Concours Centrale-Supélec, France

Session 2021, filière PC

Chimie

Durée : 4 heures

Ce que traite le sujet

- Partie I : caractéristiques et applications de la liaison halogène
- Parties II.A et II.B : catalyseurs TADDOL et réaction hétéro Diels-Alder
- Partie II.C : synthèse de la (-)-pestalotine

Sujet reproduit sans retouche à partir de la page suivante.

Résumé des parties, chapitres de cours liés et autres années :
prepahelp.com/annales/centrale/pc/2021/chimie

Prepa Help ne revendique aucun droit sur le sujet, propriété de l'organisateur du concours.

CONCOURS CENTRALE•SUPÉLEC

Chimie

PC

2021

4 heures

Calculatrice autorisée

Liaison hydrogène et liaison halogène

Les caractéristiques et le rôle de la liaison hydrogène sont connus depuis fort longtemps : influence sur les structures (glace, matériaux polymères, protéines...), sur les propriétés physiques (changements d'état, conductivité...), sur la réactivité chimique, notamment dans le vivant.

La liaison halogène est une interaction très analogue à la liaison hydrogène et observée dans des assemblages présentant des motifs du type C–X · · · B, où l'atome d'halogène X qui est lié à un atome de carbone interagit avec un autre halogène ou avec une base de Lewis B. L'origine de cette interaction a été associée à l'anisotropie de la distribution électronique autour du noyau de l'halogène. Cet effet, appelé « *polar flattening*[1] », induit un rayon atomique effectif plus petit le long de l'axe de la liaison C–X que dans le plan perpendiculaire à cette direction. Un article récent de Marc Fourmigué sur la liaison hydrogène, publié dans *L'actualité chimique*[2] comporte une représentation de cet aplatissement polaire reproduite en figure 1, des données expérimentales, une modélisation et diverses applications de cette liaison.

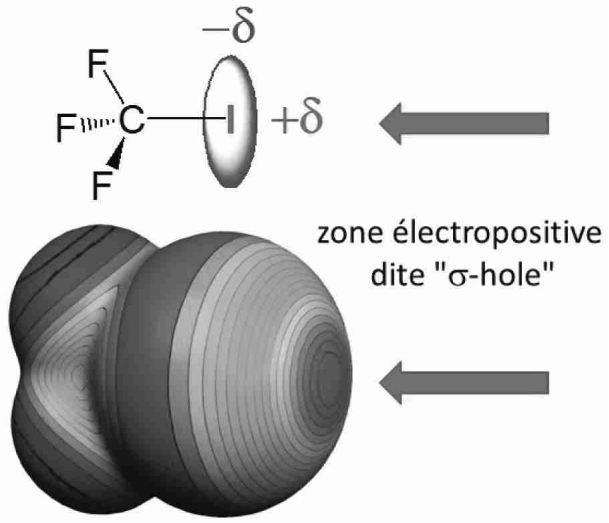


Figure 1 Représentation de la zone électropositive autour d'un atome d'iode

La définition de la liaison halogène adoptée par l'UIPAC[3] est la suivante : « A halogen bond occurs when there is evidence[4] of a net attractive interaction between an electrophilic region associated with a halogen atom in a molecular entity and a nucleophilic region in another, or the same, molecular entity. »

La liaison halogène est aussi efficace que la liaison hydrogène dans la formation des assemblages moléculaires, ce qui est mis à profit dans les domaines de l'ingénierie cristalline et de la chimie supramoléculaire. Par ailleurs, la taille, la polarisabilité et le caractère lipophile des atomes d'halogène ouvrent des développements non rencontrés dans des assemblages à liaison hydrogène.

Ce sujet propose l'étude des principales caractéristiques de la liaison halogène, par comparaison avec la liaison hydrogène, et de leurs applications dans différents domaines. Il comporte deux parties indépendantes.

I Caractéristiques et applications de la liaison halogène 2
I.A Atomes d'halogène et ions halogénure 2
I.B Caractéristiques structurales de la liaison halogène 2
I.C Aspects énergétiques des liaisons hydrogène et halogène 3
I.D Liaison halogène à caractère covalent 3
I.E Un donneur-accepteur de liaisons hydrogène et halogène, le fluorure d'hydrogène HF 4
I.F Ingénierie cristalline 5

[1] Applatissement polaire.
[2] Marc Fourmigué. La liaison halogène. *L'actualité chimique*. 2018. 426, 11–18.
[3] Union internationale de chimie pure et appliquée.
[4] *evidence* : preuve

BY-NC-SA

II Liaison hydrogène et organocatalyse en synthèse organique 6
II.A Préparation des catalyseurs TADDOL 6
II.B Réaction hétéro Diels-Alder et organocatalyse par liaison hydrogène 7
II.C Synthèse de la (−)-pestalotine et d'un de ses analogues non naturels 11

Les questions nécessitant des prises d'initiative avec élaboration d'une démarche de résolution ou d'analyse d'informations sont indiquées par la présence d'une barre verticale.

Différentes données et formules topologiques de composés organiques sont fournies en fin d'énoncé.

I Caractéristiques et applications de la liaison halogène

I.A – Atomes d'halogène et ions halogénure

Q 1. Écrire la configuration électronique de valence de l'atome de fluor dans son état fondamental.

Q 2. Indiquer la position de la famille des halogènes dans la classification périodique en précisant le numéro de leur colonne. Justifier la structure des ions halogénure.

Q 3. Justifier qualitativement l'évolution du rayon de Van der Waals des halogènes et de la polarisabilité des ions halogénure.

I.B – Caractéristiques structurales de la liaison halogène

Le premier exemple de la synthèse d'un assemblage à liaison halogène remonte au début du XIX^{e} siècle quand Jean-Jacques Colin, travaillant dans le laboratoire de Joseph Louis Gay-Lussac à Paris, observe la formation d'un assemblage formé à partir d'ammoniac et de diiode. Il faudra cependant attendre un siècle et les travaux de Robert Mulliken[5] pour avoir une compréhension de l'origine de l'interaction entre ces deux entités.

Les caractéristiques structurales majeures d'une liaison halogène s'observent dans les figures 2 et 3 ; les distances sont déduites des structures cristallines.

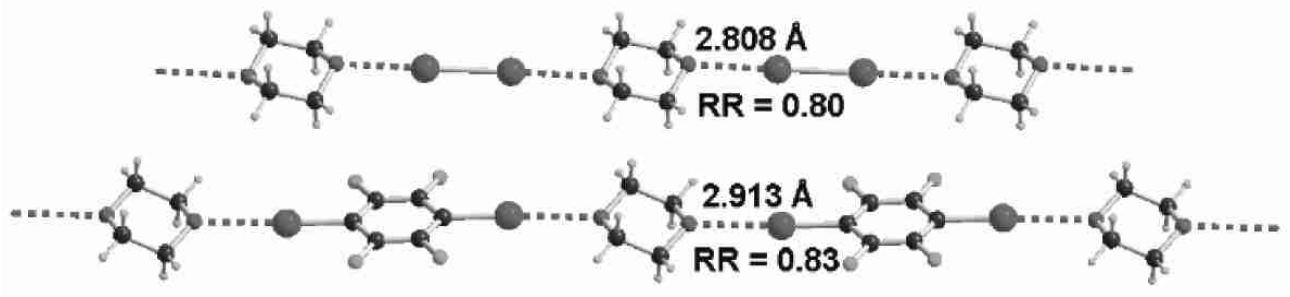


Figure 2 Exemples d'association par liaison halogène, à l'état solide cristallin, entre le dioxane comme accepteur ditopique de liaison halogène et (en haut) le diiode, (en bas) le para-diiodotétrafluorobenzène (PIFB)

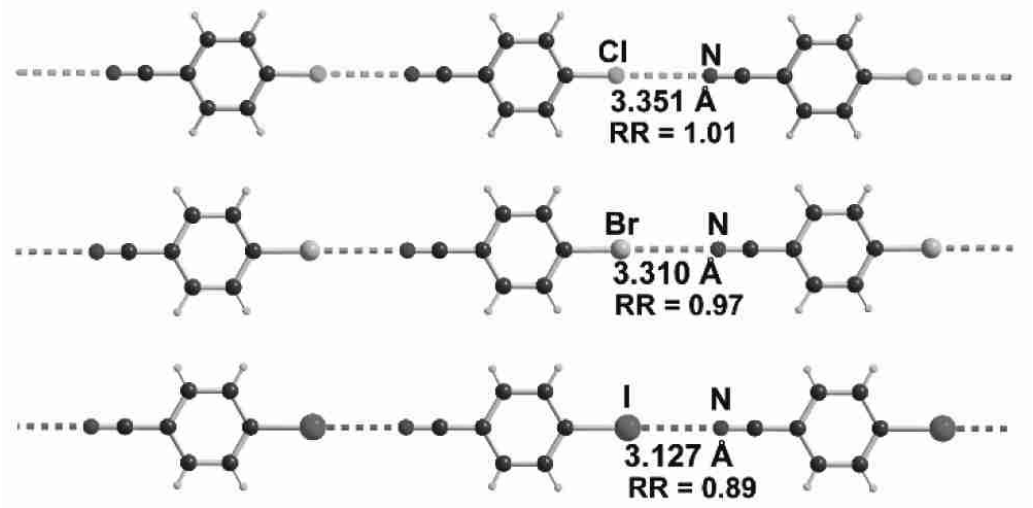


Figure 3 Évolution de la liaison halogène et du rapport de réduction dans les para-halobenzonitriles cristalisés

[5] Robert S. Mulliken. Structures of Complexes Formed by Halogen Molecules with Aromatic and with Oxygenated Solvents. *J. Am. Chem. Soc.* 1950. 72, 1, 600–608.

BY-NC-SA

La directionnalité de la liaison halogène est analogue à celle de la liaison hydrogène, quoique plus marquée. Un rapprochement des atomes X et Y engagés dans la liaison halogène est aussi observé, ce qui se traduit par une distance $d_{X\cdots Y}$ plus faible que la somme des rayons de Van der Waals ($r_X + r_Y$). Ceci est quantifié par le rapport de réduction noté RR et défini par le quotient :

$$RR = \frac{d_{X\cdots Y}}{r_X + r_Y}.$$

Ce rapport permet des comparaisons entre assemblages impliquant des atomes différents.

Q 4. Justifier le caractère d'accepteur de liaison halogène de la molécule d'ammoniac.

Q 5. Le dioxane est qualifié d'accepteur ditopique de liaison halogène. Proposer une définition du qualificatif « ditopique » attribué à cette entité.

Q 6. Préciser l'agencement géométrique des atomes participant à une liaison halogène. Comparer le pouvoir donneur des différents atomes d'halogène et proposer une interprétation en termes de polarité et/ou de polarisabilité.

I.C – Aspects énergétiques des liaisons hydrogène et halogène

I.C.1) Liaison hydrogène dans la glace

On souhaite étudier les caractéristiques structurales et énergétiques de la liaison hydrogène dans la glace, de structure de type diamant. Dans cette structure, les atomes d'oxygène des molécules d'eau occupent un réseau cubique à faces centrées et la moitié des sites tétraédriques de ce réseau (1 sur 2 en alternance).

Q 7. Représenter, dans l'espace, l'environnement proche d'une molécule d'eau et indiquer la coordinence des molécules d'eau dans cette structure de type diamant. Mettre en évidence sur ce schéma, pour la molécule d'eau représentée, les liaisons hydrogène associées.

Q 8. Déterminer la valeur de la longueur d'une liaison hydrogène dans la glace et la comparer à celle de la liaison covalente O–H. Commenter.

Q 9. Évaluer l'énergie de dissociation d'une liaison hydrogène dans la glace et la comparer à l'enthalpie de dissociation de la liaison covalente O–H. Préciser les approximations effectuées.

Q 10. Déterminer le pourcentage moyen de liaisons hydrogène dissociées lors de la fusion de la glace.

I.C.2) Énergie de la liaison halogène

Le tableau 1 regroupe l'énergie d'interaction, notée E_X, entre deux molécules associées sous forme dimère par liaison halogène.

Molécule	CH_3Cl	CH_3Br	CH_2FCl	CH_2FBr
E_X ($kJ{\cdot}mol^{-1}$)	1,03	2,48	2,16	3,13

Tableau 1 Énergie d'interaction entre dimères associés par liaison halogène

Q 11. Représenter un de ces dimères. Indiquer si les valeurs des énergies d'interaction sont conformes aux précédentes observations expérimentales sur les liaisons halogène. Proposer une interprétation pour rendre compte du rôle du fluor.

I.D – Liaison halogène à caractère covalent

La formation d'une liaison halogène peut prendre un caractère covalent ; ceci est illustré par l'exemple de l'anion triiodure I_3^- dont on peut modéliser la formation par l'établissement d'une liaison halogène entre une molécule de diiode et un anion iodure.

Les orbitales frontalières de l'anion triiodure peuvent être modélisées à partir de l'interaction entre des orbitales de fragment : une orbitale p du fragment de l'anion iodure et des orbitales σ et σ^* du fragment I_2 étiré. L'article de *L'actualité chimique* propose le schéma reproduit en figure 4 pour rendre compte de cette interaction.

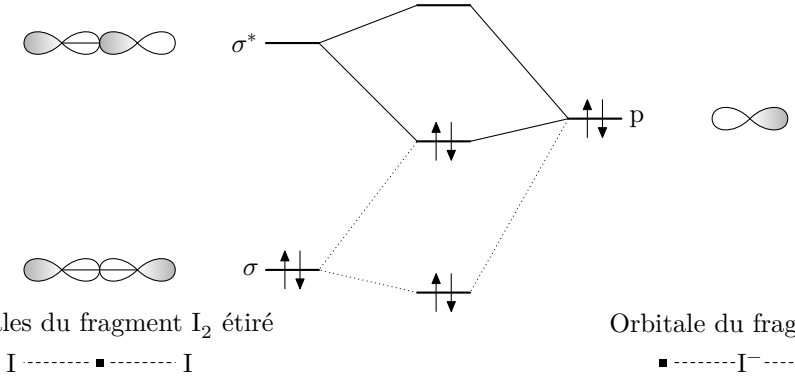


Figure 4 Interaction entre les orbitales de fragment considérées pour l'anion triiodure

BY-NC-SA

La figure 5 produite à l'aide d'OrbiMol[6] précise les orbitales frontalières pour l'anion triiodure.



HO –3,74 eV BV 2,75 eV

Figure 5 Orbitales frontalières de l'anion triiodure

I.D.1) Étude structurale de l'anion triiodure

Q 12. Représenter le schéma de Lewis de l'anion triiodure I_3^-. Proposer une interprétation à la structure linéaire de l'anion triiodure.

Q 13. Effectuer une analyse critique des résultats obtenus pour la modélisation et présentés dans les deux sources d'informations. On pourra notamment discuter :

— de la nature liante ou anti-liante des orbitales σ et σ^* ;

— du caractère « σ » de ces orbitales ;

— du diagramme d'interaction entre l'OA p de l'ion iodure et les orbitales σ et σ^* de la molécule de diiode ;

— de la cohérence entre l'article de *L'actualité chimique* et le site OrbiMol.

Q 14. Proposer une interprétation pour rendre compte de l'allongement de la distance entre deux atomes d'iode lorsqu'on passe de la molécule de diiode (267 pm) à l'ion triiodure (293 pm).

I.D.2) Application de la liaison halogène à l'accroissement de solubilité

La solubilité du diiode est relativement faible dans l'eau : $s = 1{,}36 \times 10^{-3}$ mol·L^{-1} à 298 K. Pour accroitre cette solubilité, le diiode peut être dissous dans une solution aqueuse d'iodure de potassium, $K^+(aq) + I^-(aq)$. Le diiode réagit avec les ions iodure pour former des anions triiodure, transformation modélisée par la réaction d'équation

$$I_2(aq) + I^-(aq) = I_3^-(aq)$$

dont la constante d'équilibre K° vaut $4{,}6 \times 10^2$ à 298 K.

Q 15. Déterminer la solubilité du diiode dans une solution aqueuse contenant initialement de l'iodure de potassium à 0,5 mol·L^{-1}. Commenter.

I.E – Un donneur-accepteur de liaisons hydrogène et halogène, le fluorure d'hydrogène HF

I.E.1) Équilibre en phase gazeuse

En phase gazeuse, le fluorure d'hydrogène HF existe en partie sous forme d'assemblage supramoléculaire, noté $(HF)_n$. L'étude porte sur l'évolution d'un système dans un récipient fermé ne renfermant initialement que l'assemblage $(HF)_n$. La dissociation de cet assemblage est modélisée par la réaction d'équation $(HF)_n = n\,HF$. La mesure, à une température de 298 K et à la pression $P = 1$ bar, de la densité du mélange réactionnel gazeux conduit aux résultats suivants

— valeur initiale de la densité : $d_i = 4{,}14$;

— valeur finale de la densité : $d_f = 2{,}07$.

Q 16. Évaluer la masse molaire de l'air. Établir la relation entre la densité d'un gaz par rapport à l'air et la masse molaire de l'air dans le cadre du modèle des gaz parfaits.

Q 17. Déduire de ces résultats la valeur du nombre n de molécules de fluorure d'hydrogène HF dans l'assemblage $(HF)_n$.

Q 18. Déterminer la valeur du taux de dissociation de l'assemblage $(HF)_n$ sous 1 bar et à 298 K et de la constante d'équilibre de la réaction de dissociation de cet édifice à cette température.

Q 19. Indiquer le sens de variation de ce taux de dissociation sous 1 bar si on augmente la température. Justifier précisément.

Q 20. Indiquer le sens de variation de ce taux de dissociation à 298 K si on augmente la pression. Justifier précisément.

I.E.2) Équilibre en solution aqueuse

En solution aqueuse, l'acide fluorhydrique est un acide faible. Par ailleurs, il est susceptible d'interagir avec l'ion fluorure pour former l'ion HF_2^-. Il est donc à la fois donneur et accepteur d'ions fluorure, cette propriété est modélisée par la réaction d'équation :

$$2\,HF\,(aq) = H^+(aq) + HF_2^-(aq).$$

[6] https://www.lct.jussieu.fr/pagesperso/orbimol/fr/index-fr.shtml

BY-NC-SA

Un diagramme de prédominance des espèces fluorées est représenté figure 6. La grandeur C représente la concentration totale en élément fluor (C est exprimée en mol·L^{-1}). Sur une frontière séparant deux domaines, la concentration en élément fluor est la même pour chacune des deux espèces.

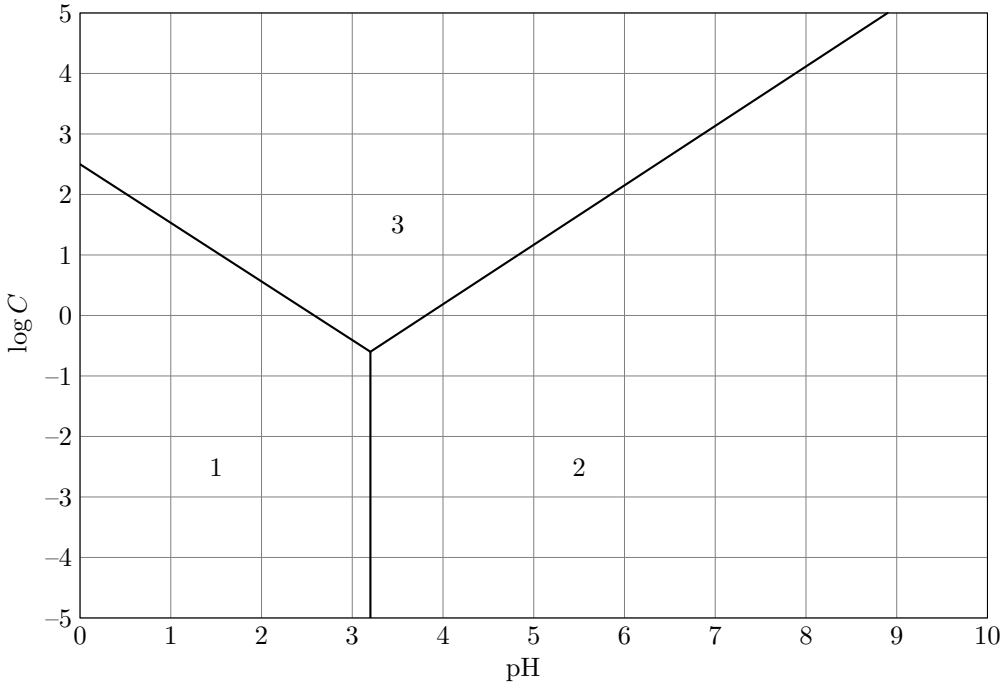


Figure 6 Diagramme de prédominance des espèces fluorées en solution aqueuse à 298 K

Q 21. Déterminer graphiquement le pK_a du couple HF/F$^-$ en explicitant la méthode suivie.

Q 22. Déterminer, à partir de ce diagramme, la constante d'équilibre de la réaction modélisant les propriétés de donneur et d'accepteur d'ions fluorure de l'acide fluorhydrique.

Q 23. Retrouver par un raisonnement théorique, l'équation de la frontière entre les domaines 2 et 3.

I.F – Ingénierie cristalline

L'ingénierie cristalline décrit les différentes approches qui permettent d'anticiper et/ou de rationaliser l'organisation structurale de composés, en vue d'une application donnée.

I.F.1) Structure cristalline des halogénures d'ammonium

On étudie une structure cristalline dont une maille est représentée figure 7 : un ion est situé au centre d'un cube dont les sommets sont occupés par le contre ion.

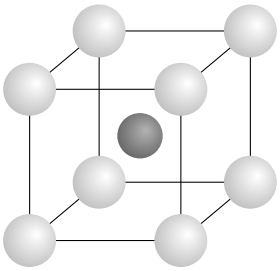


Figure 7 Schéma de la maille de la structure cristalline étudiée

Q 24. Montrer que la cristallisation d'un solide ionique selon cette structure est possible si le rapport des rayons ioniques r^+/r^- ou r^-/r^+, selon les tailles relatives des anions et des cations, est supérieur à une valeur limite à déterminer.

Q 25. Établir si le chlorure d'ammonium (NH_4^+, Cl^-) et le fluorure d'ammonium (NH_4^+, F^-) peuvent cristalliser selon cette structure.

Q 26. Proposer une interprétation de l'apparente « anomalie » observée dans la structure du fluorure d'ammonium au sein de laquelle chaque ion est entouré de quatre contre-ions.

I.F.2) Matériaux polymères

Dans des composés associés par liaison halogène, on peut distinguer des structures étendues en chaines (1D), mais aussi des structures bi- ou tridimensionnelles (2D, 3D). Les structures polymères (1D) sont observées, soit dans un composé homomère, possédant à la fois une fonction donneur et une fonction accepteur de liaison

BY-NC-SA

halogène (cas a), soit dans des composés hétéromères associant un donneur ditopique et un accepteur ditopique (cas b). Des réseaux anioniques sont par ailleurs obtenus avec les ions halogénure comme accepteur.

Q 27. Pour chacun des exemples suivants, préciser si la structure polymère est 1D, 2D ou 3D ; la réponse pourra s'appuyer sur un schéma structural :

— *para*-halobenzonitrile (abréviation PHBN) ;

— pyrazine + *para*-diiodotétrafluorobenzène (abréviation PIFB) ;

— ion iodure + 1,2,4,5-tétraiododifluorobenzène (abréviation TIFB) ;

— ion chlorure + CBr_4.

II Liaison hydrogène et organocatalyse en synthèse organique

Introduction

Les innovations modernes les plus marquantes en chimie moléculaire ont été notamment inspirées par les processus biologiques observés dans le vivant. En particulier, la liaison hydrogène, cruciale dans l'organisation spatiale des protéines et l'activité catalytique des enzymes, a-t-elle été source d'inspiration de nouvelles synthèses énantiosélectives mettant en jeu de petites molécules organiques catalysant les réactions par établissement de liaisons hydrogène. Ces dernières années, de nombreux organocatalyseurs (acide phosphorique, diols, urées ou thiourées) ont ainsi été étudiés et ont montré la viabilité de cette approche organique. L'organocatalyse par établissement de liaisons hydrogène fait partie des stratégies de synthèses innovantes et extrêmement prometteuses. Cette partie se propose d'étudier la préparation d'une de ces familles d'organocatalyseurs, les TADDOL, puis la synthèse de lactones énantiomériquement enrichies par réaction hétéro Diels-Alder (HDA) en présence de catalyseurs TADDOL et enfin l'application à la synthèse d'un composé d'origine naturelle, la (−)-pestalotine.

II.A – Préparation des catalyseurs TADDOL

Les TADDOL, composés organiques tirant leur nom de l'acronyme de $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-tetraaryl-2,2-disubstituted 1,3-dioxolane-4,5-dimethanol et dont la structure est représentée figure 8, ont vu, au cours des dernières années, une très forte augmentation du nombre d'articles de recherches consacrés à leurs applications en synthèse organique, essentiellement en tant que catalyseur.

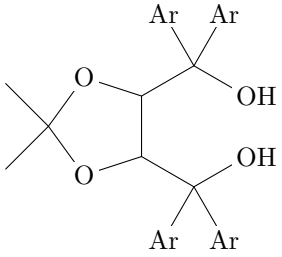


Figure 8 Structure générale d'un catalyseur TADDOL (le groupe Ar représente un groupe aromatique)

Un de leurs points forts est leur grande facilité de préparation à partir de l'acide (R,R)-tartrique 1, un composé disponible énantiomériquement pur, bon marché et d'origine naturelle. Une méthode de préparation du TADDOL 4, décrite dans un article, publié en 1999[7] est schématisée figure 9.

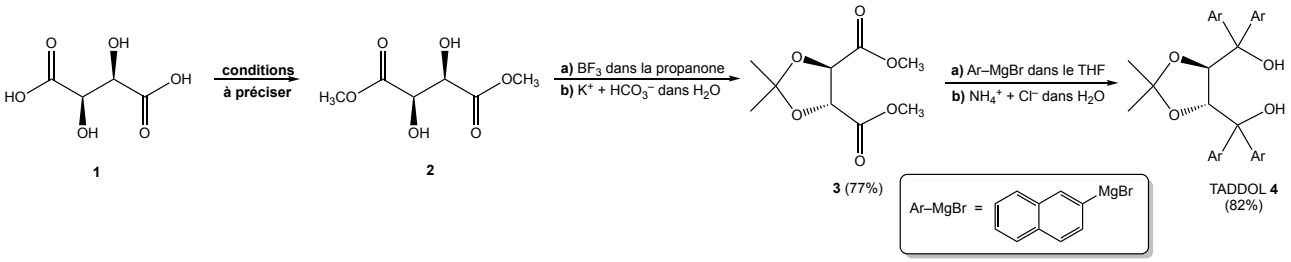


Figure 9 Schéma de synthèse du catalyseur TADDOL 4 à partir de l'acide (R,R)-tartrique 1

Q 28. Proposer un ensemble de conditions opératoires permettant de préparer le composé 2 à partir de l'acide (R,R)-tartrique 1.

La préparation du composé 3 à partir du composé 2 se fait par réaction dans la propanone en présence de trifluorure de bore BF_3, suivie d'un traitement par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de potassium, avec un rendement de 77 %.

[7] Albert K. Beck, Peter Gysi, Luigi La Vecchia et Dieter Seebach. (4R,5R)-2,2-dimethyl-$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-tetra(naphth-2-yl)-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol FROM dimethyl tartrate AND 2-naphthyl magnesium bromide. *Organic Syntheses*. 1999. 76, 12.

BY-NC-SA

Q 29. Proposer un autre catalyseur utilisable pour la formation du composé 3 à partir du composé 2, ainsi qu'un mécanisme réactionnel pour cette transformation en présence de ce catalyseur.

Q 30. Préciser pourquoi le trifluorure de bore BF_3 est qualifié d'acide de Lewis.

Q 31. En émettant l'hypothèse que le mécanisme réactionnel avec le trifluorure de bore est analogue à celui proposé avec l'autre catalyseur, justifier si la réaction du composé 3 est stéréosélective ou non dans cette synthèse.

La synthèse du composé 4 à partir du composé 3 est décrite dans un article publié en 2004[8] dont un extrait adapté est proposé ci-après.

Preparation of (R,R)-2-naphthyl-TADDOL

Magnesium (2.0 g, 84 mmol), anhydrous THF (24 mL), and a grain of iodine[9] were added to a three-necked flask[10]. 2-Bromonaphthane (16.6 g, 80 mmol) in THF (80 mL) was then added dropwise[11] to prepare 2-naphthylmagnesiumbromide. Compound 3 (2.46 g, 10 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise to the solution of 2-naphthylmagnesiumbromide at room temperature over 1 h, and then the reaction mixture was refluxed for an additional 6 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and saturated NH_4Cl aqueous solution was added carefully to quench[12] the reaction. The organic layer[13] was separated, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic phase was then dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The crude material[14] was purified by flash chromatography on silica gel using toluene as eluent to give compound 4 as a white solid.

Q 32. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation du TADDOL 4 à partir du composé 3.

Q 33. Proposer une interprétation à l'emploi d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, $NH_4^+(aq)+Cl^-(aq)$, pour arrêter la transformation chimique, au lieu de la solution aqueuse d'acide chlorhydrique usuellement utilisée dans ce cas de figure.

Q 34. Indiquer le rôle des différents traitements réalisés ensuite pour l'obtention du composé solide 4.

Cette méthode de synthèse, très polyvalente, a ainsi permis la préparation de nombreux autres composés dont l'éventuelle activité catalytique a pu être explorée, notamment pour la réaction hétéro Diels-Alder.

II.B – Réaction hétéro Diels-Alder et organocatalyse par liaison hydrogène

À l'instar de la réaction de Diels-Alder, la réaction hétéro Diels-Alder met en jeu un diène et un diénophile, l'un au moins comportant un hétéroélément dans son système π. Plus difficilement activée que la réaction de Diels-Alder, elle nécessite en général la présence d'un catalyseur pour être réalisée efficacement. De nombreuses synthèses organiques de composés complexes d'origine naturelle mettant en jeu une réaction hétéro Diels-Alder ont ainsi pu être réalisées, conduisant à la formation d'hétérocycles souvent difficiles à former autrement. C'est notamment le cas des dihydropyrones, aisément accessibles par réaction entre un diène et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) (figure 10).

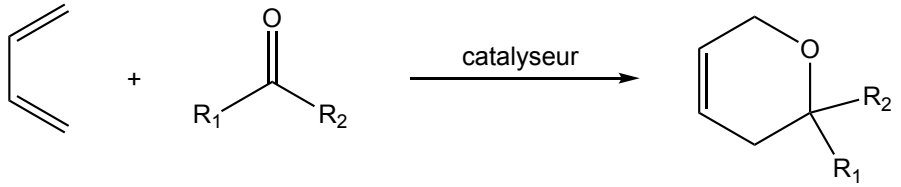


Figure 10 Représentation générale d'une réaction hétéro Diels-Alder conduisant à une dihydropyrone

Un diène en particulier, appelé diène de Brassard, est particulièrement intéressant en synthèse organique. Très électroenrichi, il conduit à des réactions hétéro Diels-Alder très sélectives et à des produits au grand potentiel synthétique.

[8] Haifeng Du, Dongbo Zhao et Kuiling Ding. Enantioselective Catalysis of the Hetero-Diels–Alder Reaction between Brassard's Diene and Aldehydes by Hydrogen-Bonding Activation: A One-Step Synthesis of (S)-(+)-Dihydrokawain. *Chemistry - A European Journal*. 2004. 10, 5964–5970.

[9] *iodine* : diiode.

[10] *three-necked flask* : ballon tricol.

[11] *dropwise* : goutte à goutte.

[12] *to quench a reaction* : arrêter une réaction

[13] *layer* : phase

[14] *crude material* : brut réactionnel

BY-NC-SA

II.B.1) Préparation du diène de Brassard 5

Le mode opératoire disponible dans la littérature scientifique pour la préparation du diène de Brassard 5 est présenté ci-après et synthétisé figure 11.

Preparation du diène de Brassard

Une solution de diisopropylamine (12 g, 118 mmol, 17 mL) dans le THF (100 mL) est refroidie à 0 °C, puis est ajoutée goutte à goutte une solution de n-butyllithium dans l'hexane (n-BuLi, 70 mL d'une solution à 1,6 mol·L^{-1}), pendant une durée de 10 min. La solution jaune pâle est agitée à 0 °C pendant 1 h, puis refroidie à –78 °C. Le 3-méthoxy-but-2-énoate de méthyle 8 (12 g, 100 mmol) est lentement ajouté à la solution de diisopropylamidure de lithium (LDA), et l'agitation est maintenue à –78 °C durant 30 min. Enfin, le chlorure de triméthylsilyle ($Cl-Si(CH_3)_3$, 20 mL, 16,9 g, 156 mmol) est ajouté lentement à –78 °C et la solution est agitée à froid pendant 10 min, puis 1 h à température ambiante. Après traitement et purification, le diène de Brassard 5 est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (13,6 g, 78 mmol), contenant deux stéréoisomères dans les proportions $E/Z > 95\,\%$.

Le composé obtenu a été soumis aux analyses spectroscopiques pour en confirmer la structure et évaluer sa pureté. Le spectre de résonance magnétique nucléaire du noyau d'hydrogène (RMN ^{1}H) a été enregistré dans le chloroforme ($CDCl_3$) perdeutérié et les signaux relevés ont été consignés dans le tableau 2. On indique qu'une espèce est dite perdeutériée lorsqu'à la place de tous ses atomes d'hydrogène figurent des atomes de deutérium.

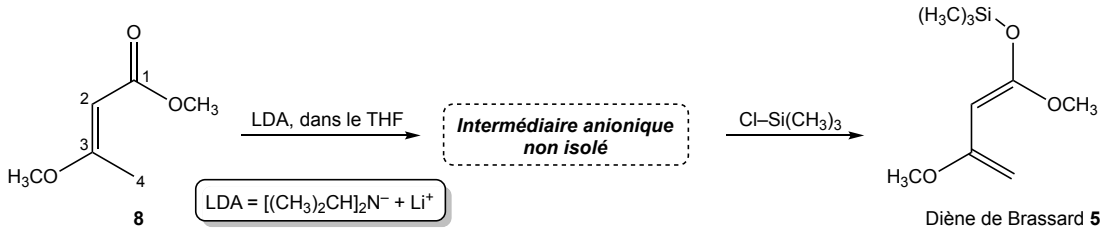


Figure 11 Préparation du diène de Brassard

Déplacement chimique δ (ppm)	Multiplicité	Intégration
4,36	Singulet	1H
4,03	Doublet	1H
3,99	Doublet	1H
3,57	Singulet	3H
3,56	Singulet	3H
0,26	Singulet	9H

Tableau 2 Signaux RMN ^{1}H du composé 5, en solution dans $CDCl_3$

Q 35. Proposer une attribution des signaux observés en RMN ^{1}H. Justifier l'obtention de doublets pour les signaux relevés à 3,99 et 4,03 ppm.

Q 36. Justifier le fait que le composé 8 possède sur le carbone C_4 un atome d'hydrogène au caractère relativement acide.

Q 37. Proposer une structure pour l'intermédiaire réactionnel anionique non isolé obtenu après réaction avec le LDA et justifier l'emploi du LDA pour sa préparation.

Q 38. Déterminer la valeur du rendement de la synthèse du diène 5.

Q 39. Proposer une interprétation de la stéréosélectivité observée pour la formation du diène 5.

II.B.2) Réaction hétéro Diels-Alder avec le diène de Brassard

Le diène de Brassard a été utilisé de façon extensive dans la réaction hétéro Diels-Alder. Il a montré un formidable potentiel pour la synthèse de dihydropyrones, intermédiaires précurseurs de δ-lactones présentes dans de nombreuses substances naturelles issues du règne végétal et cibles visées par la recherche en pharmacie. Dans l'exemple ci-après (figure 12), le diène de Brassard 5 réagit avec le benzaldéhyde en présence de chlorure de diéthylaluminium Et_2AlCl, un puissant acide de Lewis, pour conduire au composé 6. Celui-ci est relativement instable et conduit rapidement à la lactone 7 en présence de simples traces d'acide.

Dans le but d'interpréter la sélectivité observée dans la réaction hétéro Diels-Alder entre le diène de Brassard et le benzaldéhyde, une étude théorique utilisant l'application MolCalc[15] est entreprise. Le diène de Brassard est modélisé par le diène 5bis ; les énergies des orbitales frontalières des réactifs et leurs représentations conventionnelles sont proposées figure 13.

[15] Jan H. Jensen, Jimmy C. Kromann. The Molecule Calculator: A Web Application for Fast Quantum Mechanics-Based Estimation or Molecular Properties. *J. Chem. Educ.* 2013. 90, 8, 1093–1095.

BY-NC-SA

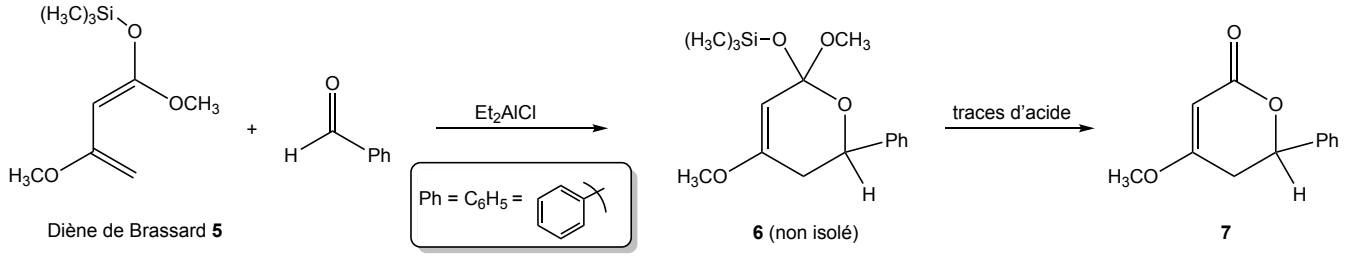
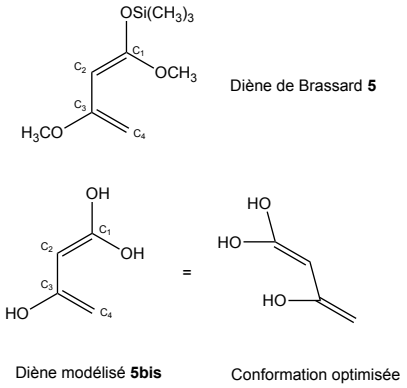
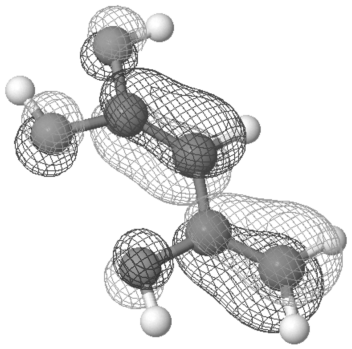
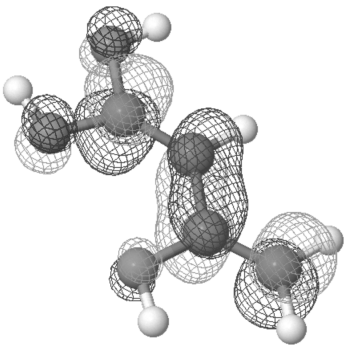


Figure 12 Synthèse de δ-lactones via une réaction hétéro Diels-Alder

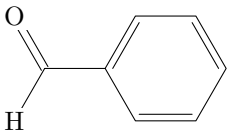




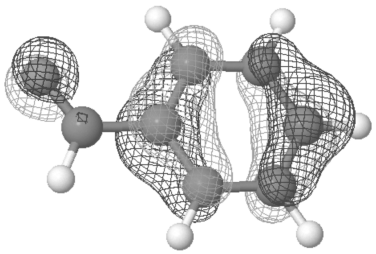
OM la plus haute occupée (HO)
Énergie –5,69 eV



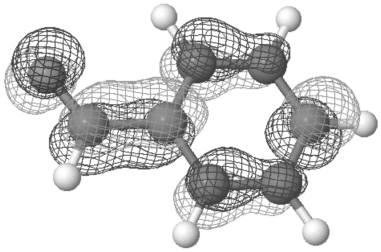
OM la plus basse vacante (BV)
Énergie 7,32 eV



Benzaldéhyde



OM la plus haute occupée (HO)
Énergie –7,67 eV



OM la plus basse vacante (BV)
Énergie 5,68 eV

Figure 13 Représentations du diène 5bis modélisant le diène 5 et du benzaldéhyde, énergies et représentations conventionnelles des orbitales frontalières pour leurs conformations optimisées

Q 40. Les données et représentations de la figure 13 permettent-elles d'interpréter l'obtention majoritaire du composé 6 par la réaction hétéro Diels-Alder entre le diène de Brassard et le benzaldéhyde ? Schématiser l'interaction orbitalaire principale conduisant au composé 6 et analyser la pertinence du diène modélisé 5bis.

Q 41. Proposer une interprétation en termes orbitalaires pour rendre compte de l'action catalytique de l'acide de Lewis Et_2AlCl.

II.B.3) Étude d'une voie énantiosélective de la réaction hétéro Diels-Alder

Expérimentalement, il a été constaté que la réaction hétéro Diels-Alder entre un diène et un aldéhyde est accélérée dans les solvants protiques[16]. Cela a naturellement conduit les chercheurs à évaluer l'action catalytique de catalyseurs de type TADDOL pour cette réaction. Les résultats de plusieurs expériences réalisées en faisant varier la structure des catalyseurs (4a, 4b ou 4c) et/ou certains paramètres réactionnels sont regroupés figure 14 et dans le tableau 3.

Q 42. Proposer une structure spatiale pour le composé 7 obtenu majoritairement dans les expériences 1 à 4 du tableau 3.

Q 43. Quels paramètres semblent importants afin d'atteindre une bonne énantiosélectivité et un bon rendement ? Une réponse argumentée et une interprétation des résultats expérimentaux (hors justification de la configuration absolue du stéréoisomère majoritaire) sont attendues.

[16] Yong Huang, Aditya K. Unni, Avinsah N. Thadani et Viersh H. Rawal. Single enantiomers from a chiral-alcohol catalyst. *Nature*. 2003. 424, 146.

BY-NC-SA

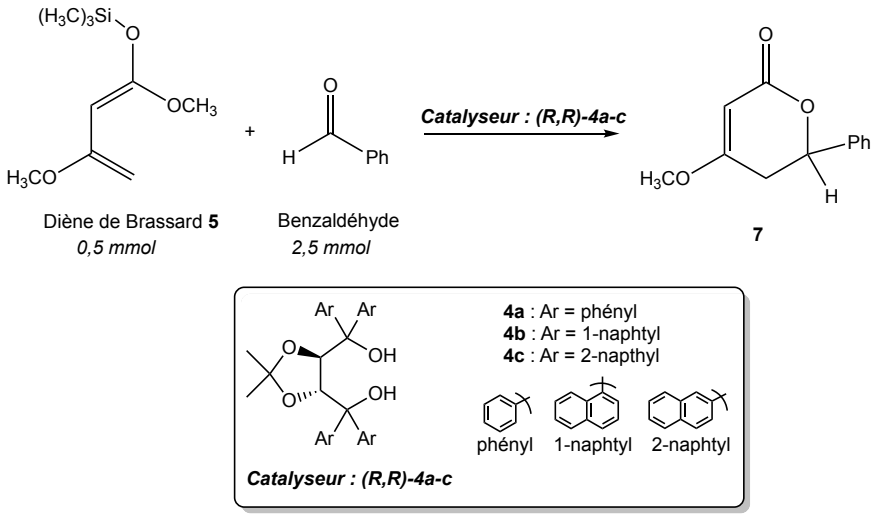


Figure 14 Réaction de référence choisie pour l'étude de l'influence de la structure du catalyseur et des conditions opératoires sur l'énantiosélectivité de la réaction

Expérience	Catalyseur (proportions)	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)	Proportions des énantiomères de 7 (R/S)
1	(R,R)-4a (0,2 éq.)	25	12	30	46/53
2	(R,R)-4b (0,2 éq.)	25	12	40	25/75
3	(R,R)-4b (0,2 éq.)	–30	24	70	15/86
4	(R,R)-4b (0,1 éq.)	–30	24	50	15/86
5	(R,R)-4c (0,1 éq.)	–30	24	40	50/50

Tableau 3 Données expérimentales pour la réaction hétéro Diels-Alder énantiosélective

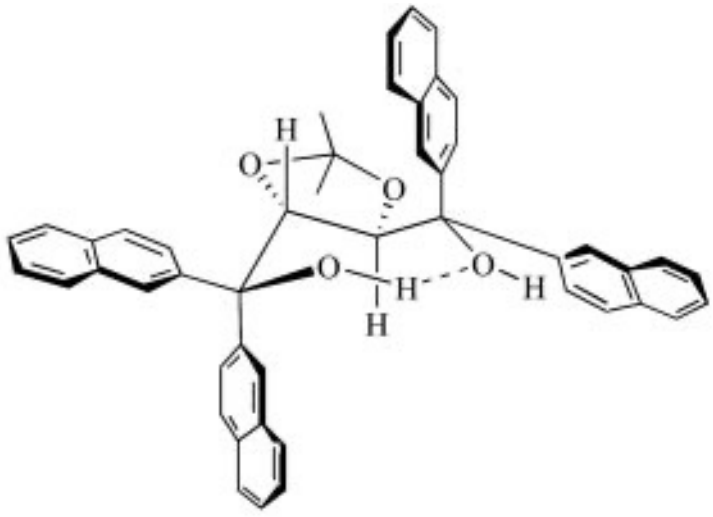


Figure 15 Structure à l'état solide du TADDOL (R,R)-4c, proposée après analyse par diffraction des rayons X

Les cristaux blancs du TADDOL (R,R)-4c ont été soumis à l'analyse par diffraction des rayons X, ce qui a conduit les chercheurs à proposer dès 1991 une structure à l'état solide[17] représentée figure 15.

En étudiant la réaction avec une grande variété d'aldéhydes et en conservant le même énantiomère du TADDOL (R,R)-4b, il a pu être montré que la stéréosélectivité est très générale : le diène de Brassard interagit systématiquement avec la même face de l'aldéhyde. Cette sélectivité vis-à-vis de la face de l'aldéhyde est attribuée à l'établissement d'une liaison hydrogène entre les fonctions alcool du TADDOL et le groupe carbonyle de l'aldéhyde, laquelle encombre l'une de ses faces et favorise l'approche du diène sur l'autre.

Q 44. En reproduisant, de manière simplifiée, la structure du TADDOL (R,R)-4c et en émettant l'hypothèse qu'elle est encore la même en solution, indiquer l'atome d'hydrogène du catalyseur le plus susceptible de former la liaison hydrogène responsable, selon les chercheurs, de son activité.

[17] Abert K. Beck, Bahram Bastani, Dietmar A. Plattner *et al.* Grossansätze sur Herstellung von $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$-Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanolen (TADDOLe): Nützliche Hilfsstoffe für die EPC-Synthese un ihre Struktur im Festkörper. *Chimia.* 1991. 45, 238-244.

BY-NC-SA

Q 45. À la lumière de la stéréosélectivité observée, représenter schématiquement l'approche, supposée endo, du diène de Brassard et du benzaldéhyde conduisant au produit majoritaire.

Q 46. Proposer alors une voie de synthèse en plusieurs étapes de la (S)-dihydrokawaine 8 (figure 16), à partir notamment du diène de Brassard et du benzaldéhyde, et utilisant le catalyseur (R,R)-4b ou son énantiomère (S,S)-4b.

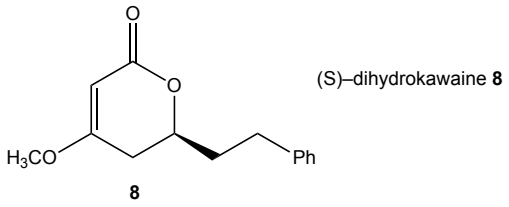


Figure 16 Structure de la (S)-dihydrokawaine 8

II.C – Synthèse de la (—)-pestalotine et d'un de ses analogues non naturels

La lactone 8 est apparentée à la série des kavalactones, à laquelle appartient la (−)-pestalotine, molécule naturelle isolée d'un champignon, *Pesalotia cryptomeriaecola* Sawada. En plus des propriétés bioactives dont elles ont fait preuve, ces lactones possèdent deux centres stéréogènes adjacents, ce qui en fait des intermédiaires de synthèse recherchés. Le groupe de Mizuki Moriyama a très récemment publié la synthèse totale de tous les stéréoisomères de la série des kavalactones avec une grande pureté énantiomérique[18]. La stratégie de synthèse retenue met notamment en jeu une réaction hétéro Diels-Alder catalysée par Et_2AlCl entre le diène de Brassard 5 et un aldéhyde énantiomériquement pur 9, et permet la préparation de deux des quatre stéréoisomères de la série, la (−)-pestalotine et la (+)-épipestalotine (figure 17).

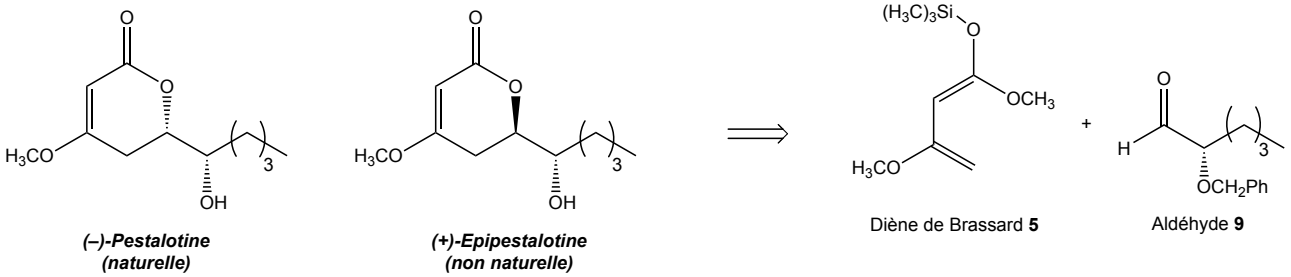


Figure 17 Rétrosynthèse retenue pour la synthèse totale de la (−)-pestalotine et la (+)-épipestalotine

II.C.1) Synthèse de l'aldéhyde 9 intervenant dans la réaction hétéro Diels-Alder

La synthèse de l'aldéhyde 9 utilise comme réactif de départ le (+)-glycidol, composé disponible sous forme énantiomériquement pure. Une première réaction avec le chlorure de triphénylméthane $Cl-CPh_3$ en solution dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 en présence de triéthylamine NEt_3 (et d'un catalyseur non étudié ici) conduit au composé 10 avec un rendement de 83 %. Celui-ci réagit ensuite avec le bromure de 1-propylmagnésium C_3H_7MgBr en solution dans le THF pour former après hydrolyse le composé 11 avec un excellent rendement de 93 %. Le composé 11 est ensuite transformé en composé 12, qui après traitement acide dans le méthanol permet d'obtenir le composé 13 avec un rendement de 92 %. Une étape finale d'oxydation contrôlée conduit à la formation de l'aldéhyde 9 avec un rendement de 86 %, sous forme énantiomériquement pure (figure 18).

Q 47. Déterminer le descripteur stéréochimique du centre stéréogène du (+)-glycidol.

Q 48. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation du composé 10 à partir du (+)-glycidol.

Q 49. Proposer une structure pour l'alcool 11 obtenu à partir du composé 10. Représenter l'isomère de l'alcool 11 susceptible d'être également obtenu. Proposer une interprétation au fait qu'il ne soit pas observé dans le brut réactionnel.

Q 50. Proposer des conditions opératoires permettant de préparer le composé 12 à partir de l'alcool 11.

Q 51. Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation du composé 12 en composé 13. On indique que la formation de 13 est accompagnée de la formation de triphénylméthanol Ph_3COH en quantité égale.

Q 52. Préciser l'intérêt de la transformation du (+)-glycidol en composé 10.

[18] Mizuki Moriyama, Kohei Nakata, Tetsuya Fujiwara et Yoo Tanabe. Divergent Asymmetric total Synthesis of All Four Pestalotin Diastereomers from (*R*)-Glycidol. *Molecules*. 2020. 25, 394–410.

BY-NC-SA

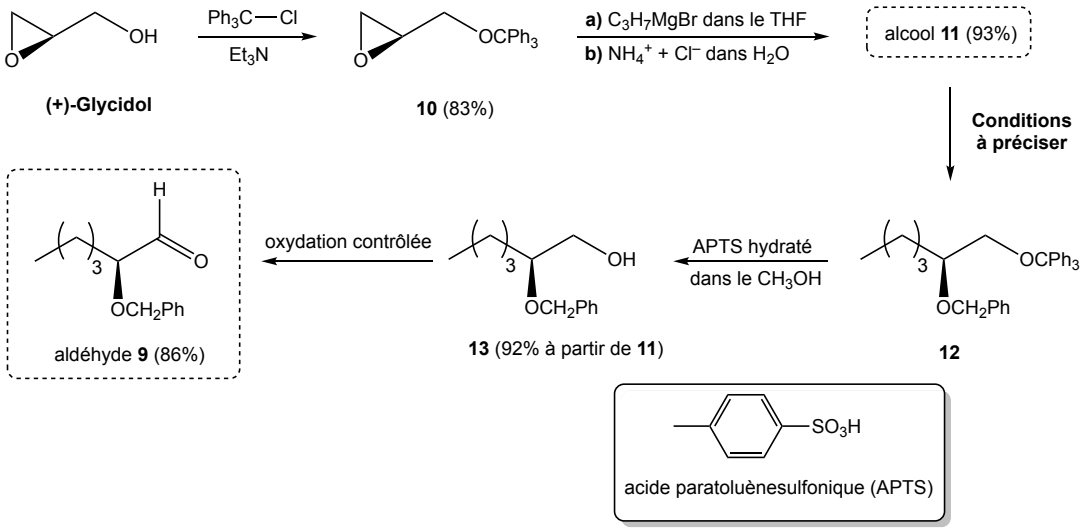


Figure 18 Synthèse de l'aldéhyde 9 à partir du (+)-glycidol énantiomériquement pur

II.C.2) Synthèse de la (−)-pestalotine et de la (+)-épipestalotine

Dans la suite de la synthèse, l'aldéhyde 9 est mis à réagir avec le diène de Brassard 5 en présence de Et_2AlCl dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 pour conduire après traitements à un mélange de deux esters stéréoisomères 14a et 14b, dans un rapport 14a/14b de 12/88 et avec un rendement 44 % après recyclage des sous-produits. Après séparation et une dernière réaction, 14a conduit à la (−)-pestalotine et 14b à la (+)-épipestalotine énantiomériquement pures, avec des rendements de 88 et 71 % (figure 19).

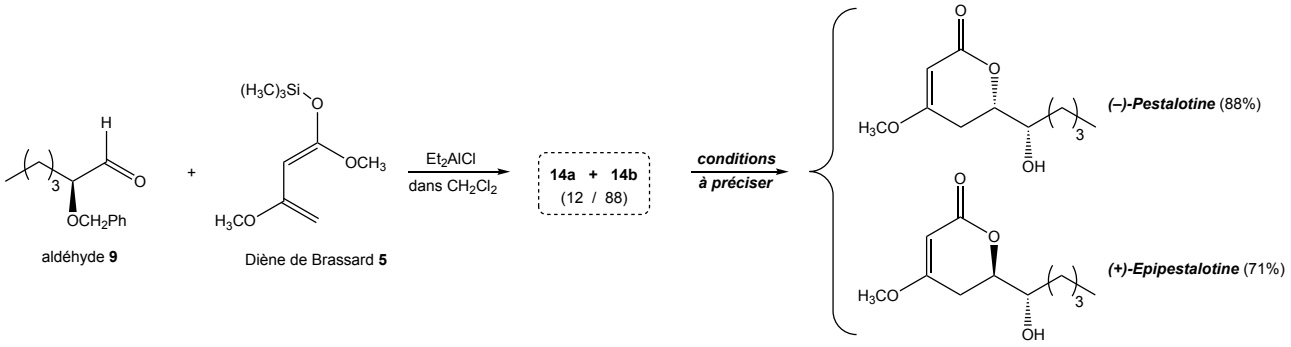


Figure 19 Étapes finales pour la formation de la (−)-pestalotine et de la (+)-épipestalotine

Q 53. Représenter les composés 14a et 14b. Indiquer la relation de stéréochimie qui les lie.

Q 54. Proposer des conditions opératoires permettant la formation de la (−)-pestalotine et de la (+)-épipestalotine respectivement à partir de 14a et 14b.

BY-NC-SA

Données

Densité de la glace à 0 °C	$d = 0{,}92$
Longueur de la liaison covalente O – H	$\ell_{OH} = 96$ pm
Enthalpie de dissociation de la liaison covalente O – H	$\mathcal{D}_{OH} = 459\ \text{kJ·mol}^{-1}$
Enthalpie standard de fusion de l'eau	$\Delta_{fus}H^\circ(H_2O) = 6\ \text{kJ·mol}^{-1}$
Enthalpie standard d'ébullition de l'eau	$\Delta_{éb}H^\circ(H_2O) = 40\ \text{kJ·mol}^{-1}$
Constante d'Avogadro	$N = 6{,}02 \times 10^{23}\ \text{mol}^{-1}$
Conversion	$1\ \text{eV} = 1{,}6 \times 10^{-19}\ \text{J}$

Numéros atomiques, masses molaires et électronégativité de Pauling

	H	B	C	N	O	F	Al	Si	Cl
Z	1	5	6	7	8	9	13	14	17
M (g·mol^{-1})	1,0	10,8	12,0	14,0	16,0	19,0	27,0	28,1	35,5
χ_p	2,20	2,04	2,55	3,04	3,44	3,98	1,61	1,90	3,16

Rayon de Van der Waals

Atome	O	F	Cl	Br	I
r_X (pm)	152	155	180	190	198

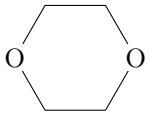
Polarisabilité des ions halogénure

Ion halogénure	F^-	Cl^-	Br^-	I^-
Polarisabilité α (10^{-30}m^3)	13	46	60	89

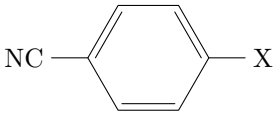
Rayon ionique

Ion	Ammonium	Chlorure	Fluorure
Rayon ionique (pm)	148	181	136

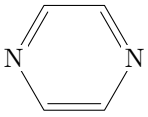
Formules topologiques de quelques composés organiques



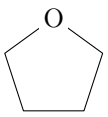
dioxane



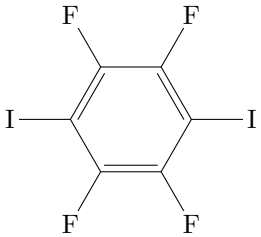
para-halobenzonitrile



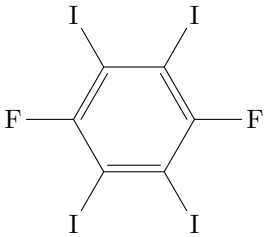
pyrazine



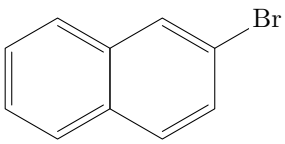
tétrahydrofurane (THF)



PIFB



TIFB



2-bromonaphtane

Gammes de déplacements chimiques δ, en résonance magnétique nucléaire du noyau d'hydrogène (RMN ^{1}H)

Noyau **H**	$-C\mathbf{H}-C-$	$-C\mathbf{H}-C=C-$	$-C\mathbf{H}-C=O$	$-C\mathbf{H}-OR$	$-C\mathbf{H}=C-$	$-C\mathbf{H}=O$
δ (ppm)	0,9 – 1,3	1,6 – 2,5	2,0 – 3,0	3,3 – 3,7	4,5 – 6,0	9,5 – 10,0

• • • FIN • • •

BY-NC-SA

Travailler les chapitres de ce sujet

Prepa Help suit le programme de PC chapitre par chapitre : cours détaillé, méthodes, pièges, exercices et problèmes corrigés pas à pas, tirés des concours. L'essai gratuit donne accès aux chapitres offerts de ta filière, sans carte bancaire.

Chapitres liés à ce sujet

- Système physico-chimique et état final d'une transformation chimique
- Réactions acide-base
- Second principe : enthalpie libre, potentiel chimique et équilibre chimique
- Optimisation d'un procédé : facteurs d'équilibre et déplacement d'équilibre

Ouvrir l'essai gratuit

Scanne le code ou clique sur le bouton.

prepahelp.com/#essai

Une question sur le concours ou sur ta filière : **écrire sur WhatsApp**

Les autres années et épreuves : prepahelp.com/annales/centrale/pc