les formes mésomères de 19. L'une d'entre elles fait apparaître une liaison $\text{C}=\text{C}$, elle sera retenue pour l'élaboration du modèle de sélectivité.

(8.2) Combien d'équivalents de LDA doit-on introduire dans le milieu réactionnel pour que la réaction ait effectivement lieu ? Justifier la réponse.

(8.3) Donner la structure du composé 20, sachant qu'il comporte une fonction alcool. Dans un premier temps, on ne se préoccupera pas de la stéréochimie du nouveau centre stéréogène. Combien d'isomères sont susceptibles d'être obtenus lors de cette réaction ? De quel type d'isomérisation s'agit-il ?

Expérimentalement, l'analyse du brut réactionnel montre que le composé 19 est présent sous la forme d'un unique isomère. L'étude de cette sélectivité fait l'objet de la suite de cette partie. Ainsi, pour interpréter et prévoir la configuration absolue du nouveau centre stéréogène créé au cours de cette réaction, il faut tout d'abord connaître le mode d'approche des deux réactifs, 19 et CH_3I . Une réaction modèle entre réactifs simplifiés permet de le déterminer. On représente ci-dessous la forme et les niveaux énergétiques relatifs des orbitales moléculaires (OM) de l'énolate de l'éthanal et de l'iodure de méthyle. On n'a retenu que les OM susceptibles d'interagir. Dans toute la suite on se place dans le cadre d'une réaction sous contrôle cinétique.

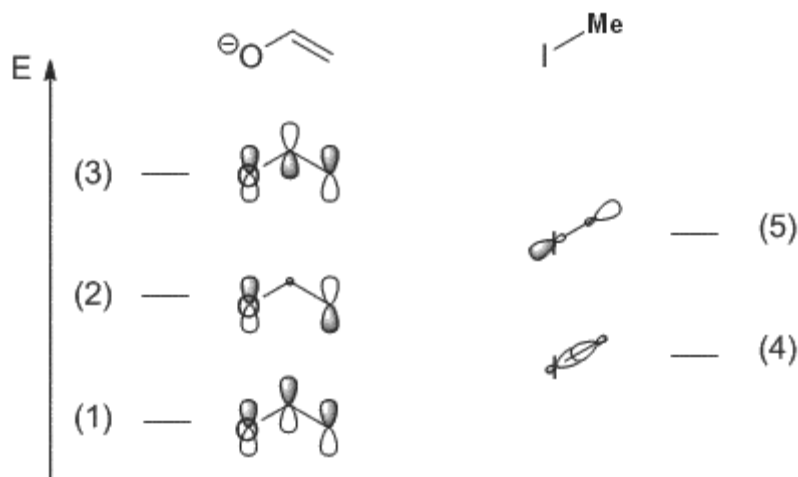


Figure 5 : Orbitales moléculaires des composés modèles

(8.4) Recopier ce diagramme d'OM et effectuer le remplissage électronique sachant que dans le cas de l'iodure de méthyle les OM ont été déterminées en ne considérant qu'une seule liaison chimique. On justifiera avec soin la réponse.

(8.5) Indiquer pour chacun des deux partenaires les orbitales frontières (orbitale la plus haute occupée HO, et orbitale la plus basse vacante BV). En déduire l'interaction principale à considérer lors de cette réaction modèle.

(8.6) Sachant que la géométrie privilégiée est celle qui permet de maximiser le recouvrement orbitalaire principal, représenter l'approche des deux réactifs modèles en faisant clairement figurer les positions relatives des orbitales en question.

(8.7) Dessiner l'intermédiaire **19** en représentation de Newman suivant la liaison $\text{C}^{13}\text{-C}^{11}$ en utilisant la simplification d'écriture suivante. On considèrera le cycle C comme plan dans **19**.

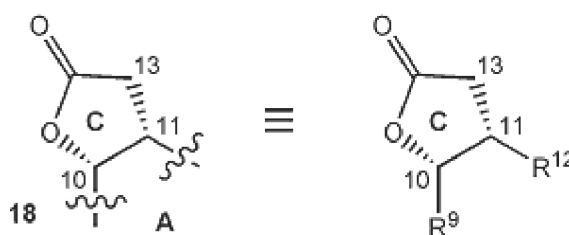


Figure 6 : simplification de représentation du composé **18**

(8.8) Représenter l'approche des réactifs correspondant à chacun des isomères de **20** susceptibles d'être formés. Conclure quant à l'approche favorisée et représenter l'état de transition menant au seul composé **20** obtenu expérimentalement, en utilisant la même projection de Newman que précédemment.

(8.9) Conclure quant à la validité du modèle. Quelle hypothèse pourrait être remise en cause ?

9 Fermeture du dernier cycle et aménagement fonctionnel

Le composé **20** est ensuite transformé en **21** par oxydation de Swern (réaction avec la triéthylamine et le chlorure d'oxalyle $(\text{COCl})_2$ dans le DMSO, dans un milieu parfaitement anhydre). Le spectre RMN ^1H de **21** enregistré dans CDCl_3 montre un signal singulet intégrant pour un noyau d'hydrogène vers 10 ppm, et reste inchangé par ajout d'une goutte d'eau lourde (D_2O) à l'échantillon. Après purification, **21** est mis à réagir avec le réactif **22** à température ambiante dans le THF. Après plusieurs heures de réaction, le brut réactionnel est traité et une huile est isolée un rendement de 91 % sur les deux étapes. L'analyse RMN ^1H montre que l'huile contient deux isomères **23** et **23'** dans un rapport 4 :1, que l'on ne cherche pas à séparer.

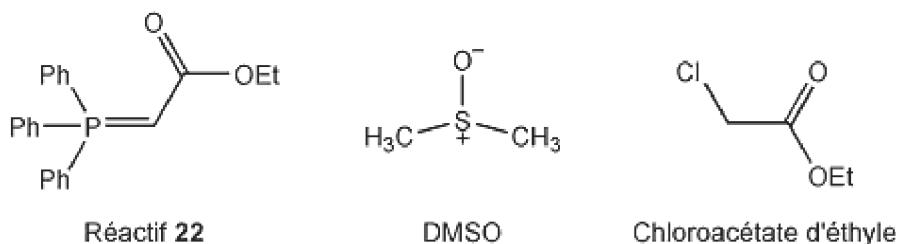


Figure 7 : réactifs pour la formation des composés **23** et **23'**

- (9.1) Donner la structure du composé **21**. Interpréter les données spectroscopiques.
- (9.2) Proposer une méthode alternative de préparation du composé **21** à partir de **20**. Quel sous-produit non désiré **21'** risque-t-on de former lors d'une telle réaction d'oxydation ?
- (9.3) Le succès de la méthode d'oxydation de Swern tient en partie à l'absence de toute trace d'eau au cours de la réaction. Sachant qu'en présence d'eau le composé **21** est en équilibre – en général très peu déplacé vers le produit – avec une forme hydratée que l'on représentera, interpréter la formation du composé **21'** à partir de **21** dans des conditions d'oxydation non anhydre.
- (9.4) Expérimentalement le composé **22** est préparé *in situ* en deux étapes : le chloroacétate d'éthyle est dissous dans le THF, puis la triphénylphosphine (PPh_3) est ajoutée. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le composé **22'** est produit sous la forme d'un sel que l'on ne cherche à pas isoler. La température est baissée à -78°C puis une solution de LDA est ajoutée au milieu, conduisant à la formation du réactif **22**. Donner la structure du sel **22'** et les mécanismes de formation des composés **22** et **22'**. Comment appelle-t-on une espèce comme le réactif **22** ?
- (9.5) Donner la structure des composés **23** et **23'**. Quel nom porte cette réaction ? Quelle relation d'isomérisie lie les composés **23** et **23'** ? Comment ont-ils pu être distingués en RMN ^1H ?

Le mélange de **23** et **23'** est alors mis à réagir avec le Red-Al (un bon donneur d'ion hydrure), à -78°C dans le THF, et en présence de bromure de cuivre (I) CuBr . La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Au bout de 2 h, les deux taches correspondant au mélange d'isomères **23** et **23'** ont disparu au profit d'une unique nouvelle tache. Après purification, le composé **24** de formule moléculaire $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ est isolé avec un rendement de 85 %. L'analyse RMN ^1H ne montre plus la présence que de trois signaux correspondant au total à trois atomes d'hydrogène vinyliques.

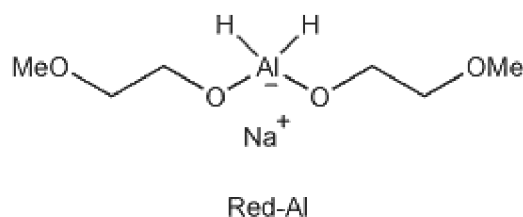


Figure 8 : réactif pour la formation du composé **24**

(9.6) Donner la structure du composé **24**. Comment appelle-t-on ce type d'addition nucléophile ? Quel autre produit **24'** pourrait également être formé au cours de la réaction ? Proposer un mécanisme pour la formation des composés **24** et **24'**.

(9.7) Quel est le rôle du bromure de cuivre (I) ?

(9.8) Aurait-on pu utiliser LiAlH_4 comme réactif au lieu du Red-Al ?

Le composé **24** est alors engagé dans une réaction de déprotection de la fonction amine. Il est dissous dans le toluène à température ambiante puis l'iodure de triméthylsilyle $\text{I-Si(CH}_3)_3$ est ajouté, conduisant à la formation du produit **25**, que l'on ne cherche pas à isoler. Le milieu est alors porté à 90°C provoquant la conversion de **25** en **26**. Le rendement est de 85 % pour ces deux étapes. A cette étape de la synthèse, le composé **26** possède les quatre cycles A, B, C et D de la sténine.

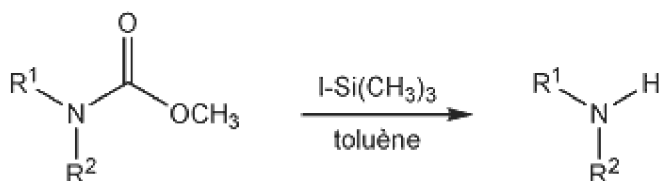


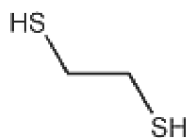
Schéma 4 : déprotection d'un carbamate par l'iodure de triméthylsilyle.

(9.9) Donner la structure du composé **25**.

(9.10) Donner la structure du composé **26**, ainsi que le mécanisme de sa formation. On indique que de l'éthanol est formé lors de cette réaction, et que la réaction est catalysée par des traces d'acide, mais totalement inhibée en milieu trop acide. Interpréter ce dernier fait expérimental.

10 Fin de la synthèse

La synthèse est achevée de la façon suivante : le composé **26** est traité par un excès de periodate de sodium (NaIO_4), en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium (OsO_4). Après 2 h de réaction, le produit **27** est formé avec un rendement de 94 %. Son spectre RMN ^1H enregistré dans CDCl_3 fait apparaître un signal singulet vers 12 ppm. Il est ensuite dissous dans le THF puis l'éthan-1,2-dithiol est ajouté avec une quantité catalytique d'acide para-toluènesulfonique (APTS), menant au composé **28** avec un rendement de 91 %. Deux réactions qui ne sont pas étudiées permettent de convertir le composé **28** en sténine avec un rendement de 75 % pour les deux étapes.



éthan-1,2-dithiol

Figure 9 : réactif pour la formation du composé **28**

- (10.1) Quel est le produit **26'** de la réaction entre le composé **26** et une quantité stœchiométrique de OsO_4 ?
- (10.2) Sachant que NaIO_4 permet de rompre la liaison entre deux atomes de carbone voisins porteurs de groupes hydroxyles, donner la structure du composé **27**. Pourquoi peut-on utiliser une quantité catalytique d' OsO_4 alors qu'un excès de NaIO_4 est nécessaire pour transformer **26** en **27** ?
- (10.3) Proposer une méthode alternative pour former **27** à partir de **26**.
- (10.4) Sachant que l'éthan-1,2-dithiol a une réactivité comparable à celle de 1,2-éthanediol, proposer une structure et un mécanisme de formation pour le composé **28**.
- (10.5) La sténine préparée à l'issue des deux dernières réactions a-t-elle une activité optique ? On justifiera avec soin la réponse.
- (10.6) Calculer le rendement global de la synthèse de la sténine. Commenter.

Fin de la Partie de Chimie Organique

– *Fin de l'épreuve* –

