

ÉCOLE POLYTECHNIQUE – ÉCOLES NORMALES SUPÉRIEURES  
ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE INDUSTRIELLES

CONCOURS D'ADMISSION 2015

FILIÈRE PC

**COMPOSITION DE CHIMIE A – (XEULC)**

(Durée : 4 heures)

L'utilisation des calculatrices n'est pas autorisée pour cette épreuve.

\* \* \*

**Premier problème**

**Les relations quantitatives entre structures moléculaires  
et propriétés physico-chimiques**

Prédire l'influence de substituants sur les propriétés physico-chimiques et la réactivité d'une molécule organique a motivé, dès le début du XX<sup>ème</sup> siècle, les efforts de physico-chimistes. En 1940, Louis Plack Hammet un professeur américain de l'Université de Columbia, a publié un livre intitulé « Chimie Organique Physique » qui a initié les bases d'une nouvelle discipline pour de nombreux chimistes organiciens. Il y a notamment proposé une équation *empirique* - l'équation de Hammet - qui permet de modéliser les variations de constantes d'équilibre ou de vitesse de réactions mettant en jeu des composés aromatiques en fonction de la nature des substituants qu'ils portent. Cette méthode prédictive a été appliquée avec succès à de nombreuses réactions organiques pour essayer d'en comprendre le mécanisme. Les constantes utilisées dans ces équations, bien que critiquées pour leur caractère empirique, ont très souvent permis la prédiction de constantes d'équilibre et de vitesse de réactions en solution très variées. Nous nous proposons dans ce problème d'explorer le champ d'applications de la relation de Hammet à plusieurs études thermodynamiques et cinétiques en abordant les trois problématiques suivantes :

- équilibres acido-basiques en solution ;
- mécanismes réactionnels ;
- propriétés physico-chimiques de médiateurs rédox.

Les constantes thermodynamiques et cinétiques de ce problème sont des données mesurées à 25 °C. On prendra  $\ln(10)RT/F=0,06$  V à 298 K.

**I. Constantes de Hammet et acidité des acides benzoïques substitués dans l'eau**

La chimie organique physique initiée par Louis Hammet aborda notamment les deux questions suivantes :

- quels effets peut avoir un groupe électro-donneur ou électro-attracteur, noté *R*, sur l'énergie de l'état de transition ou la stabilité de l'intermédiaire réactionnel formé au cours d'une transformation chimique ?

- Est-il possible de quantifier simplement le caractère donneur ou attracteur d'un tel groupe pour prédire l'amplitude de l'effet de ce groupe sur le cours d'une réaction ?

Pour tenter de répondre à ces questions, Hammett étudia notamment trois familles de molécules d'architectures voisines, celles des dérivés d'acides benzoïques substitués par *R*, respectivement en *ortho* (*o*), *mé*ta (*m*), et *para* (*p*) sur le cycle aromatique. L'étude consistait à déterminer pour un type de réaction, par exemple l'hydrolyse des benzoates d'éthyle *R*-substitués, les constantes thermodynamiques et/ou cinétiques de la réaction pour des molécules de chaque famille (*o*, *m*, *p*), et à relier ces résultats aux valeurs des  $pK_a$  des acides benzoïques correspondants *R*-substitués, *i.e.* les acides carboxyliques portant le même groupement *R* substitué sur la même position. La Figure 1 est l'une des représentations imaginée par Hammett pour visualiser le comportement des différentes familles *i* (*i* = *o* [▲], *i* = *m* [●], et *i* = *p* [■]) suite à l'étude de l'hydrolyse en milieu éthanol aqueux basique des benzoates d'éthyle substitués par différents groupements *R*.

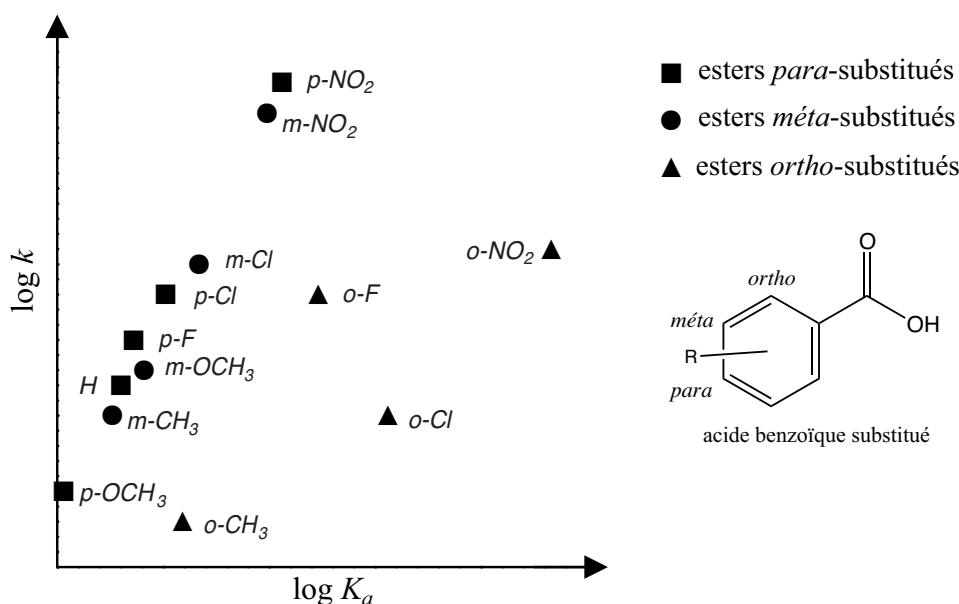


Figure 1 – Graphe de Hammett pour l'hydrolyse des benzoates d'éthyle substitués par des groupements électro-actifs ;  $k$  est la constante de vitesse de la réaction d'hydrolyse de l'ester éthylique et  $K_a$  la constante d'équilibre d'acido-basicité du couple acide *R*-benzoïque/ion *R*-benzoate

De ces résultats empiriques montrant les influences de la nature de la famille *i* et de celle du substituant *R* sur la réactivité des benzoates éthyliques étudiés, Hammett détermina une relation entre l'acidité des acides benzoïques *R*-substitués, la nature de la famille *i*, et la nature du substituant *R*. L'effet du substituant *R* sur les propriétés acides au sein des familles et sur la vitesse d'hydrolyse des esters correspondants est abordée dans cette première partie.

La relation proposée par Hammett le conduisit à définir une nouvelle constante notée  $\sigma(i-R)$  selon l'équation (1) :

$$\log \frac{K_a(i-R)}{K_a(H)} = \sigma(i-R) \quad (1)$$

où  $K_a(H)$  et  $K_a(i-R)$  y sont respectivement les constantes d'acido-basicité mesurées dans l'eau des couples acide benzoïque/benzoate et acide benzoïque substitué/benzoate substitué, en position *mé*ta (*i* = *m*) ou *para* (*i* = *p*) par le groupement *R*. Dans un premier temps, on se focalisera ainsi uniquement sur ces deux familles. Le terme  $\sigma(i-R)$  est appelée constante de Hammett et dépend de *i* et de *R*.

1. Donner la définition des effets inductif (donneur noté  $+I$ , attracteur noté  $-I$ ) et mésomère (donneur noté  $+M$ , attracteur noté  $-M$ ) exercés par un atome ou un groupe d'atomes, en donnant les caractéristiques générales de ces effets. Illustrer ces notions dans le cas des acides benzoïques, en

précisant les effets  $I$  et  $M$  de trois substituants  $R$  possédant des effets de natures différentes, et en justifiant le propos par des représentations simples des délocalisations électroniques.

- Préciser les conditions expérimentales de l'hydrolyse d'un ester utilisées pour ce travail, et en déduire les précautions prises par Hammett afin de réaliser l'étude comparative de la Figure 1. Ecrire l'équation de la réaction d'hydrolyse du benzoate d'éthyle  $R$ -substitué pour lequel  $i = p$  et  $R = \text{COCH}_3$  (groupement acétyle) de constante de vitesse  $k(p\text{-COCH}_3)$ , puis l'équation de la réaction associée à la constante d'acidité  $K_a(p\text{-COCH}_3)$ . Prévoir dans quelle partie du graphe se trouve le point de valeurs  $[\log K_a(p\text{-COCH}_3), \log k(p\text{-COCH}_3)]$ , grâce à l'étude des effets électroniques de  $R$  sur l'acidité, et à l'observation de la dispersion des points sur la Figure 1. On admettra que le groupe  $\text{CO}_2^-$  n'exerce aucun effet attracteur. Indiquer quel substituant présenté sur la Figure 1, il est préférable de choisir pour opérer une hydrolyse rapide d'un ester de la famille  $m$ .
- Décrire quelles observations globales qualitatives peuvent être déduites des résultats de la Figure 1, en s'attachant à relever le comportement des familles et celui des substituants.

Les constantes  $\sigma(i\text{-}R)$  sont rassemblées dans le Tableau 1 qui contient aussi une évaluation semi-quantitative de l'intensité des effets électroniques des substituants  $R$  suivant la nature inductive et/ou mésomère de ces effets (*échelle en +I, -I, +M et -M*).

| R                    | NMe <sub>2</sub> | NH <sub>2</sub> | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | OMe  | CH <sub>3</sub> | H | F    | Cl   | Br   | I    | CO <sub>2</sub> Et | COMe | NO <sub>2</sub> | N <sup>+</sup> Me <sub>3</sub> | N <sub>2</sub> <sup>+</sup> |
|----------------------|------------------|-----------------|------------------------------|------|-----------------|---|------|------|------|------|--------------------|------|-----------------|--------------------------------|-----------------------------|
| $\sigma(m\text{-}R)$ | -0,15            | -0,16           | -0,10                        | 0,12 | -0,07           | 0 | 0,34 | 0,37 | 0,39 | 0,35 | 0,37               | 0,38 | 0,71            | 0,88                           | 1,76                        |
| $\sigma(p\text{-}R)$ | -0,83            | -0,66           | 0,00                         | ...  | -0,17           | 0 | 0,06 | 0,23 | 0,24 | 0,18 | 0,45               | 0,50 | 0,78            | 0,82                           | 1,91                        |
| Effet I              | -                | -               | +                            | -    | +               |   | ---  | --   | --   | -    | --                 | --   | ---             | ----                           | ----                        |
| Effet M              | +++              | ++              | 0                            | ++   | 0               |   | ++   | +    | +    | +    | --                 | ---  | --              | ...                            | ----                        |

Tableau 1 – Constantes  $\sigma(i\text{-}R)$  en fonction du substituant  $R$  et de sa position sur le cycle benzénique, et effets électroniques inductifs et mésomères des substituants  $R$ . Les cases renseignées « ... » sont l'objet d'une question spécifique. Le groupement méthyle CH<sub>3</sub> a été abrégé en Me

- Indiquer une méthode expérimentale permettant de déterminer  $\sigma(i\text{-}R)$ . L'acide  $p$ -méthoxybenzoïque ( $R = p\text{-OMe}$ ) possède un  $\text{p}K_a$  de 4,49, alors que celui de l'acide benzoïque est de 4,22. Déduire la constante  $\sigma(p\text{-OMe})$ , commenter son signe et le comparer au signe de  $\sigma(m\text{-OMe})$ . Grâce au modèle des effets électroniques, interpréter l'influence de la position du substituant  $\text{OMe}$  sur l'acidité des acides  $m$ - et  $p$ -méthoxybenzoïques.
- Pour le substituant  $R = \text{N}^+\text{Me}_3$ , le rapport calculé  $\frac{\sigma(m\text{-N}^+\text{Me}_3)}{\sigma(p\text{-N}^+\text{Me}_3)} = 1,07$  est voisin de 1. Déduire une propriété du substituant et proposer une interprétation.
- Afin de séparer les effets électroniques gouvernant la valeur des grandeurs  $\sigma(i\text{-}R)$ , un autre chercheur, le professeur Robert W. Taft, a proposé d'exprimer les constantes  $\sigma(i\text{-}R)$  sous la forme d'une somme pondérée de deux paramètres - notés  $\sigma'(R)$  et  $\sigma''(R)$  - dépendant uniquement de la nature du substituant  $R$  mais pas de sa position sur le cycle aromatique :

$$\sigma(p\text{-}R) = \sigma'(R) + \sigma''(R)$$

$$\sigma(m\text{-}R) = \sigma'(R) + \alpha\sigma''(R) \text{ avec } \alpha < 1$$

D'après les résultats des questions 4 et 5, déduire la signification respective des paramètres  $\sigma'(R)$  et  $\sigma''(R)$ . Préciser le rôle du coefficient  $\alpha$ .

7. Les grandeurs  $\sigma(p-R)$  et  $\sigma(m-R)$  du Tableau 1 peuvent être prédites semi-empiriquement pour l'ensemble des substituants  $R$  en prenant  $\alpha = \frac{1}{2}$  dans les équations ci-dessus et en utilisant les paramètres de Taft du Tableau 2. Dans le cas du substituant  $R = N^+Me_3$ , déterminer les valeurs de ces deux paramètres de Taft à partir du Tableau 1, et discuter de leur cohérence avec l'interprétation donnée en question 5. Calculer  $\sigma'(R)$  et  $\sigma''(R)$  pour la série des halogènes et commenter les tendances observées.
8. D'après le Tableau 1 et la Figure 1, choisir le substituant  $R$  et sa position pour obtenir le dérivé d'acide benzoïque présentant la plus forte acidité. Calculer sa constante  $\sigma'(R)$ . Expliquer sa valeur par rapport à celle du substituant fluor. Parmi les substituants  $R = C_2H_5$ ,  $CHO$ ,  $SMe$ , et  $SO_2Me$ , dire lequel est caractérisé par les constantes  $\sigma(m-R) = 0,60$  et  $\sigma(p-R) = 0,72$ , grâce aux calculs des paramètres de Taft.
9. Au regard de la modélisation étudiée, commenter la représentation de la Figure 2 ci-contre, en explicitant la signification des axes. Préciser si les différents domaines délimités dans ce graphique sont en accord avec le Tableau 1.

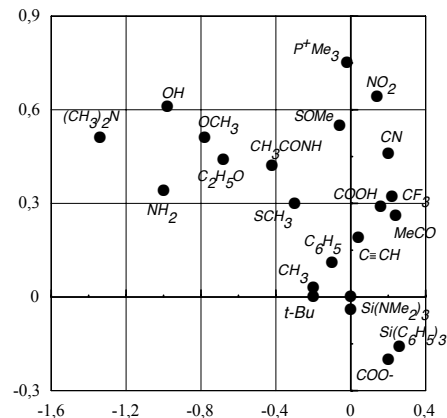


Figure 2 – Effets des substituants

| Substituant $R$  | Structure                         | $\sigma'(R)$ | $\sigma''(R)$ | Substituant $R$  | Structure                          | $\sigma'(R)$ | $\sigma''(R)$ |
|------------------|-----------------------------------|--------------|---------------|------------------|------------------------------------|--------------|---------------|
| Acétamido        | CH <sub>3</sub> CONH              | 0,42         | -0,42         | Éthyne           | HC≡C                               | 0,19         | 0,04          |
| Acétoxy          | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>   | 0,29         | 0,16          | Hydrogène        | H                                  | 0            | 0             |
| Acétyle          | CH <sub>3</sub> CO                | 0,26         | 0,24          | Hydroxy          | HO                                 | 0,61         | -0,98         |
| Amino            | NH <sub>2</sub>                   | 0,34         | -1            | Méthoxy          | CH <sub>3</sub> O                  | 0,51         | -0,78         |
| <i>t</i> -Butyle | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C | 0            | -0,2          | Méthoxycarbonyle | CH <sub>3</sub> OCO                | 0,29         | 0,16          |
| Carboxy          | HO <sub>2</sub> C                 | 0,29         | 0,16          | Méthyle          | CH <sub>3</sub>                    | 0,03         | -0,2          |
| Cyano            | N≡C                               | 0,46         | 0,2           | Méthylthio       | CH <sub>3</sub> S                  | 0,3          | -0,3          |
| Diméthylamino    | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N | 0,51         | -1,34         | Nitro            | NO <sub>2</sub>                    | 0,64         | 0,14          |
| Éthoxy           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O   | 0,44         | -0,68         | Phényle          | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | 0,11         | -0,1          |
| Éthényle         | CH <sub>2</sub> =CH               | -0,16        | 0,2           | Trifluorométhyle | CF <sub>3</sub>                    | 0,32         | 0,22          |
| Éthyle           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | 0,01         | -0,16         | Triméthylsilyle  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si | -0,01        | -0,06         |

Tableau 2 – Valeurs des paramètres de Taft  $\sigma'(R)$  et  $\sigma''(R)$  pour les substituants  $R$

## II. Corrélations de Hammett et équilibres acido-basiques

Dans cette partie, on s'intéresse à l'effet du substituant  $R$  sur les propriétés acides au sein des familles de phénols substitués en toute position ( $i = o, m, p$ ). Cet effet s'illustre sur le graphe de la Figure 3 de la page suivante, où est représentée la relation entre le  $pK_a'(i-R)$  des couples phénols/phénolates substitués par un groupement  $R$  en fonction de celui des couples acides benzoïque/benzoates substitués en même position par le même groupement  $R$ .

On se propose de tracer un graphe avec certains points de la Figure 3 en reportant respectivement pour chacun d'eux : en abscisse la valeur de la constante  $\sigma(i-R)$  définie en partie I, en ordonnée la valeur  $\log \frac{K_a'(i-R)}{K_a'(H)}$ . Sur ce graphe représenté en Figure 4 ont été indiquées pour chaque point la nature du substituant  $R$  et sa position sur le cycle benzénique. La droite de régression tracée pour l'ensemble des points a pour équation  $Y = 2,2X$  avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,983$ .

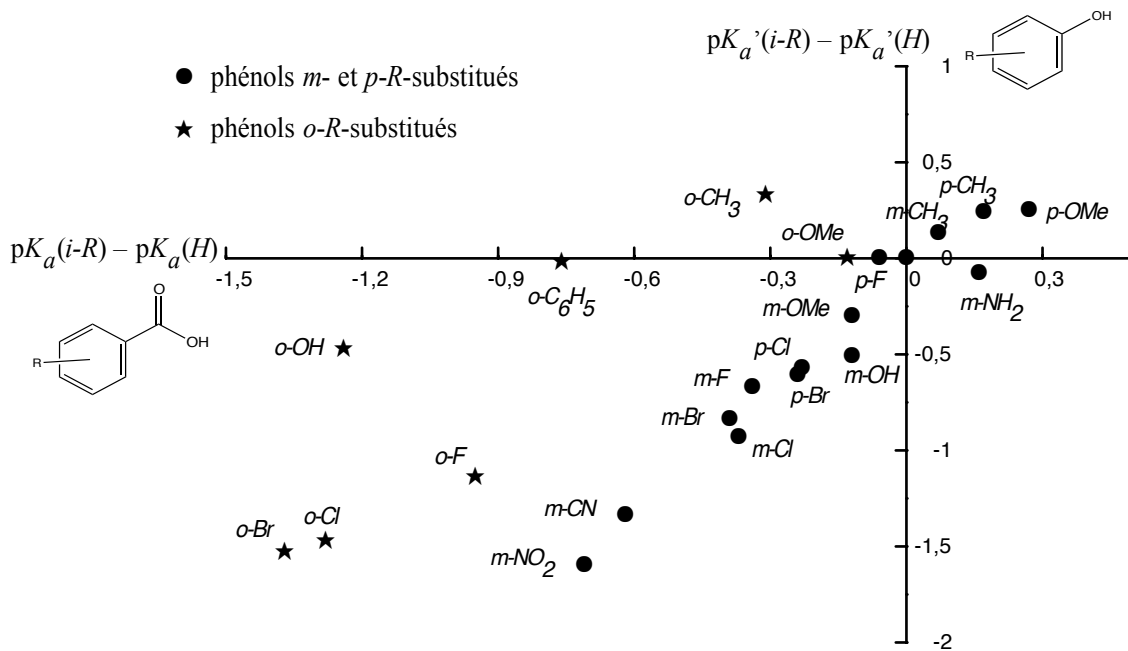


Figure 3 – Relation entre les constantes d'acidité des couples phénols/phénolates et des couples acides benzoïque/benzoates en fonction de la nature et de la position du substituant  $R$

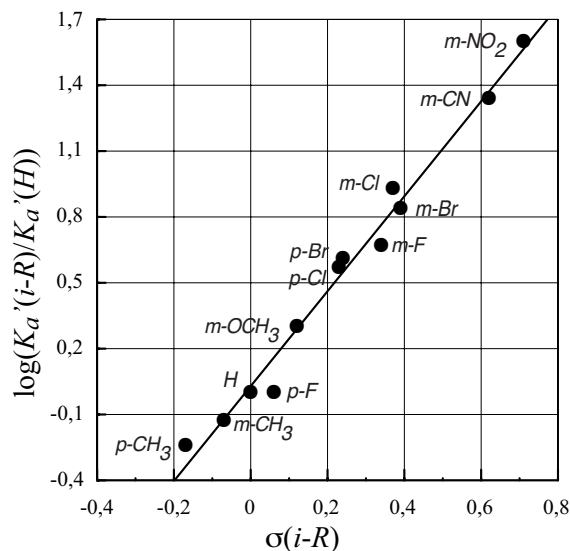


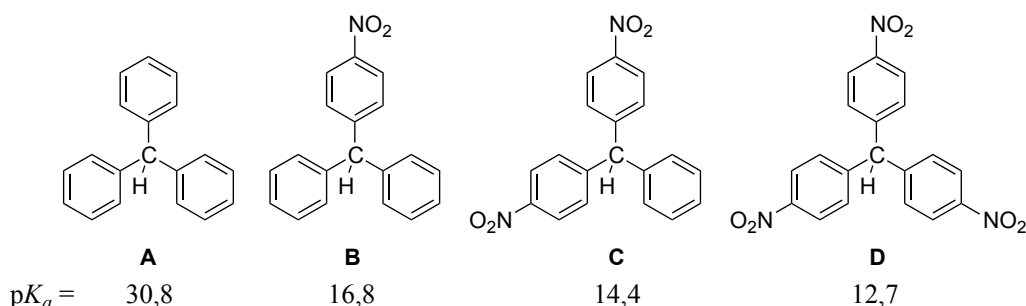
Figure 4 – Graphe de Hammet de quelques phénols substitués

10. Commenter la qualité de la corrélation obtenue en précisant quelles familles  $i$  de phénols sont concernées. La pente de la droite baptisée  $\rho$  par Hammett a reçu le nom de constante de réaction de Hammett. À partir de la signification de  $Y$  et de  $X$ , écrire l'équation reliant les constantes d'acidité des couples phénols/phénolates substitués,  $\sigma(i-R)$  et  $\rho$ . Il s'agit de l'équation phénoménologique de Hammett.
11. En comparant l'équation obtenue en question 11 à l'équation (1), proposer une interprétation du rôle de  $\rho$ . Justifier le fait que la constante  $\rho$  soit pour la série des phénols supérieure à 1. On pourra à cette fin comparer la stabilisation des bases conjuguées des deux séries.
12. Sur la base de la corrélation de Hammett, déterminer le  $pK_a$  du couple dont le 3,4,5-trichlorophénol est l'acide, sachant que le couple phénol/phénolate a un  $pK_a$  de 9,95. Indiquer

quelle hypothèse doit être faite pour appliquer cette méthode. En réalité, le couple 3,4,5-trichlororophénol/3,4,5-trichlororophénolate présente un  $pK_a$  de 7,75. Commenter.

13. D'après la Figure 3, une série de points ne respectent pas la corrélation de Hammett. Reconnaître la famille correspondante, puis dessiner une molécule de cette famille issue de la Figure 3, en précisant la(es) raison(s) expliquant un tel écart. Justifier la position de son point représentatif sur la Figure 3.
14. Les couples dont le 4-hydroxybenzoate d'éthyle (éthylparabène) et le *para*-nitrophénol sont les acides ont respectivement un  $pK_a$  dans l'eau de 8,37 et 7,16. Indiquer comment se placent les points représentatifs de ces molécules sur le graphe de la Figure 4. Commenter ce résultat, puis fournir une explication à la position trouvée pour le point du *para*-nitrophénol sur le graphe précédent. Envisager une modification possible de l'équation de Hammett pour solutionner cette anomalie.

Le  $pK_a$  associé à la déprotonation de dérivés du triphénylméthane (proton indiqué) est donné ci-dessous, pour la molécule non-substituée (**A**) et ses analogues substitués par un à trois groupements *nitro* (**B**, **C** et **D**), dans le DMSO ( $\text{CH}_3\text{SOCH}_3$ ). On admettra que la constante associée à la réaction de déprotonation de ces composés suit la corrélation de Hammett.

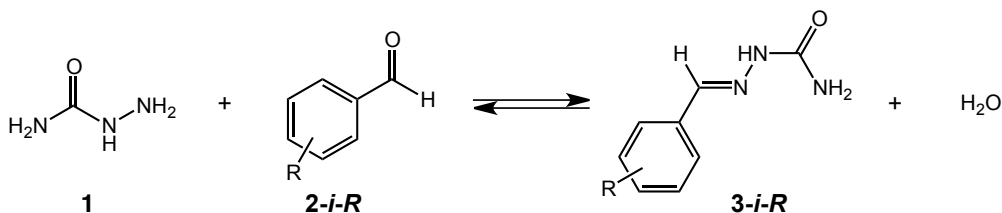


15. Préciser pourquoi le  $pK_a$  de ces composés est mesuré dans le DMSO. Ecrire l'équation de formation de la base conjuguée de **B** par réaction de **B** avec la base conjuguée du DMSO. En s'inspirant de la relation de Hammett, montrer que l'on peut expliquer l'évolution du  $pK_a$  des couples dont les composés **A** à **D** sont les acides.

### III. Les corrélations de Hammett et les mécanismes réactionnels

La relation phénoménologique de Hammett, exprimée dans l'équation trouvée en question 10 pour des grandeurs purement thermodynamiques, peut être étendue aux constantes de vitesse de réactions mettant en jeu des réactifs aromatiques substitués comme entrevu dans la première partie. L'équation de Hammett relie alors les constantes de vitesse pour le réactif substitué ( $k(i-R)$ ) et non-substitué ( $k(H)$ ) par une nouvelle constante  $\rho$ , caractéristique de la réaction mise en jeu, et la constante  $\sigma(i-R)$  définie précédemment.

Dans cette partie, nous nous proposons d'étudier, grâce à la relation de Hammett le mécanisme de formation de semicarbazones aromatiques en milieu éthanol-eau, par réaction entre un benzaldéhyde substitué par le groupement *R* en position *mé*ta ou *para* ( $i = m$  ou  $i = p$ ) et la semicarbazide **1**, selon le bilan suivant :



16. Dire quelle réactivité du benzaldéhyde substitué **2-*i*-R** est mise à profit dans la formation de la semicarbazone **3-*i*-R**. Justifier le site le plus nucléophile de la semicarbazide.

Le spectre d'absorption UV des dérivés du benzaldéhyde est caractérisé par une bande d'absorption maximale dans la région 240-260 nm, tandis que la semicarbazone aromatique obtenue par réaction avec la semicarbazide possède un maximum d'absorption dans la région 280-340 nm. La Figure 5 illustre ce fait pour le suivi de la réaction du 4-cyanobenzaldéhyde avec la semicarbazide (une courbe toutes les 15 s). Ni la semicarbazide, ni l'eau, ni l'éthanol n'absorbent dans cette région spectrale.

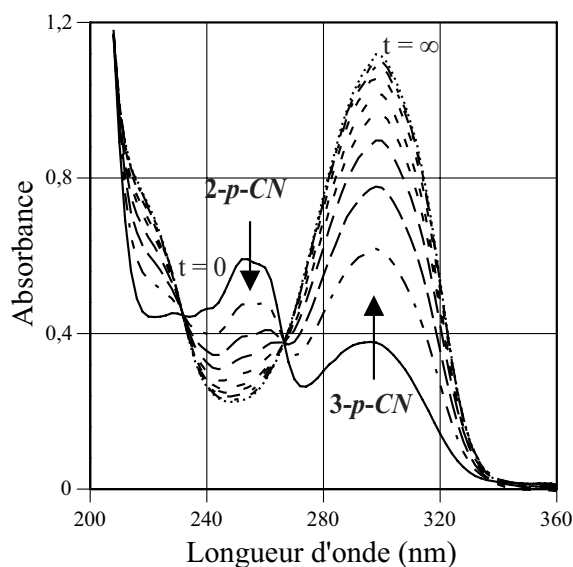


Figure 5 – Évolution temporelle du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **2-*p*-CN** en présence de semicarbazide

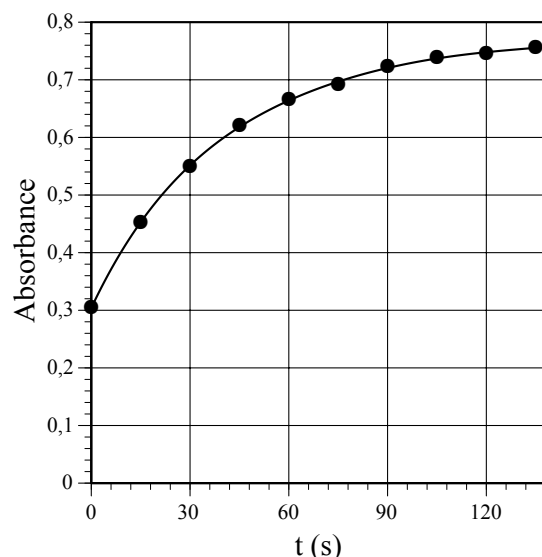


Figure 6 – Variation de l'absorbance de la solution réactionnelle de **2-*p*-CN** en fonction du temps à 280 nm

17. Écrire la loi de vitesse de formation de **3-*p*-CN**, notée  $v(3\text{-}p\text{-CN})$ , caractérisée par une constante de vitesse  $k(p\text{-CN})$ , en fonction de la concentration des réactifs dans le milieu. L'ordre partiel associé à la semicarbazide est de 1, tandis que celui associé à **2-*p*-CN** est quelconque. Simplifier cette loi pour les concentrations initiales en réactifs ci-dessous. Définir  $k_{obs}(p\text{-CN})$  constante de vitesse apparente de la réaction dans ces conditions.

$$[\text{semicarbazide}]_0 = 0,040 \text{ mol.L}^{-1}$$

$$[2\text{-}p\text{-CN}]_0 = 4,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$$

18. Donner l'expression de l'absorbance  $A(t)$  à 280 nm en fonction de sa concentration  $[3\text{-}p\text{-CN}](t)$  au temps  $t$ , de  $[2\text{-}p\text{-CN}]_0$  et des absorbances  $A_0$  et  $A_\infty$  respectivement en début et en fin de réaction.
19. Donner l'expression de  $A(t)$  en fonction du temps  $t$ , de  $k_{obs}(p\text{-CN})$ ,  $[2\text{-}p\text{-CN}]_0$ ,  $A_0$  et  $A_\infty$ , dans le cas où l'ordre partiel en benzaldéhyde substitué **2-*p*-CN** serait zéro.
20. La variation de l'absorbance  $A(t)$  en fonction du temps, à 280 nm, est donnée dans la Figure 6, pour la réaction entre **2-*p*-CN** et la semicarbazide, à pH 1,7. Les variations respectives de  $\ln \frac{A(t) - A_\infty}{A_0 - A_\infty}$  et  $\frac{A_\infty - A_0}{A_\infty - A(t)}$  en fonction du temps sont rassemblées sur les Figures 7 et 8. Sur la base de ces données, déterminer l'ordre partiel en réactif **2-*p*-CN**. Évaluer  $k_{obs}(p\text{-CN})$ .

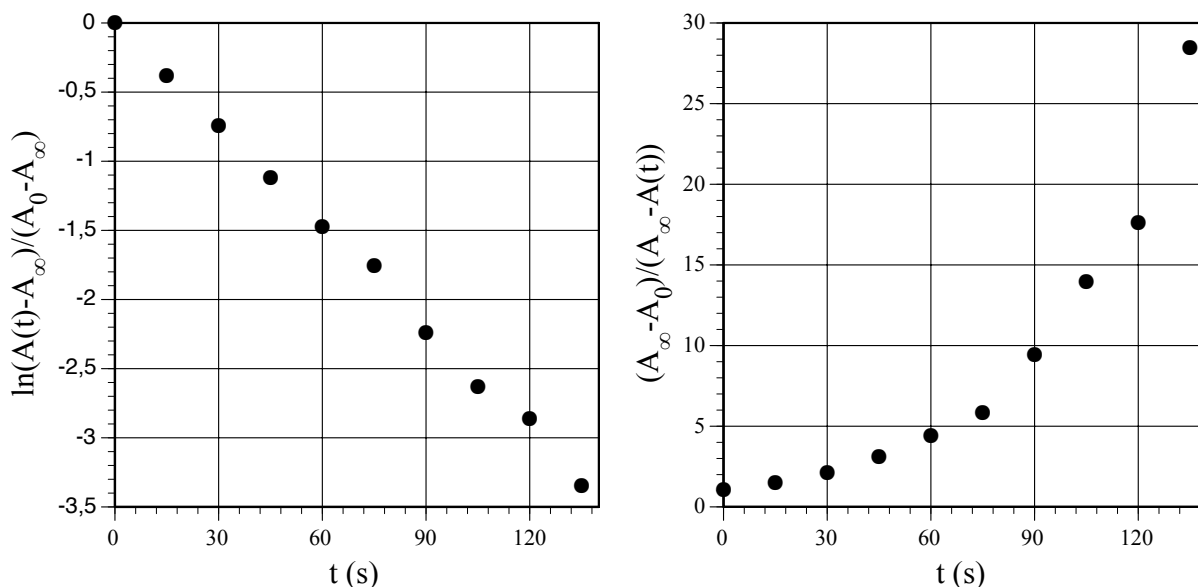


Figure 7 et Figure 8 – Variations de  $\ln \frac{A(t) - A_\infty}{A_0 - A_\infty}$  et  $\frac{A_\infty - A_0}{A_\infty - A(t)}$  en fonction du temps

À pH 1,7, l'évolution de  $\log(k_{\text{obs}}(i-R)/k_{\text{obs}}(H))$  en fonction de  $\sigma(i-R)$  est rapportée sur la Figure 9 pour les benzaldéhydes *R*-substitués.

21. Indiquer si la formation des semicarbazones aromatiques **3-*i*-R** suit une corrélation de Hammett et déterminer, le cas échéant, le coefficient de réaction correspondant. Dédurre si un déficit ou un excès électronique se développe au voisinage du centre réactionnel au cours de cette transformation. Motiver votre réponse.

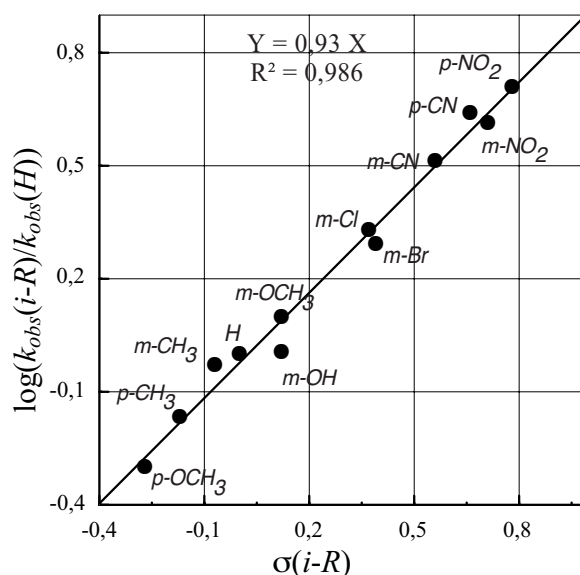
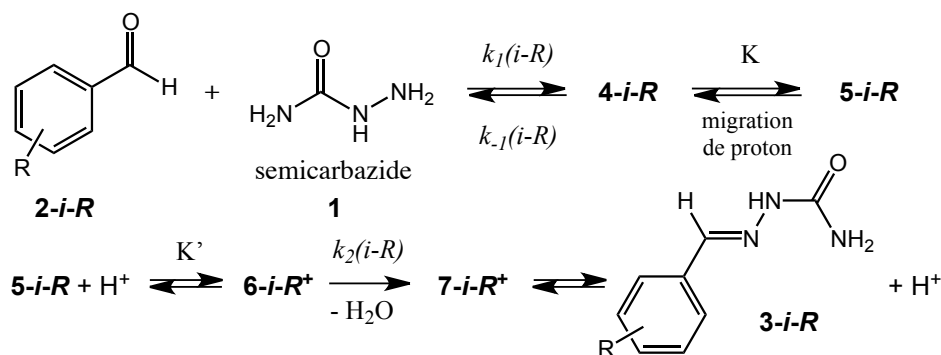


Figure 9 – Graphe de Hammett pour la formation des semicarbazones **3-*i*-R**, à pH 1,7

22. En admettant que les effets électroniques soient additifs, et que la concentration initiale en **1** soit la même que précédemment, calculer  $k_{\text{obs}}$  pour le 3,5-diméthoxybenzaldéhyde, notée  $k_{\text{obs}}(\text{di-O-Me})$ . On donne  $10^{-0,39} \sim 0,4$ . La valeur moyenne obtenue sur 5 mesures pour cette constante est de  $8,5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ . Commenter.
23. On suppose un mécanisme de formation des semicarbazones aromatiques **3-*i*-R** en cinq étapes, selon le schéma réactionnel de la page suivante.





Identifier les structures de **4-*i*-R** et **5-*i*-R**. Préciser dans quel sens l'échange de proton entre **4-*i*-R** et **5-*i*-R** est favorisé, et indiquer pourquoi.

24. Identifier les structures des cations **6-*i*-R<sup>+</sup>** et **7-*i*-R<sup>+</sup>**.

25. On admettra que les échanges de protons sont rapides devant les étapes de formation et de rupture de liaisons impliquant des atomes plus lourds que l'hydrogène. Sur la base du graphe de Hammett donné en Figure 9, déterminer quelle étape est cinétiquement déterminante dans la formation des semicarbazones aromatiques **3-*i*-R**, à pH 1,7.

26. Le graphe de Hammett pour la formation de **3-*i*-R** à pH 6,5 est donné dans la Figure 10. Proposer une interprétation pour expliquer ce comportement non-linéaire et déterminer l'étape cinétiquement déterminante pour  $\sigma(i-R) < 0$  et  $\sigma(i-R) > 0$ . Expliquer le signe de  $\rho$  pour chaque régime.

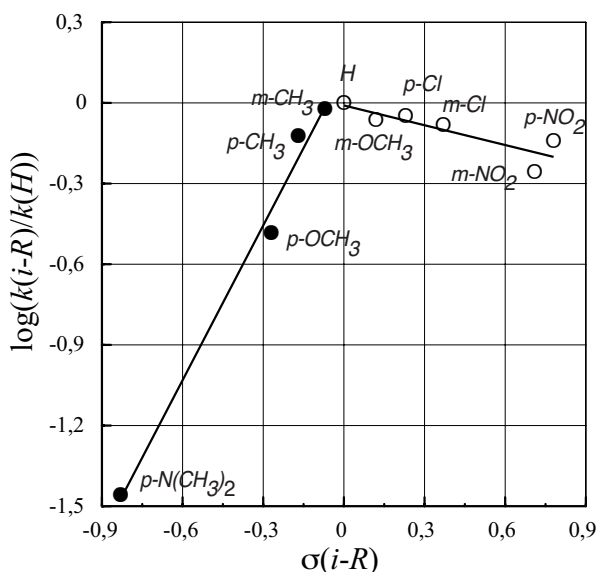


Figure 10 – Graphe de Hammett pour la formation des semicarbazones **3-*i*-R**, à pH 6,5

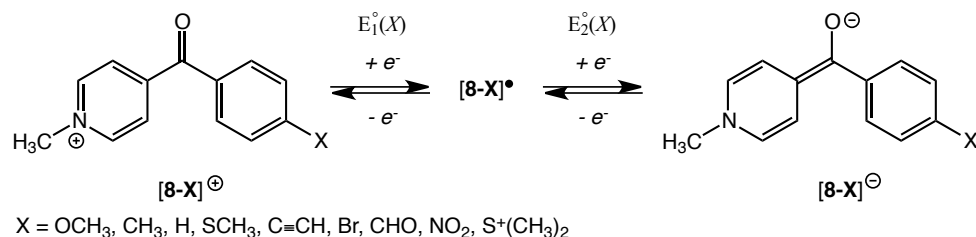
27. Montrer sur la base du mécanisme présenté en question 23, que la loi de vitesse de formation de la semicarbazone **3-*i*-R** s'écrit sous la forme :  $v = k(i-R)[2-i-R][\text{semicarbazide}]$ . Justifier les approximations conduisant à cette équation et exprimer  $k(i-R)$  en fonction de  $k_1(i-R)$ ,  $k_{-1}(i-R)$ ,  $k_2(i-R)$ ,  $[\text{H}^+]$ , et des constantes d'équilibre  $K$  et  $K'$ .

28. Soient  $\rho_1$ ,  $\rho_{-1}$  et  $\rho_2$  les constantes de réactions associées respectivement à  $k_1(i-R)$ ,  $k_{-1}(i-R)$ , et  $k_2(i-R)$ . Exprimer  $\log \frac{k(i-R)}{k(H)}$  en fonction de  $\rho_1$ ,  $\rho_{-1}$ ,  $\rho_2$ , et de  $\sigma(i-R)$ . En déduire que la corrélation

$$\log \frac{k(i-R)}{k(H)} = f(\sigma(i-R)) \text{ n'est pas linéaire.}$$

#### IV. Propriétés physico-chimiques de médiateurs redox

Dans cette partie, la relation de Hammett est appliquée aux réactions de réduction électrochimique d'une famille de molécules organiques stables sous plusieurs états d'oxydation. De telles molécules sont particulièrement attrayantes comme médiateurs redox, catalyseurs de transfert d'électron, ou comme briques élémentaires pour l'élaboration de matériaux organiques électro-chromiques ou semi-conducteurs. Parmi elles, les *cations* 4-benzoyl-*N*-méthylpyridinium (notés  $[8-X]^+$ ) sont à l'origine de deux couples redox stables,  $[8-X]^+/[8-X]^\bullet$  et  $[8-X]^\bullet/[8-X]^\ominus$ , caractérisés par leur potentiel standard  $E_1^\circ(X)$  et  $E_2^\circ(X)$ , respectivement. Les cations  $[8-X]^+$  sont utilisés sous la forme de sels dissous dans l'acétonitrile ( $CH_3CN$ ) et on supposera que le solvant organique et le contre-ion chlorure sont chimiquement inertes dans la réduction de  $[8-X]^+$ . On admettra que les échanges électroniques sont rapides.



29. Le spectre infrarouge (IR) des composés  $[8-X]^+$  est caractérisé par deux bandes d'absorption, à  $1650-1685\text{ cm}^{-1}$  et  $1638-1643\text{ cm}^{-1}$ . La Figure 11 montre clairement que la position des deux bandes d'absorption infrarouge (repérées par  $\bullet$  et  $\circ$ ) caractéristiques de  $[8-X]^+$  est sensible à la nature de  $X$ . Indiquer quel(s) effet(s) électronique(s) est(sont) susceptible(s) de modifier la force des liaisons caractéristiques, puis déduire quelle répercussion cela a-t-il sur le nombre d'onde des liaisons. Illustrer ce phénomène en donnant un exemple dans le cas d'une molécule simple.

30. En se basant sur l'intensité de la variation attendue, attribuer les deux bandes d'absorptions IR aux fonctions ammonium ( $N^+-CH_3$ ) et carbonyle ( $C=O$ ) de  $[8-X]^+$ .

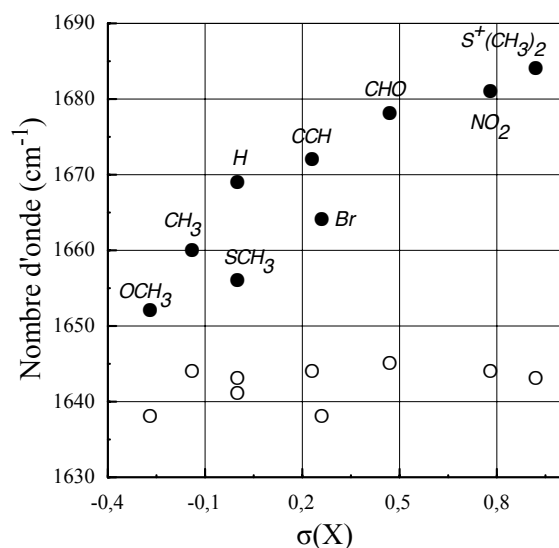


Figure 11 – Variation des nombres d'onde de vibration infrarouge des fonctions  $N^+-CH_3$  et  $C=O$  dans  $[8-X]^+$  en fonction des constantes  $\sigma(X)$  ; les substituants sont indiqués pour une seule série

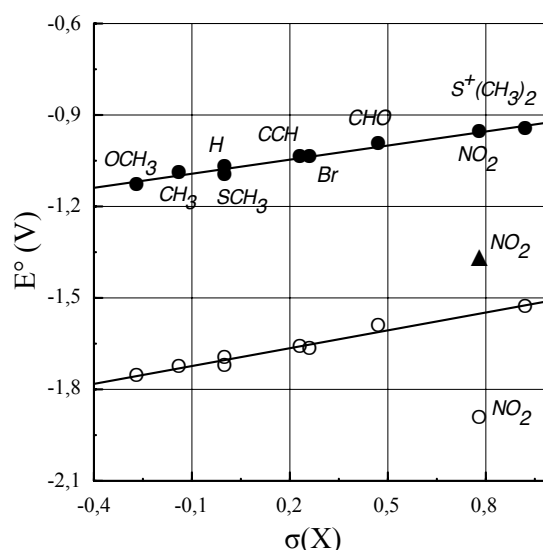


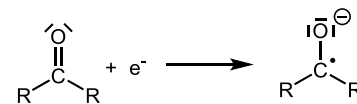
Figure 12 – Évolution de  $E_1^\circ(X)$  [ $\bullet$ , ordonnée à l'origine :  $-1,08\text{ V}$ , pente :  $0,15\text{ V}$ ] et  $E_2^\circ(X)$  [ $\circ$ , ordonnée à l'origine :  $-1,70\text{ V}$ , pente :  $0,20\text{ V}$ ] en fonction des constantes  $\sigma(X)$  ; les substituants sont indiqués pour une seule série

Les valeurs de  $E_1^\circ(X)$  et  $E_2^\circ(X)$  ont été mesurées pour neuf substituants différents et tous les cations 4-benzoyl-*N*-méthylpyridinium  $[8-X]^+$  présentent le même comportement redox, à l'exception de

$[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^+$  qui possède trois états de réduction stables et qui sera discuté dans les questions de la fin du problème. L'évolution de  $E_1^\circ(X)$  et  $E_2^\circ(X)$  en fonction des constantes  $\sigma(X)$  est donnée dans la Figure 12.

31. Écrire l'équation de Hammet pour ces deux réactions de réduction, puis en déduire l'expression de  $E_1^\circ(X)$  et  $E_2^\circ(X)$  en fonction de  $\sigma(X)$ ,  $E_1^\circ(H)$  et  $E_2^\circ(H)$ , et de deux nouvelles constantes de réaction de Hammet notées  $\rho'_1$  et  $\rho'_2$  que l'on précisera. On pourra noter  $K_1$  et  $K_2$  les constantes d'équilibre des réactions de réduction mentionnées plus haut.

32. La réduction mono-électronique d'une fonction cétone conduit à la formation d'un radical anion selon le schéma ci-contre. Écrire la structure de Lewis du radical anion obtenu par réduction mono-électronique de la benzophénone  $((\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{O})$ . Montrer que ce radical anion est stabilisé par résonance.



33. Le cation *N*-méthylpyridinium peut également subir une réduction mono-électronique par addition d'un électron sur la fonction iminium  $\text{C}=\text{N}^+$ . Écrire la structure de Lewis du radical obtenu par réduction mono-électronique du cation *N*-méthylpyridinium, et montrer que ce radical est aussi stabilisé par résonance.

34. Montrer que la réduction mono-électronique de  $[\mathbf{8}\text{-X}]^+$  peut conduire à deux radicaux distincts dont on explicitera les formules semi-développées. Sachant que les potentiels standard de réduction de la benzophénone  $((\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{O})$  et du cation *N*-méthylpyridinium sont respectivement  $-1,78$  V et  $-1,37$  V, déterminer la structure de  $[\mathbf{8}\text{-X}]^+$ .

35. À partir des résultats de la Figure 12, calculer  $\rho'_1$  et  $\rho'_2$ . Interpréter le signe de  $\rho'_1$ ,  $\rho'_2$ , et  $\rho'_2 - \rho'_1$ .

36. D'après la Figure 12, le cation  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^+$  peut subir trois étapes de réduction mono-électroniques dont les potentiels standards sont bien séparés. On note  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^\bullet$ ,  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^-$  et  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^{2-}$  les trois états de réduction de  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^+$ . Déterminer et justifier la structure de  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^\bullet$ .

37. Proposer une structure pour  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^-$  et  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^{2-}$ . On rappelle que le potentiel standard du couple [nitrobenzène]/[nitrobenzène]<sup>-</sup> vaut  $-1,54$  V. Indiquer si l'anion  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^-$  est radicalaire, et proposer une explication.

38. Évaluer les potentiels standards d'oxydoréduction des couples  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^\bullet/[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^-$  et  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^-/[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^{2-}$ . Dire pourquoi ils ne suivent pas la corrélation de Hammet de la Figure 12.

39. Montrer que l'espèce  $[\mathbf{8}\text{-NO}_2]^{2-}$  peut s'écrire sous la forme  $[\mathbf{8}\text{-Z}]^-$ , pour laquelle la nature du substituant *Z* sera précisée. Estimer  $\sigma(Z)$  d'après les résultats de la corrélation portant sur le deuxième transfert électronique. Préciser votre démarche. Justifier le signe de  $\sigma(Z)$  et comparer sa valeur à celle des constantes de Hammet données dans le Tableau 1.

40. En conclusion, expliciter en dix lignes au maximum la démarche de Hammet. En quoi le modèle est-il fécond et son application toujours d'actualité ?

## Deuxième problème

### Alcaloïdes - Biosynthèse et synthèse totale

Les alcaloïdes sont des substances naturelles azotées basiques comportant systématiquement, à quelques exceptions près, un hétérocycle azoté. Métabolites secondaires produits à partir d'acides aminés par des végétaux, des champignons ou certaines espèces animales, les alcaloïdes constituent le groupe de produits naturels le plus grand et le plus diversifié. Leurs propriétés biologiques très variées (analgésiques, antibiotiques, antifongiques, antitumorales, antipaludiques ...) justifient l'intérêt qu'ils suscitent. Il est intéressant de noter qu'à l'heure actuelle, 80% des principes actifs des médicaments contiennent un atome d'azote dans leur structure, et pour plus de la moitié d'entre eux, il s'agit d'un hétérocycle azoté. Dans ce problème, nous nous intéresserons à la famille des alcaloïdes issus du métabolisme de la lysine, en étudiant les étapes initiales de leur biosynthèse ainsi que la synthèse totale de deux composés de cette famille : l'allosédamine et la fawcettimine.

#### I. De la lysine aux pipéridines substituées : étude de deux étapes de la biosynthèse

La lysine [1] est un acide  $\alpha$ -aminé naturel dont la transformation en  $\Delta^1$ -pipéridine [4], constitue le point de départ de la biosynthèse de certains alcaloïdes. Les premières étapes de cette transformation sont habituellement représentées par le Schéma 1 suivant :

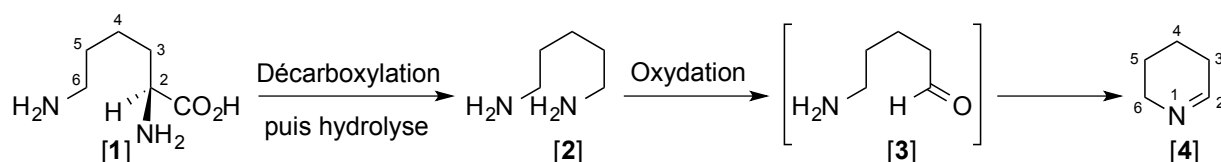


Schéma 1 – Formation de la  $\Delta^1$ -pipéridine [4] à partir de la lysine

La première étape de la biosynthèse de [4] est la décarboxylation de la lysine [1] catalysée par une enzyme (décarboxylase) associée au phosphate de pyridoxal [5] comme cofacteur. Ce cofacteur réagit tout d'abord avec la lysine [1] pour conduire intermédiairement à une imine [6].

De manière générale, les aldéhydes réagissent avec les amines primaires pour conduire à des produits de condensation de formule générale **A**, appelés imines, et de l'eau (Schéma 2). La formation des imines **A** est un processus équilibré réversible. Cet aspect est particulièrement important dans les transformations biosynthétiques étudiées.

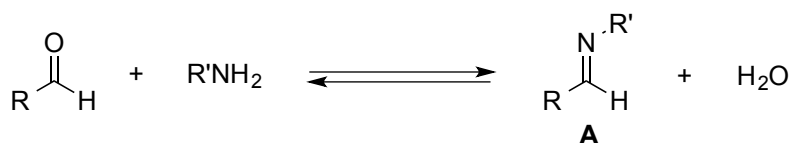


Schéma 2 – Formation d'une imine à partir d'un aldéhyde

1. Proposer un mécanisme pour cette transformation du Schéma 2 en faisant intervenir une catalyse par un acide de Brønsted fort.
2. Pour synthétiser des imines en laboratoire avec de bons rendements, une technique expérimentale, dans le cas où les composants sont peu volatils, consiste à chauffer un mélange d'aldéhyde et d'amine primaire en solution dans le benzène ou le toluène, en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS), en utilisant un montage à reflux équipé d'un séparateur de Dean-Stark. Expliquer l'intérêt de cette technique et le phénomène mis à profit.

- Déterminer la configuration absolue de la lysine naturelle [1]. Indiquer et justifier la structure de l'imine [6] issue de la condensation du groupe amino de la lysine en position 2 et du phosphate de pyridoxal [5] au pH physiologique (milieu considéré comme neutre).
- Au sein du site actif de l'enzyme, l'imine [6] formée subit une décarboxylation conduisant à un anion intermédiaire [7]. À partir de l'étude de la structure de [7], justifier la grande facilité avec laquelle cette décarboxylation se produit.

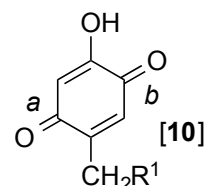
À partir de l'intermédiaire [7], deux voies de biosynthèse sont envisageables pour accéder au 5-aminopentanal [3] qui se cyclise ensuite spontanément en  $\Delta^1$ -pipéridéine [4]. Il est possible d'envisager selon une première voie la transformation de [7] en [3] sans passage par la cadavérine [2].

- Montrer que la protonation de [7] peut conduire à un composé intermédiaire [8] dont l'hydrolyse engendre directement le 5-aminopentanal [3] ainsi qu'un produit [9] à partir duquel le cofacteur doit être régénéré. Donner les structures des produits [8] et [9].

Une deuxième voie de biosynthèse, en accord avec le Schéma 1, envisage le passage par cadavérine [2] puis son oxydation en [3].

- Proposer un mécanisme expliquant la formation en une étape de [2] à partir de [7] ainsi que le rôle catalytique du phosphate de pyridoxal [5].
- Expliquer pourquoi la transformation de [2] en [3] est une oxydation, et pourquoi elle ne s'effectue que sur l'un des groupements amino.

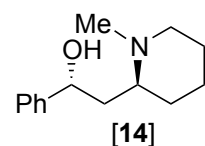
L'oxydation d'amines de formule générale  $R''CH_2NH_2$  en aldéhydes  $R''CHO$  peut être aussi catalysée par des enzymes (amine-oxydases à cuivre) qui utilisent comme cofacteur la topaquinone pour laquelle on adoptera la formule simplifiée [10] ci-contre ( $R^1 =$  reste polypeptidique).



- Écrire la structure de l'imine [11] qui résulterait de la condensation (au pH physiologique) de la cadavérine [2] et de la topaquinone [10], en justifiant lequel des groupes carbonyle *a* ou *b* est impliqué.
- L'imine [11] est en équilibre tautomérique avec une autre imine [12], possédant un cycle aromatique, dont la formation peut être catalysée par une base. Représenter cette imine [12].
- Quelle réaction l'imine [12] doit-elle subir pour conduire à [3] ? Indiquer la structure du sous-produit [13] formé dans cette réaction, permettant la régénération du cofacteur [10] par oxydation ( $[13] + O_2 + H_2O \rightarrow [10] + NH_3 + H_2O_2$ ).
- En utilisant comme nutriment de la lysine dont les atomes de carbone en position 2 ou 6 ont été sélectivement marqués au carbone 14, il a été observé que les alcaloïdes produits par les végétaux correspondants incorporaient un cycle azoté à six chaînons sélectivement marqué au carbone 14 en position 2 ou 6, respectivement. En déduire une information sur la véritable voie de biosynthèse de [4] à partir de la lysine [1].

## II. Synthèse de l'allosédamine

La (-)-allosédamine [14] appartient à la famille des alcaloïdes de *lobelia inflata* extraits d'une plante (« tabac indien ») poussant sur le continent nord-américain et utilisée par les populations locales, au dix-neuvième siècle, pour traiter les problèmes respiratoires malgré sa toxicité à dose élevée. Le cycle azoté à six chaînons de l'allosédamine est issu du métabolisme de la lysine alors que la chaîne latérale provient d'un autre acide aminé, la phénylalanine. Une synthèse de la (-)-allosédamine [14] a été réalisée à partir de l'alcool énantiomériquement enrichi [15] (F.-X. Felpin et J. Lebreton, 2002) ; le début de cette synthèse est décrit dans le Schéma 3.



(-)-Allosédamine

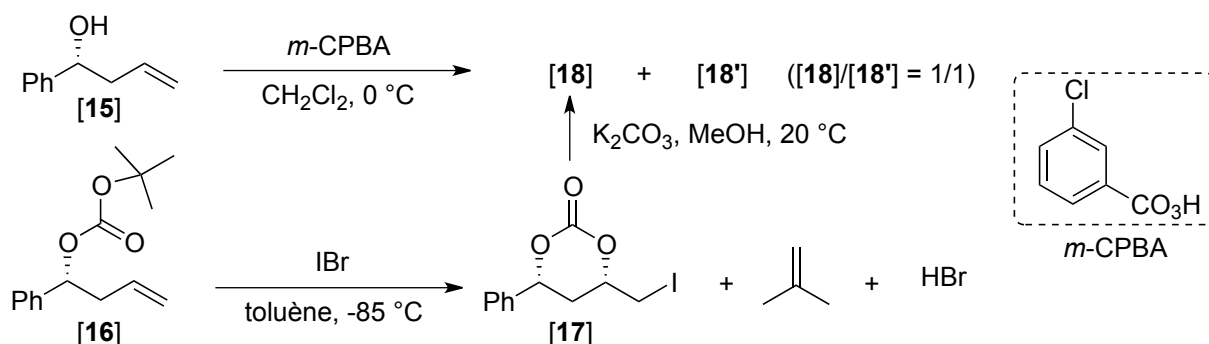


Schéma 3 – Début de la synthèse de la (-)-allosédamine

Le carbonate mixte [16] (synthétisé à partir de l'alcool [15]) réagit d'abord avec le bromure d'iode dans le toluène à -85 °C pour conduire sélectivement au carbonate cyclique [17].

12. Proposer un mécanisme pour la formation de [17] à partir de [16] (il n'est pas demandé de justifier la stéréosélectivité).

Dans le spectre de RMN du proton du composé [17] (enregistré à 200 MHz dans CDCl<sub>3</sub>), les signaux suivants sont observés :

| Déplacement chimique | Multiplicité du signal observé, constantes de couplage | Intégration |
|----------------------|--|-------------|
| 7,48 – 7,28 ppm      | multiplet  | 5H          |
| 5,49 ppm             | doulet de doublets, $J = 11,9$ Hz et $J = 2,9$ Hz      | 1H          |
| 4,65 ppm             | multiplet  | 1H          |
| 3,47 ppm             | doulet de doublets, $J = 10,7$ Hz et $J = 4,4$ Hz      | 1H          |
| 3,33 ppm             | doulet de doublets, $J = 10,7$ Hz et $J = 7,3$ Hz      | 1H          |
| 2,65 ppm             | doulet de triplets, $J = 14,3$ Hz et $J = 2,9$ Hz      | 1H          |
| 2,04 ppm             | doulet de triplets, $J = 14,3$ Hz et $J = 11,7$ Hz     | 1H          |

Ces caractéristiques spectrales permettent d'attribuer les orientations relatives des substituants présents sur le cycle à six chaînons **B** du composé [17] représenté en Figure 1 dans sa conformation chaise la plus stable en respectant la numérotation des atomes. Pour l'analyse du spectre, vous disposez des tables de déplacement chimiques en annexe et des valeurs représentatives données dans la Figure 1.

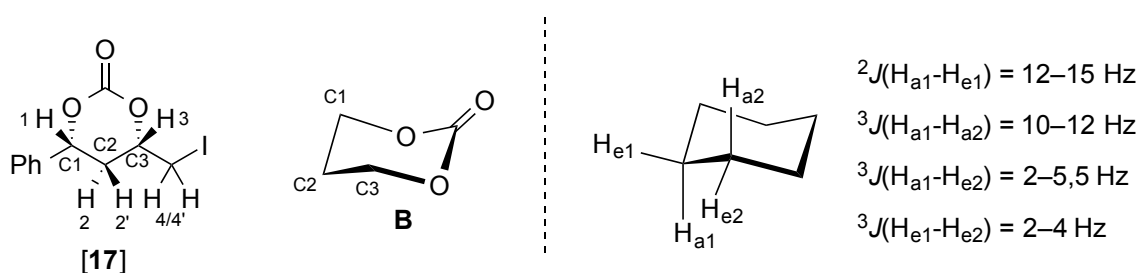


Figure 1 – Représentation du cycle **B** de [17] et valeurs représentatives des constantes de couplage entre des protons en position équatoriale/axiale portés par le même carbone ( ${}^2J$ ) ou par deux carbones voisins ( ${}^3J$ ) sur un cyclohexane en conformation chaise.

13. À l'aide de la table des  $J$  données en Figure 1 et de la table de déplacements chimiques fournie en annexe, attribuer le déplacement chimique du signal correspondant à H-1 et en déduire la position équatoriale ou axiale du groupe phényle sur le cycle **B** de [17].

14. Positionner sur une représentation dans l'espace de [17], dessiné dans sa conformation **B**, les protons H-1, H-2, H-2' et H-3. Attribuer les déplacements chimiques des signaux correspondant à

H-2, H-2' et H-3. Déduire de l'examen des constantes de couplage de ces protons la position équatoriale ou axiale du groupe iodométhyle.

15. Le traitement de [17] par le carbonate de potassium dans le méthanol mène ensuite sélectivement au composé [18]. Par ailleurs, l'alcool [15] a été traité par l'acide *mé*ta-chloroperoxybenzoïque (*m*-CPBA) dans le dichlorométhane à 0 °C et, dans ces conditions, un mélange équimolaire des deux composés isomères [18] et [18'] est obtenu. Indiquer la structure des composés [18] et [18'] et préciser leur lien de stéréoisomérisation.

La fin de la synthèse de la (-)-allosédamine est résumée sur le Schéma 4.

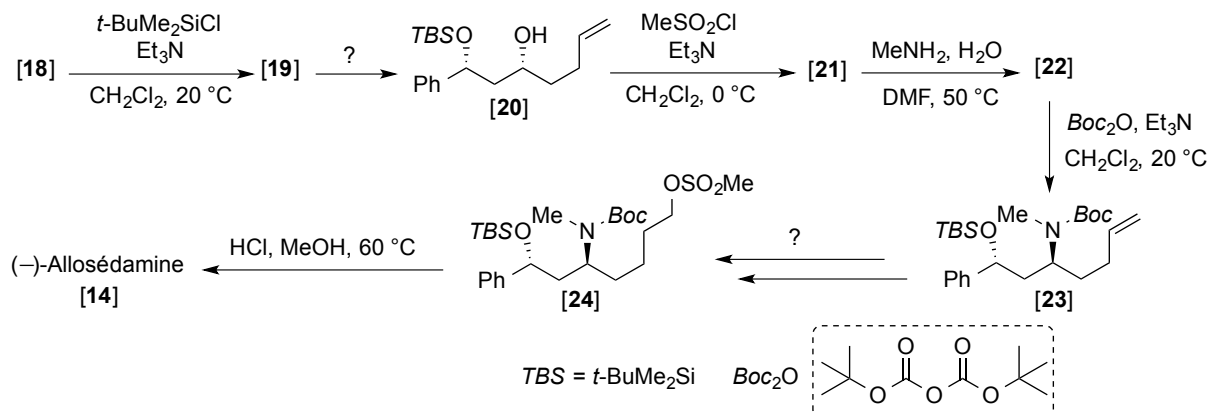


Schéma 4 – Fin de la synthèse de la (-)-allosédamine

Le composé [18] est traité par le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine puis le composé [19] obtenu est transformé en alcool secondaire [20]. L'alcool [20] traité par le chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine conduit au composé [21] (C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>SSi) qui est ensuite chauffé avec une solution aqueuse de méthylamine dans le diméthylformamide (DMF) pour obtenir l'amine [22]. Après traitement de [22] par le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc<sub>2</sub>O), le carbamate de *tert*-butyle [23] est isolé puis transformé en composé [24]. Finalement, le chauffage de [24] en présence d'acide chlorhydrique concentré dans le méthanol à 60 °C s'accompagne d'un dégagement gazeux de dioxyde de carbone et de 2-méthylpropène (l'éther silylé est aussi coupé dans ces conditions fortement acides). Après ajout d'hydrogénocarbonate de sodium solide jusqu'à obtention d'un pH de 9-10 puis extraction par le dichlorométhane et purification par chromatographie sur colonne de silice, la (-)-allosédamine [14] est isolée.

16. Préciser l'intérêt de la réaction menant à [19] dans la synthèse.
17. Proposer un réactif pour transformer [19] en alcool secondaire [20].
18. Indiquer les structures de [21] et de [22] en précisant bien la configuration de leurs centres stéréogènes.
19. Suggérer une séquence de plusieurs étapes permettant de transformer [23] en [24].
20. Expliquer la transformation de [24] en [14]. Expliquer pourquoi il est nécessaire lors du traitement final d'amener le mélange réactionnel à pH 10 avant extraction.

Une synthèse de la (+)-allosédamine utilise comme intermédiaire-clé le composé [*ent*-18], énantiomère de [18], comme indiqué dans le Schéma 5 en page suivante (B. Kang et S. Chang, 2004).

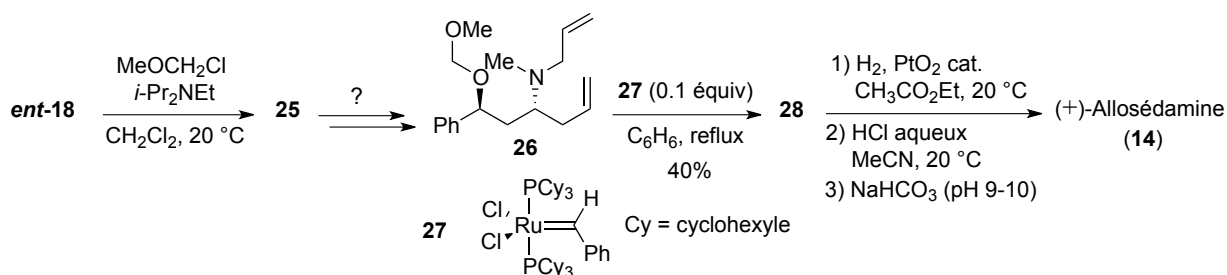
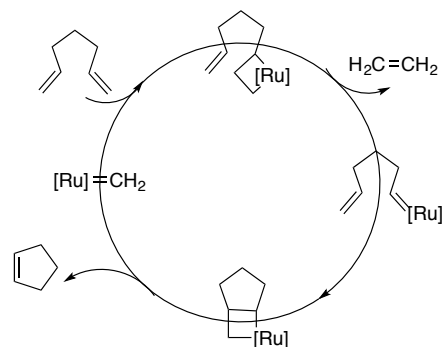


Schéma 5 – Synthèse de la (+)-allosédamine à partir de [ent-18]

Ce dernier est traité par le chlorure de méthoxyméthyle en présence d'une amine tertiaire puis le composé [25] obtenu est transformé en amine tertiaire [26]. Une solution du composé [26] est ensuite traitée par le complexe de ruthénium [27] (0,1 équiv) et chauffée dans le benzène à reflux pour conduire à nouveau un composé [28] (isolé avec un rendement moyen de 40%). Le composé [28] est alors successivement traité par du dihydrogène en présence d'une quantité catalytique d'oxyde de platine puis par de l'acide chlorhydrique pour obtenir, après passage en milieu basique, l'allosédamine [14].

21. En s'inspirant de la synthèse précédente et en conservant la méthylamine comme source de nucléophile azoté, proposer une suite de réactions permettant de transformer [25] en amine tertiaire [26].

22. En s'inspirant du cycle catalytique donné ci-contre, où  $[Ru]=CH_2$  représente le complexe de ruthénium, indiquer la structure de [28] obtenu à partir de [26]. Identifier le sous-produit gazeux formé. Préciser si le complexe de ruthénium [27] est un catalyseur ou un précurseur de catalyseur pour cette réaction.



23. Expliquer pourquoi la déprotection en milieu acide aqueux de l'alcool du composé issu de l'hydrogénation catalytique de [28] est aisée.

### III. Synthèse totale de la fawcettimine

La fawcettimine [29], isolée pour la première fois en 1959, appartient à la famille des alcaloïdes de *lycopodium* qui possèdent des structures polycycliques originales, et sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Ces alcaloïdes sont en partie issus du métabolisme de la lysine. Ainsi, la fawcettimine [29] possède une structure tétracyclique et un motif carbinolamine qui est en équilibre avec une forme ouverte dicéto-amine tricyclique [30] (Schéma 6).

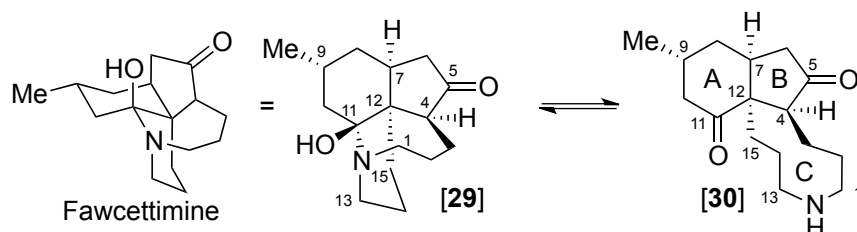


Schéma 6 – Équilibre de la fawcettimine avec sa forme ouverte

Dans cette partie, une synthèse totale de la fawcettimine est étudiée (G. Pan et R. M. Williams, 2012). Elle débute par l'élaboration du cycle B de [30] à partir du bromocétal [31] selon le Schéma 7 (page suivante).



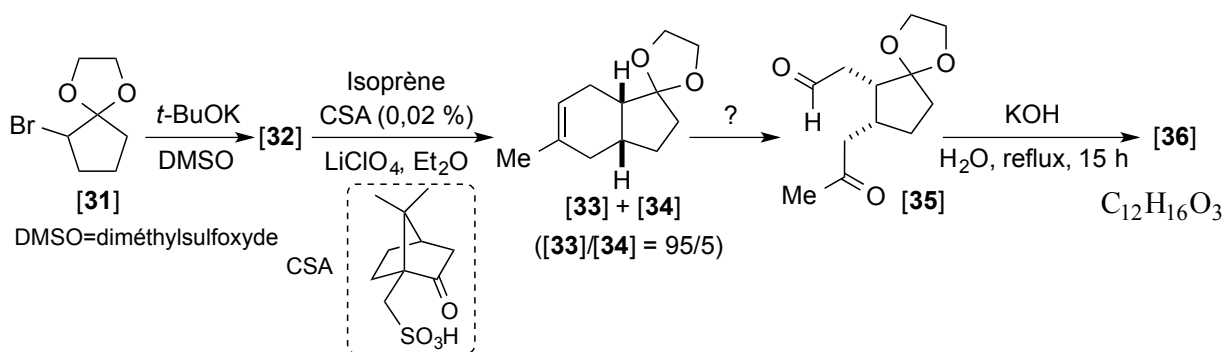


Schéma 7 – Construction du cycle B de la fawcettimine

24. Indiquer quel type réaction permet de passer de [31] à [32]. Donner la structure de [32]. Le composé [32] obtenu réagit avec l'isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène) en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Brønsted tel que l'acide camphre-10-sulfonique, noté CSA, dans une solution concentrée de perchlorate de lithium dans l'éther anhydre, et conduit à un mélange de deux composés [33] et [34] dans un rapport 95/5.
25. Quel type de réaction permet la synthèse du composé [33] ? Quelle espèce, engendrée à partir de [32] et possédant une double liaison appauvrie en électrons, participe à cette réaction ? On précise que le milieu  $\text{LiClO}_4/\text{Et}_2\text{O}$  favorise la réaction mais que celle-ci n'a pas lieu en l'absence de CSA. En outre, le même résultat est obtenu quel que soit l'énantiomère de CSA utilisé.
26. Indiquer la structure du produit minoritaire [34].
27. Comment peut-on transformer [33] en [35] ?
28. Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) du composé [36] en solution dans  $\text{CDCl}_3$  présente les signaux suivants :  $\delta$ (ppm) 6,61 (multiplet, 1H), 4,00-3,77 (multiplet, 4H), 3,50 (multiplet, 1H), 2,78-2,48 (multiplet, 3H), 2,28 (singulet, 3H), 2,00-1,51 (multiplet, 4H). Indiquer la structure de [36] en la justifiant et proposer un mécanisme pour sa formation à partir de [35].

Le bicyclic A-B de [30] est ensuite élaboré à partir de [36] en accord avec le Schéma 8.

29. La cycloaddition de [36] et [37], réalisée en tube scellé à 180 °C, est totalement régiosélective. Indiquer la structure du composé majoritaire [38] obtenu, sachant qu'il résulte d'une cycloaddition avec « approche *endo* ». Quel est le lien de stéréoisomérisme entre [38] et [38'] ?

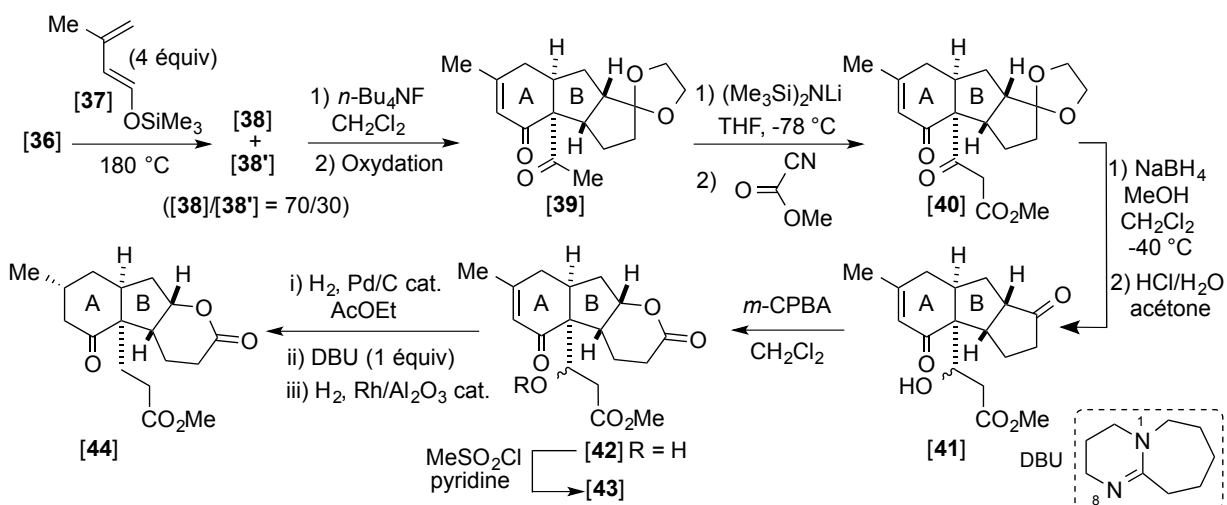


Schéma 8 – Construction du bicyclic A-B de la fawcettimine

30. L'énone [39] qui résulte d'une déprotection suivie d'une oxydation du mélange précédent [38] + [38'] génère par traitement avec  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$  un intermédiaire qui est opposé au cyanoforniate

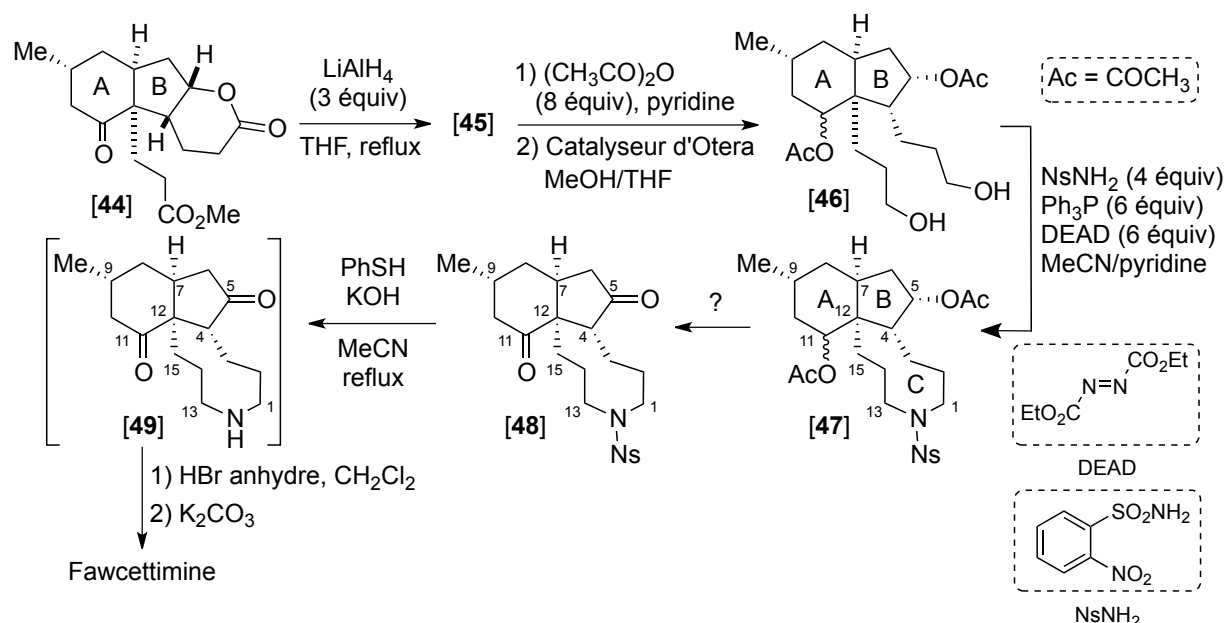
de méthyle pour donner [40]. Quelle espèce est engendrée à partir de [39] ? Le composé [40] possède deux groupes carbonyle cétoniques. Expliquer lequel est le plus réactif vis-à-vis d'une attaque nucléophile.

31. La transformation de [41] (obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères par réduction de [40] suivie d'une hydrolyse) en [42] est induite par traitement avec l'acide *mé*ta-chloroperoxybenzoïque (*m*-CPBA). Pourquoi la double liaison C=C de [41] n'est-elle pas affectée lors de cette étape ?

Le composé [43] obtenu en traitant [42] par le chlorure de méthanesulfonyle dans la pyridine, est engagé dans une séquence de trois étapes successives (réalisées dans le même réacteur) : hydrogénation catalysée par du palladium sur charbon dans l'acétate d'éthyle, addition de DBU, puis hydrogénation catalysée du produit résultant par du rhodium sur alumine.

32. Quel est le rôle de chacune des étapes menant de [43] à [44] ? Indiquer quel atome d'azote du DBU (N1 ou N8) possède des propriétés basiques ( $pK_a$  du couple  $DBU \cdot H^+ / DBU = 12,4$ ), et justifier le raisonnement utilisé.

La construction finale du tricycle *A-B-C* de [30] est assurée par la série de transformations du Schéma 9.



33. Le composé [44] subit une réduction exhaustive par  $LiAlH_4$ . Indiquer la structure de [45]. Combien d'équivalents de  $LiAlH_4$  seraient théoriquement nécessaires pour cela ?

Le polyol obtenu [45] est ensuite estérifié par action d'un large excès d'anhydride éthanóique dans la pyridine pour conduire à un tétra-ester dont les deux groupes hydroxy primaires sont sélectivement libérés par traitement avec le catalyseur d'Otera [ $t\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{OH})\text{Cl}$ ] $_2$  dans un mélange MeOH/THF. Le cycle azoté à neuf chaînons (cycle *C*) est construit en traitant le diol [46] par le 2-nitrobenzènesulfonamide ( $NsNH_2$ ) en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD).

34. Sachant qu'en présence de triphénylphosphine, d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et d'une substance acide  $A-H$  [ $pK_a(AH/A^-) < 13$ ], un alcool  $R^1CH_2OH$  conduit à un sel d'oxyphosphonium de formule  $R^1CH_2-O-PPh_3^+ \cdot A^-$  (l'hydrazide  $EtO_2C-NH-NH-CO_2Et$  étant formé comme sous-produit), proposer un mécanisme pour expliquer la formation du cycle azoté du composé [47].

35. Quelles sont les opérations à réaliser pour transformer le tricycle [47] en dicétone [48] ?

36. Le groupement 2-nitrobenzènesulfonyle ( $Ns$ ) présente l'intérêt de pouvoir être coupé par traitement avec un excellent nucléophile tel le thiophénolate de potassium (Schéma 10). Cette réaction fait intervenir un mécanisme en deux étapes correspondant à une addition suivie d'une élimination. Proposer une structure pour l'intermédiaire **C** et en déduire le rôle important exercé par le groupe nitro. Ecrire la structure de l'intermédiaire **D**.

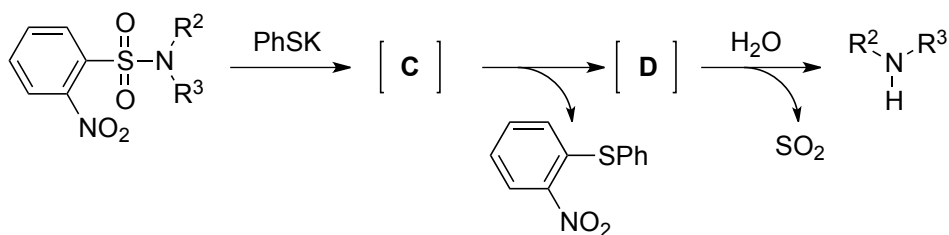


Schéma 10 – Étapes de coupure d'une 2-nitrobenzènesulfone par le thiophénolate de potassium

Après déprotection de l'atome d'azote, l'aminodicétone [49] n'est pas isolée mais directement traitée par une solution de HBr dans le dichlorométhane anhydre pour conduire à la formation de cristaux de bromhydrate d'ammonium de la fawcettimine, à partir desquels l'alcaloïde est libéré par traitement avec  $K_2CO_3$ .

37. La configuration du carbone C4 est différente dans le composé [49] et dans la fawcettimine. Il a été observé que cette inversion de configuration se produisait au moment du traitement de [49] en milieu acide (HBr) qui conduit à la formation du squelette tétracyclique de [29]. Par quelle espèce intermédiaire cette inversion de configuration se produit-elle ? La représenter.
38. La fawcettimine obtenue à l'issue de cette synthèse est-elle obtenue sous forme optiquement enrichie ou sous forme de mélange racémique ?

**Données :**

**Tables de spectroscopie RMN  $^1H$**   
Déplacements chimiques

| Substituant                         | Déplacement chimique (en ppm) |
|-------------------------------------|-------------------------------|
| C=C-H                               | 4,5 – 7,0                     |
| CH <sub>2</sub> -C=C                | 2,1 – 2,6                     |
| CH-C=C                              | 2,4 – 2,9                     |
| Ar-H                                | 6,5 – 8,2                     |
| CH-Ar                               | 2,4 – 2,6                     |
| CH <sub>2</sub> -I                  | 2,1 – 3,5                     |
| CH <sub>2</sub> -C-O (cyclique)     | 1,5 – 1,7                     |
| CH-O (cyclique)                     | 3,8 – 5,3                     |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH-O | 4,4 – 4,9                     |
| CH <sub>3</sub> -CO-                | 2,1 – 2,3                     |

**pK<sub>a</sub> de la lysine**

$$pK_{a1} = 2,2$$

$$pK_{a2} = 8,9$$

$$pK_{a3} = 10,5$$

★ ★  
★