



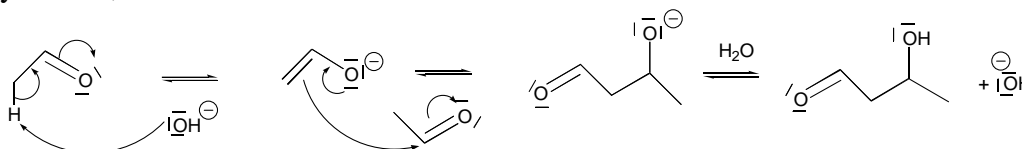
## Agrégation interne de sciences physiques, option physique-chimie

### Chimie

#### Corrigé du sujet n°4

#### I. Préparation du précurseur 1 : la pent-3-én-2-one

**I.1) 1.1.** Il s'agit d'une réaction d'aldolisation conduisant à un  $\beta$ -hydroxyaldéhyde, le 3-hydroxybutanal, selon le mécanisme suivant :



**1.2.** Lors d'une aldolisation croisée avec deux composés carbonyles énolisables, quatre produits peuvent, a priori être obtenus par addition nucléophile des deux énolates sur l'un ou l'autre des composés carbonyles :

énolate issu de :	composé carbonyle	produit obtenu
propanone	éthanal	4-hydroxypentan-2-one
éthanal	éthanal	3-hydroxybutanal
propanone	propanone	4-hydroxy-4-méthylpentan-2-one
éthanal	propanone	3-hydroxy-3méthylbutanal

**1.3. a)** L'abscisse  $\delta$  correspond au déplacement chimique, défini par la relation :

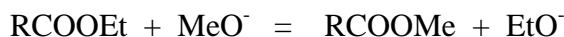
$$\delta = 10^6 \Delta\nu / \nu_0 = 10^6 (\nu - \nu_{\text{Ref}}) / \nu_0 \quad (\text{en ppm})$$

$\nu$  (resp.  $\nu_{\text{Ref}}$ ) représente la fréquence de résonance du proton considéré (resp. du proton de référence choisi pour définir le zéro de l'échelle des déplacements chimiques).  $\nu_0$  désigne la fréquence de résonance du proton libre.

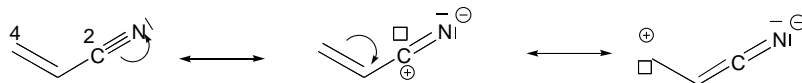
L'aire d'un signal est proportionnelle au nombre de protons associés à ce signal.

**b)** Le composé **A** correspond à l'un des quatre composés cités à la question précédente. Sa formule brute montre l'existence d'une insaturation qui est, par conséquent, associée à la double liaison C=O.





**1.3.** L'écriture des formes mésomères suivantes permet de mettre en évidence le caractère électrophile des atomes de carbone C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub> :



Il y a quatre électrons délocalisés dans le système  $\pi$ .

**1.4. a)** Dans le cadre de la méthode C.L.O.A., chaque orbitale moléculaire (OM)  $\Psi_k$  s'exprime comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (OA)  $\chi_i$  :

$$\Psi_k = \sum_i c_{ik} \chi_i$$

le coefficient  $c_{ik}$  représentant la contribution de l'OA  $\chi_i$  dans la combinaison linéaire.

Dans une molécule plane, les OM issues de la combinaison linéaire OA antisymétriques par rapport au plan moléculaire constituent le système  $\pi$ . La méthode de Hückel consiste à développer le déterminant séculaire associé au système d'équations linéaires vérifié par les OM  $\pi$  et symbolisé sous la forme :

$$|H_{ij} - ES_{ij}| = 0.$$

Dans cette relation,  $S_{ij}$  désigne l'intégrale de recouvrement des deux OA et les termes  $H_{ij}$  représentent :

- Pour  $i = j$  :  $H_{ii} = \alpha = \iiint_{\text{espace}} \chi_i^* H \chi_i d\tau = \langle \chi_i | H | \chi_i \rangle$   
 $\alpha$  désigne l'intégrale coulombienne et représente, en première approximation, l'énergie de l'orbitale 2p de l'atome de carbone isolé.
- Pour  $i \neq j$  :  $H_{ij} = \beta_{ij} = \iiint_{\text{espace}} \chi_i^* H \chi_j d\tau = \langle \chi_i | H | \chi_j \rangle$   
 $\beta_{ij}$ , noté  $\beta$ , correspond à l'intégrale d'échange ou de résonance. Sa valeur absolue donne une « mesure » de la force de la liaison entre les atomes  $i$  et  $j$ .

Dans le cadre de la théorie de Hückel simple, on suppose pour les termes tels que  $i \neq j$  :

$$\begin{aligned} H_{ij} &= \beta_{ij} \quad \text{lorsque les atomes } i \text{ et } j \text{ sont liés} \\ H_{ij} &= 0 \quad \text{lorsque les atomes } i \text{ et } j \text{ ne sont pas liés.} \end{aligned}$$

**b)** Le terme « orbitales frontières » désigne deux orbitales moléculaires particulières :

- l'orbitale moléculaire la plus haute occupée, notée HO (HOMO pour les anglosaxons : Highest Occupied Molecular Orbital),
- l'orbitale moléculaire la plus basse vacante, notée BV (LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital).

Dans le cadre de la théorie des orbitales frontières (OF), on ne considère que les interactions à deux électrons les plus stabilisantes : il s'agit des interactions qui se développent entre l'orbitale moléculaire la plus haute occupée HO (resp. BV) d'un réactif et l'orbitale moléculaire la plus basse vacante BV (resp. HO) de l'autre composé. La réactivité dépend de :

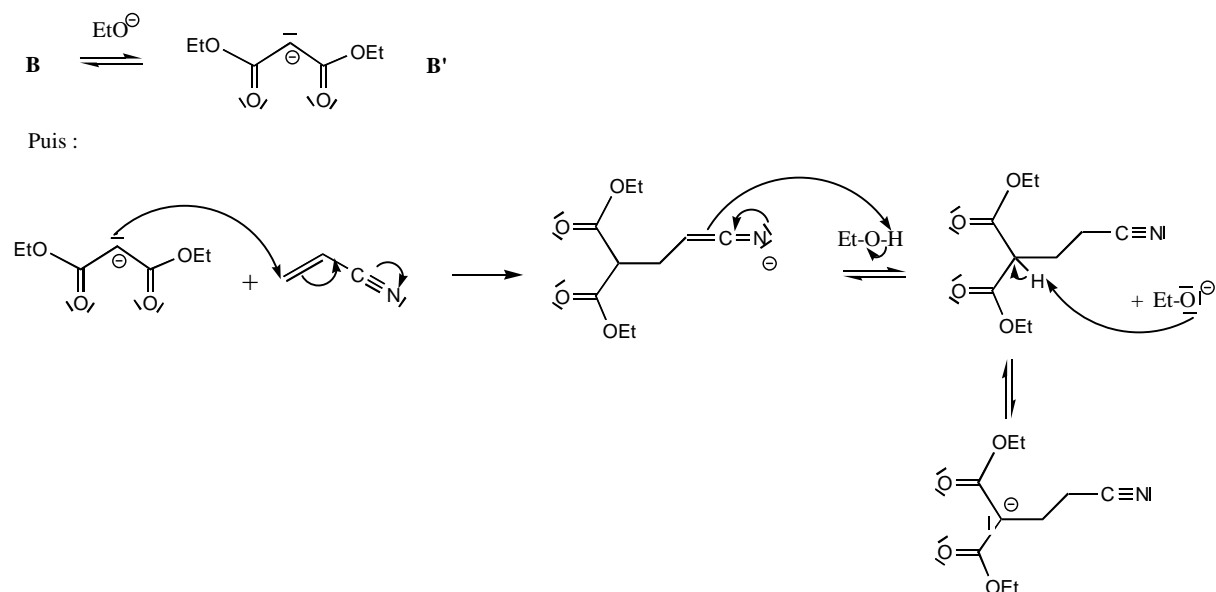
- la différence d'énergie  $\Delta E$  des deux orbitales combinées. En effet, l'énergie de stabilisation  $E_s$  est inversement proportionnelle à la différence d'énergie  $\Delta E$  des deux orbitales combinées : plus  $\Delta E$  est faible, plus l'interaction est stabilisante et plus la réaction est favorisée,
- l'intégrale de recouvrement  $S$ .  $E_s$  est proportionnelle au terme  $S^2$  et plus la valeur de l'intégrale  $S$  est importante, plus l'interaction est stabilisante et plus la réaction est favorisée.

c)  $\beta$  étant une grandeur négative, la HO correspond à l'OM d'énergie  $E = \alpha + 0,8\beta$  et la BV à celle d'énergie  $E = \alpha - 0,5\beta$ .

d) La molécule **C** joue le rôle d'électrophile vis à vis de **B'** : elle intervient, par conséquent, par sa BV.

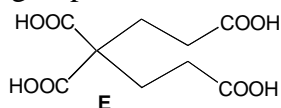
L'interaction la plus favorable se développe avec l'atome du composé **C** qui porte le plus grand coefficient (en valeur absolue) : il s'agit de l'atome de carbone  $C_4$ , ce qui est bien conforme au résultat expérimental.

1.5. La réaction considérée correspond à une addition-1,4 sur l'acrylonitrile selon le mécanisme :

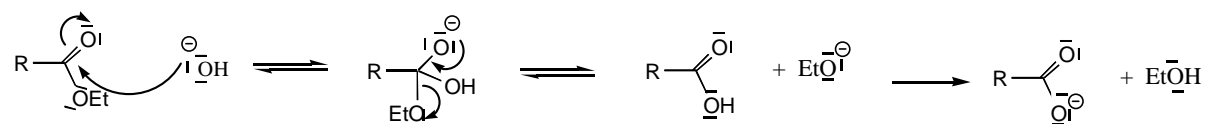


La seconde molécule d'acrylonitrile est fixée par selon un mécanisme analogue (addition-1,4 du carbanion écrit ci-dessus sur la seconde molécule d'acrylonitrile, puis réaction acide base avec une molécule d'éthanol). L'ion éthanolate est régénéré en fin de réaction : par conséquent, une quantité catalytique suffit pour effectuer cette réaction.

**II.2. 2.1.** D'après la formule semi-développée du composé **E**, **D** subit une hydrolyse exhaustive des groupes ester et nitrile ; on obtient un tétraacide de formule :



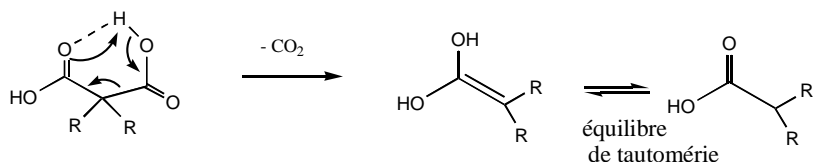
**2.2.** Le mécanisme de la saponification est transcrit en notant l'ester sous la forme  $\text{RCOOEt}$  :



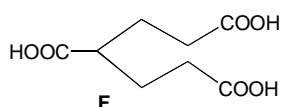
L'hydrolyse en milieu acide est une réaction qui présente les mêmes caractéristiques que la réaction inverse, l'estérification : elle est lente, non totale. En revanche, la réaction de saponification est quantitative : la réaction acido-basique de la dernière étape qui a une constante thermodynamique d'équilibre très élevée, déplace les équilibres précédents dans le sens gauche-droite.

**II.3.** La décarboxylation des  $\beta$ -diacides (ou des  $\beta$ -cétoacides) est facile par chauffage alors que celle des monoacides est difficile dans les mêmes conditions. C'est la présence d'un groupe C=O en  $\beta$  qui favorise la réaction. Il s'agit d'un mécanisme concerté faisant intervenir, dans une première étape, un état de transition cyclique à six centres avec, comme précurseur, la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire. Un équilibre de tautomérie conduit ensuite à l'acide carboxylique.

En symbolisant par R les substituants de l'atome de carbone  $\alpha$  :



D'où la structure de **F** :

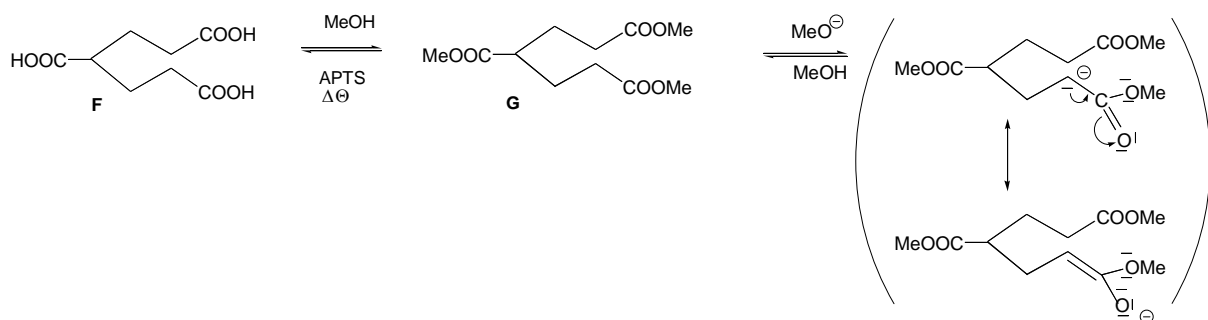


**II.4. 4.1.** L'estérification est une réaction lente, réversible, non totale et quasiment athermique. Pour accélérer la réaction, on utilise une catalyse acide et un chauffage à reflux. Pour améliorer le rendement de la réaction, on peut :

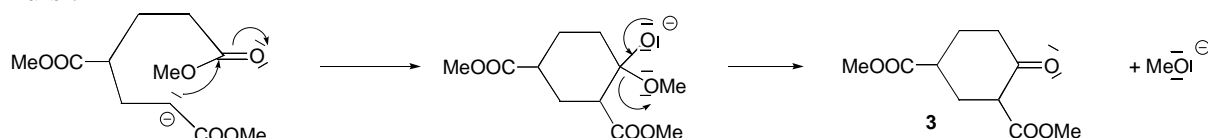
- ajouter un des réactifs en excès, par exemple ici le méthanol (réactif peu coûteux et disponible dans le commerce)
- éliminer un des produits au fur et à mesure de sa formation : on peut, par exemple, éliminer l'eau par entraînement azéotropique à l'aide d'un Dean-Stark.

Pour catalyser la réaction, on peut utiliser l'acide paratoluène sulfonique (APTS) : c'est un acide fort, bien soluble en milieu organique et n'apportant pas d'eau dans le mélange réactionnel.

**4.2.** Un atome d'hydrogène situé en  $\alpha$  d'un groupe ester possède un caractère acide : en présence de méthanoate de sodium, il y a formation d'un carbanion stabilisé par résonance. La cyclisation a lieu selon un mécanisme addition-élimination sur un des deux fonctions ester :



Puis :



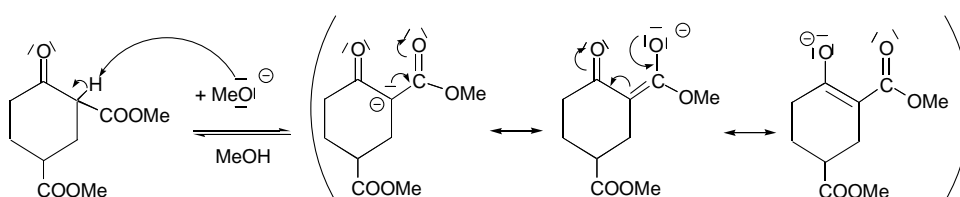
### III- Passage du précurseur 3 au précurseur 2

**III.1. 1.1.** Pour obtenir la base conjuguée de **H**, le méthanolate de sodium est un excellent choix. C'est une base suffisamment forte permettant d'éviter :

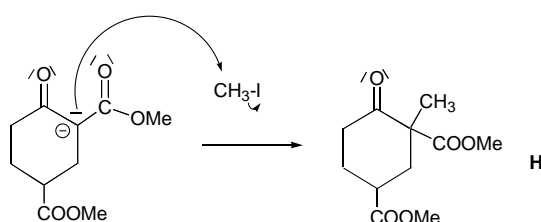
- une transestérification gênante : cette réaction compétitive se produit effectivement, mais laisse inchangé le groupe ester,
- la saponification qui pourrait se produire en présence de soude (d'après la valeur du  $pK_A$  du  $\beta$ -cétoester, l'ion hydroxyde serait une base suffisamment forte),
- des additions nucléophiles parasites qui modifieraient la fonction ester.

**1.2.** La réaction correspond à une alkylation en  $\alpha$  des groupes  $C=O$  et  $COOR$ . Sa régiosélectivité s'explique par départ de l'atome d'hydrogène le plus acide et formation du carbanion (base conjuguée) le plus stabilisé du fait d'une délocalisation sur les deux groupes  $C=O$  et  $COOR$ .

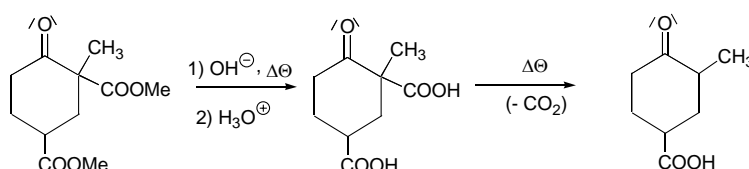
Le mécanisme de cette alkylation correspond à celui d'une substitution bimoléculaire  $S_N2$  (dérivé halogéné très peu encombré et qui donnerait un carbocation particulièrement instable) :



puis :



**III.2.** Le passage de **H** à **I** nécessite une hydrolyse des groupes ester et une décarboxylation selon :

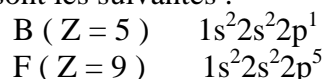


Remarque : d'après la question II.2., je propose une saponification plutôt qu'une hydrolyse en milieu acide du fait du caractère quantitatif de cette première réaction.

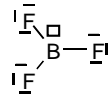
D'après la question II.3., la décarboxylation est beaucoup plus facile sur le groupe acide carboxylique situé en  $\beta$  du groupe  $C=O$ .

**III.3. 3.1.** La cétylation est réalisée en présence d'un diol en milieu acide, en déplaçant l'équilibre, par exemple, par entraînement azéotropique de l'eau à l'aide d'un Deanstark. Dans ces conditions, il risquerait de se produire une estérification de la fonction acide carboxylique (voire aussi une polyestérification, conduisant à des polyesters).

**3.2.** Les configurations électroniques des atomes de bore et de fluor à l'état fondamental sont les suivantes :

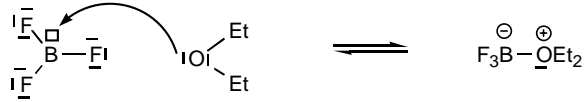


D'où la structure de Lewis de  $\text{BF}_3$  :

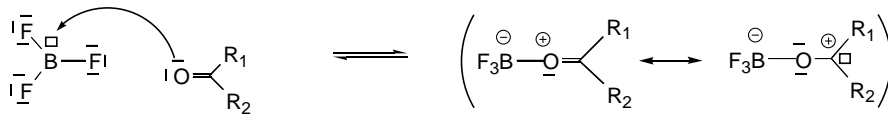


$\text{BF}_3$  est un composé du type  $\text{AX}_3$ . D'après la théorie VSEPR, il présente une géométrie plane trigonale (dérivant du triangle équilatéral).

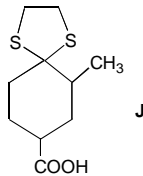
L'atome de bore possédant une lacune électronique, c'est un acide de Lewis : il y a formation d'un complexe avec l'éthoxyéthane par réaction de type acide-base de Lewis :



**3.3.** Il s'agit d'une activation électrophile par l'acide de Lewis  $\text{BF}_3$  qui, en réagissant avec l'atome d'oxygène du groupe carbonyle, accroît l'électrophilie de l'atome de carbone fonctionnel :

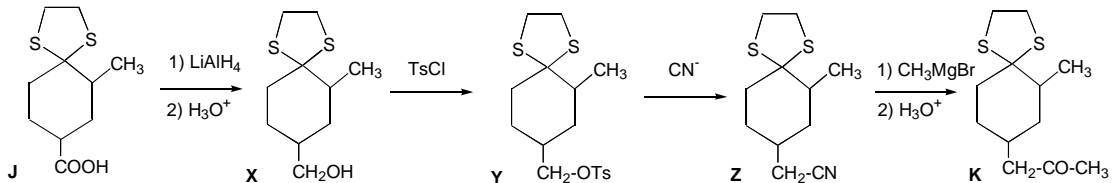


**3.4.** La formule semi-développée du composé **J** s'écrit :

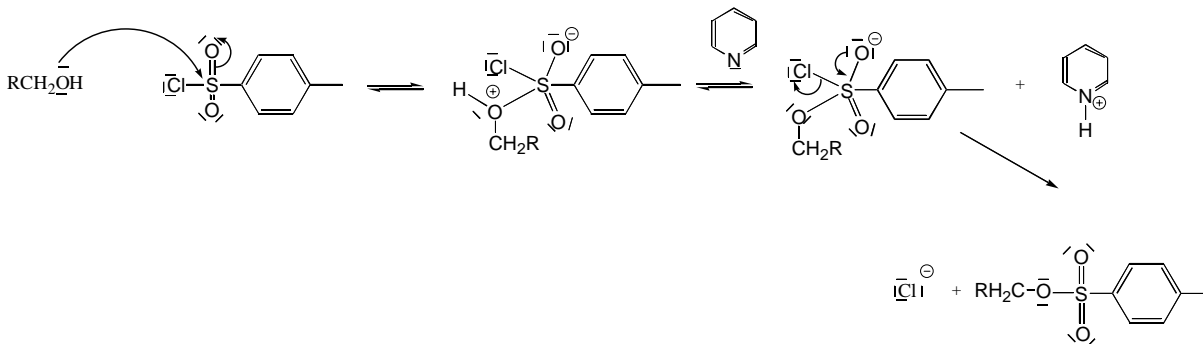


#### III.4. 4.1. Première méthode :

a) Le composé **K** est obtenu par la suite de réactions :



**b) b.1.** Notons le composé **X** sous la forme  $\text{R-CH}_2\text{-OH}$ , formule faisant apparaître la partie active de la molécule. Le mécanisme de la réaction sur le chlorure de tosylé s'écrit :



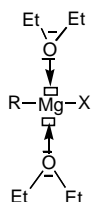
**b.2.**  $\text{TsO}^-$  est un bon groupe partant, ce qui rend possible une substitution nucléophile à partir d'un alcool.

e) **c.1.** Le bromure de méthylmagnésium est obtenu par action de copeaux de magnésium sur le dérivé halogéné correspondant, ici le bromométhane.

**c.2.** Pour réaliser cette synthèse, un milieu anhydre (verrerie sèche, réactifs et solvant anhydres) est absolument indispensable : l'eau détruit un organomagnésien selon une réaction acide-base d'équation-bilan :



**c.3.** Le solvant doit être une base de Lewis : il stabilise l'organomagnésien en se liant sur l'atome de magnésium (réaction de type acide-base de Lewis). Dans le cas de l'éthoxyéthane, le complexe formé est noté :



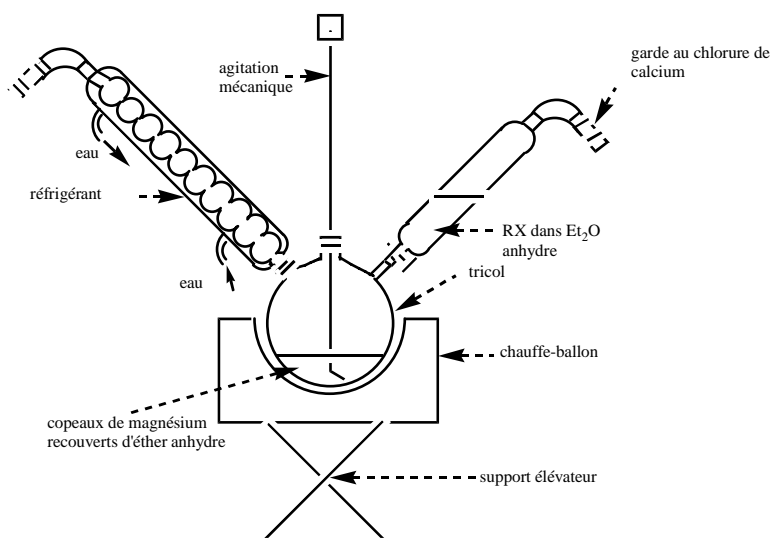
En réalité, cela est plus compliqué ; la composition de la solution d'organomagnésien est régie par l'équilibre de Schlenk :



chacune de ces espèces étant complexée par des molécules de solvant. La position de ces équilibres et la composition de la solution dépendent de divers facteurs : concentration, nature du solvant, température, nature de R et de X ... Cependant, du point de vue de la réactivité, tout se passe comme si l'organomagnésien se trouvait sous la forme RMgX. De ce fait, on décrit les réactions avec le formalisme RMgX.

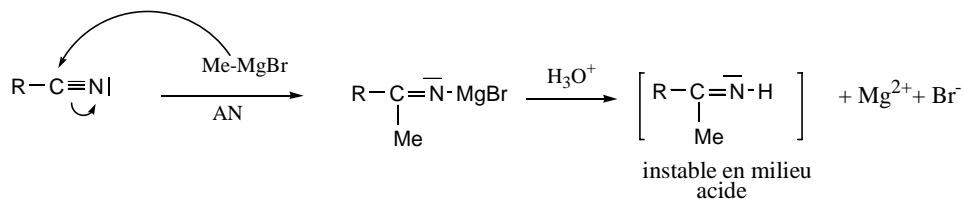
L'éthoxyéthane et le tétrahydrofurane correspondent aux deux solvants les plus couramment employés pour une synthèse magnésienne.

**c.4.** Le schéma du montage à utiliser pour réaliser cette synthèse est le suivant :

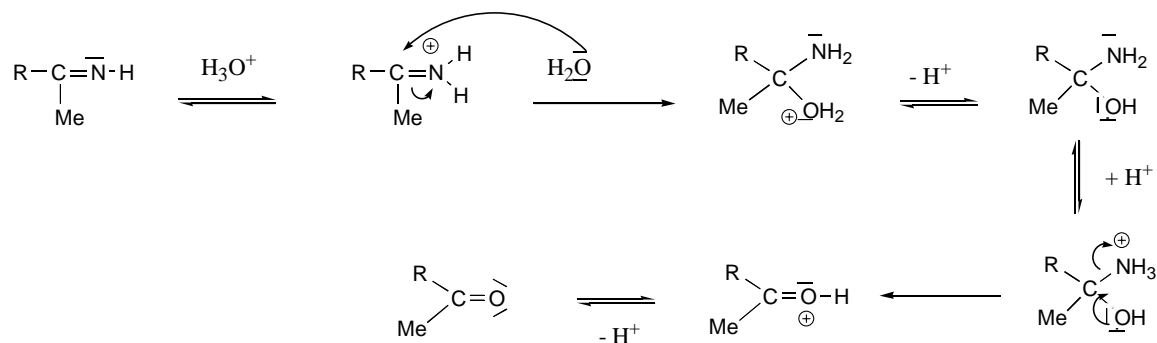


**c.5.** L'hydrolyse est généralement effectuée en milieu acide pour éviter la précipitation des sels de magnésium sous forme d'hydroxyde  $\text{Mg(OH)}_2$ . La présence de ce précipité rend difficile le traitement ultérieur du mélange réactionnel (décantation, séparation des phases, lavages).

**c.6.** Le mécanisme de la transformation **Z** → **K** s'écrit, en notant le composé **Z** sous la forme R-C≡N :



L'imine intermédiaire est instable en milieu acide : elle se décompose pour donner une cétone selon le mécanisme :

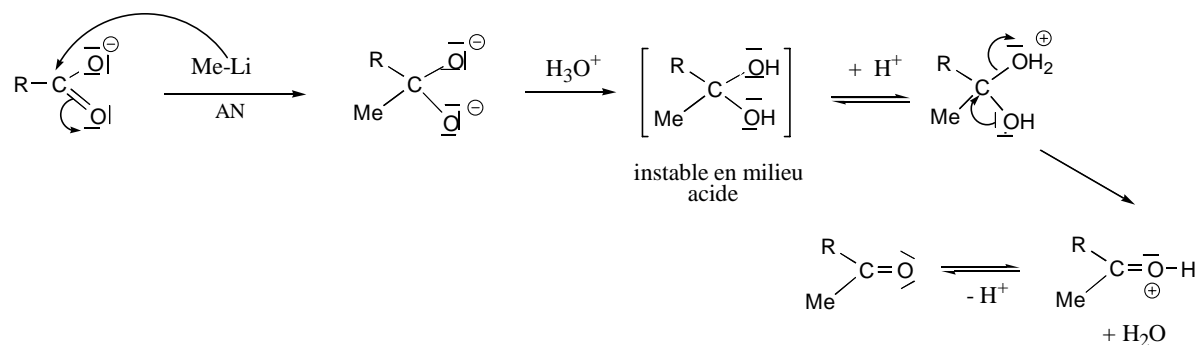


#### 4.2. Seconde méthode :

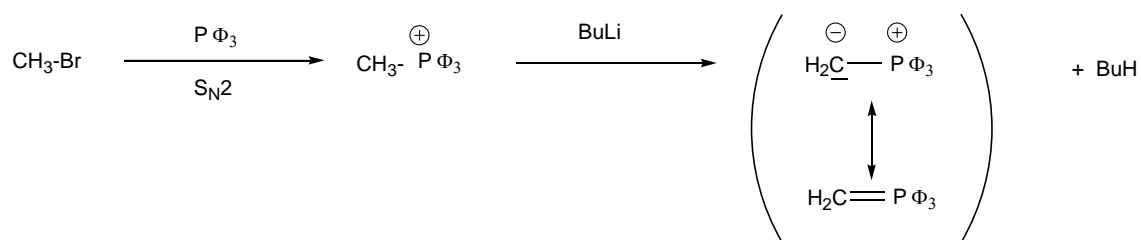
**a)** Le méthyllithium présente des propriétés nucléophiles, mais c'est aussi une base très forte : un équivalent d'organolithien est détruit par une réaction acide-base selon :



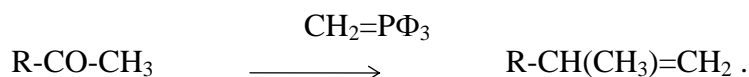
Le second équivalent conduit à une addition nucléophile sur le carboxylate formé. Le gem diol formé est instable et conduit au composé carbonylé :



**III.5.** La réaction de Wittig permet de réaliser la transformation considérée. Il faut d'abord préparer un ylure de phosphore :



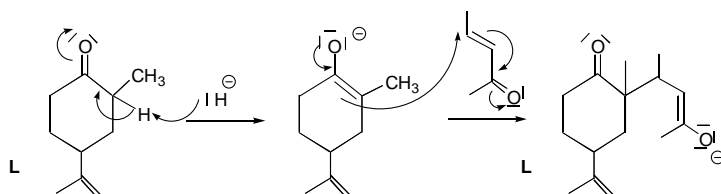
Ensuite :



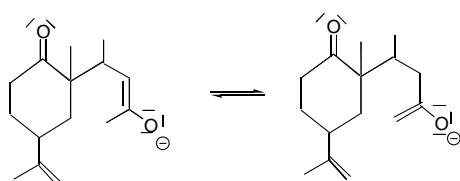
#### IV. Obtention de la Nootkatone

En présence d'une base forte, on obtient un énolate à partir du composé **L** : on peut, a priori, envisager la formation de deux énolates. Pour expliquer l'obtention de la Nootkanone, il faut considérer l'énolate thermodynamique, c'est-à-dire le plus substitué. Le contrôle thermodynamique est favorisé par l'utilisation d'un excès de composé carbonyle et d'un solvant protogène.

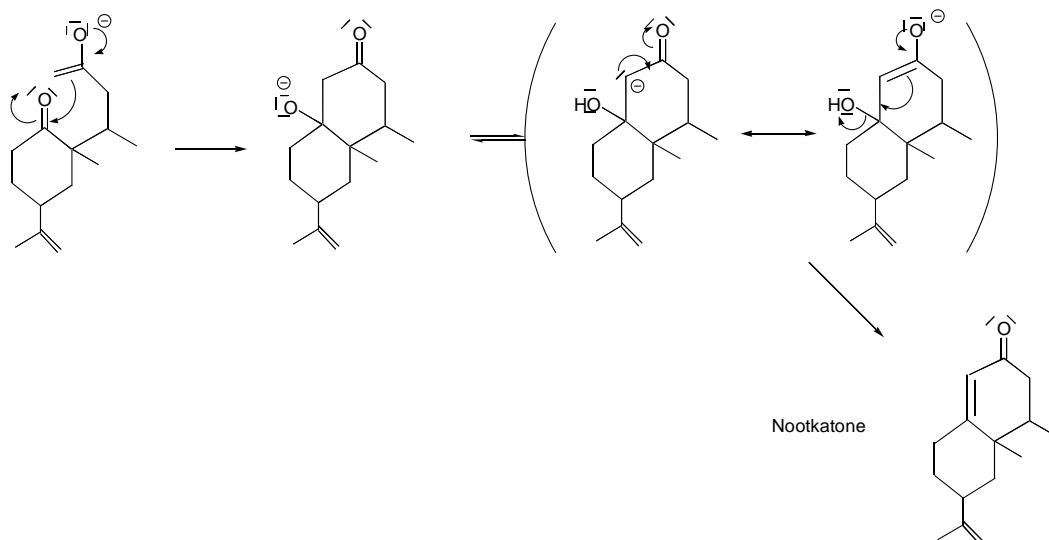
Cet énolate donne une addition nucléophile 1,4 sur la (E)-pent-3-én-2-one :



En présence de la cétone en excès, l'énolate s'interconvertit pour donner un autre énolate :

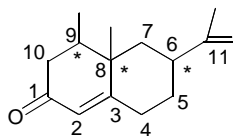


Une céto-lisation intramoléculaire permet ensuite la cyclisation. La dernière réaction est une crotonisation effectuée en milieu basique (mécanisme de type  $E1_{CB}$  via un carbanion stabilisé) :



## V. Etude structurale de la Nootkatone

**V.1.** La molécule de Nootkatone comporte trois atomes de carbone asymétriques : C<sub>9</sub>, C<sub>8</sub> et C<sub>6</sub>. Ce sont des atomes tétraédriques et possédant quatre substituants différents, repérés par un astérisque sur la formule semi-développée ci-dessous :



Il y a, par conséquent, au maximum  $2^3 = 8$  stéréoisomères pour ce composé. Puisqu'il ne présente aucun élément de symétrie, il en existe effectivement huit.

**V.2. 2.1.** D'après la convention de nomenclature de Cahn-Ingold-Prelog, fondée sur les numéros atomiques et des règles séquentielles, les configurations absolues des atomes de carbone asymétriques sont les suivantes :

C<sub>9</sub> : C<sub>8</sub> > C<sub>10</sub> > CH<sub>3</sub> > H  $\Rightarrow$  configuration R

C<sub>8</sub> : C<sub>3</sub> > C<sub>9</sub> > C<sub>7</sub> > CH<sub>3</sub>  $\Rightarrow$  configuration S

C<sub>6</sub> : C<sub>11</sub> > C<sub>7</sub> > C<sub>5</sub> > H  $\Rightarrow$  configuration R.

**2.2. a)** Les substituants se trouvant en position trans sur le cycle et le groupe isoprényle étant en position équatoriale, le groupe méthyle est situé en position axiale. D'où la représentation :



**b)** On peut proposer la représentation spatiale de la Nootkatone :

