



**DEVOIRS**

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

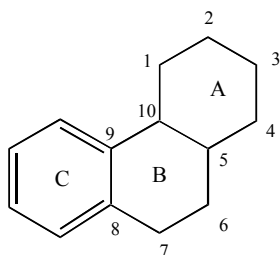
**Chimie**

**Sujet 2**

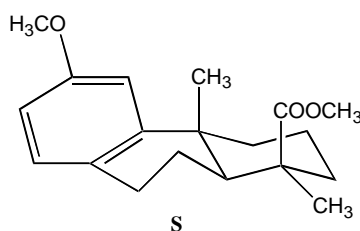
## Sujet n°2

### Chimie organique 2

Ce problème porte sur la synthèse stéréocontrôlée du ( $\pm$ ) *O*-méthylpodocarbate de méthyle. L'acide podocarpique est un terpénoïde naturel possédant un squelette octahydrophénantrène :

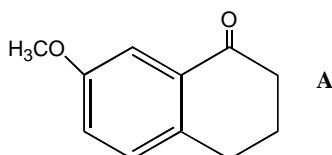


Les propriétés hormonales, anti-inflammatoires ou antileucémiques présentées par certains dérivés de l'acide podocarpique ont suscité de nombreuses synthèses totales dans cette série, notamment celle de l'*O*-méthylpodocarbate de méthyle **S** (qui a pu être transformé en quinones à activité antitumorale) :



#### I- Préparation du réactif A

La synthèse stéréo contrôlée du ( $\pm$ ) *O*-méthylpodocarbate de méthyle a été réalisée à partir d'une tétralone **A** :



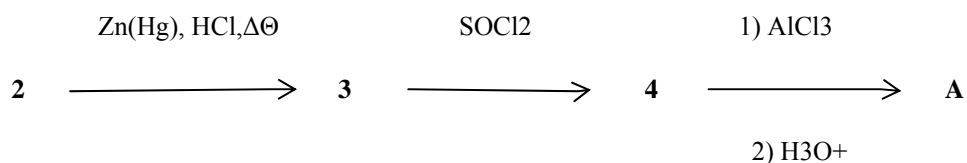
Le phénol est traité par une solution aqueuse de soude, puis par de l'iodométhane. Après un chauffage à reflux, le mélange réactionnel est partitionné avec de l'éther (éthoxyéthane). Après différents traitements, une distillation fractionnée permet de recueillir le composé **1**.

- I.1. a) Quels sont les traitements à effectuer, expérimentalement, avant de pouvoir réaliser la distillation fractionnée ?
- b) Représenter, avec soin, le schéma du montage qui permet d'effectuer une distillation fractionnée.
- c) Quel est le rôle de la soude ? Donner la formule semi développée du composé **1** et justifier sa formation en détaillant le mécanisme réactionnel de la réaction mise en jeu.

Le composé **1** est traité par l'anhydride succinique (anhydride cyclique de l'acide butanedioïque) en présence de trichlorure d'aluminium. Après hydrolyse en milieu acide, on recueille le composé **2**.

- I.2. a)** Quel est le rôle du trichlorure d'aluminium ? Pourquoi est-il nécessaire d'effectuer une hydrolyse pour pouvoir isoler le composé **2** ? Quelle est la quantité de trichlorure d'aluminium nécessaire pour réaliser cette réaction ?
- b)** Détailler le mécanisme réactionnel.
- c)** Justifier, avec précision, la régiochimie de la réaction.

Le composé **2** est soumis à la suite de réactions :



- I.3.** Donner les formules semi développées des composés **3**, **4** et **A**.

## II- Synthèse du précurseur bicyclique **N**

Le malonitrile,  $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ , est traité, à reflux du benzène, par l'éthanolate de sodium, puis on ajoute la tétralone **A**. La réaction conduit à un dérivé **B** dont le spectre infra rouge présente une absorption à  $2220$  et  $1610 \text{ cm}^{-1}$ , mais il n'apparaît aucune bande au-delà de  $3100 \text{ cm}^{-1}$ .

- II.1. a)** Le malonitrile présente un caractère acide ( $\text{pK}_A \# 12$ ). Justifier ce résultat.
- b)** En déduire la structure de l'intermédiaire réagissant sur **A**. Pourrait-on l'obtenir par action de la soude ? Justifier votre réponse. Quelles sont ses propriétés ?
- c)** Donner la formule semi développée du composé **B** et détailler les mécanismes des différentes réactions mises en jeu.

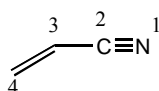
Le composé **B** est ensuite traité par le diméthylcuprate de lithium en solution dans le tétrahydrofurane, à  $0^\circ\text{C}$ . Après hydrolyse à température ambiante, on isole le produit **C** dont le spectre IR diffère de celui de **B** par la disparition de la bande d'absorption à  $1610 \text{ cm}^{-1}$  et par le relèvement à  $2245 \text{ cm}^{-1}$  de l'absorption précédemment située à  $2220 \text{ cm}^{-1}$ .

### II.2. Préliminaires

On considère l'acrylonitrile (ou propènenitrile) sur lequel on souhaite faire réagir un nucléophile.

- a)** Montrer, en vous aidant du modèle de la mésomérie, que l'acrylonitrile possède deux sites électrophiles. Quel est le nombre d'électrons  $\pi$  délocalisés sur cette molécule ?

On suppose que la réaction est régie par un contrôle frontalier. On donne les caractéristiques des orbitales moléculaires (O.M.)  $\pi$  de l'acrylonitrile :



( $c_i$  représente le coefficient de l'orbitale atomique relative à l'atome  $i$  dans l'O.M. considérée).

Energie de l'O.M. $\pi$	$\alpha + 1,7\beta$	$\alpha + 0,8\beta$	$\alpha - 0,5\beta$	$\alpha - 1,6\beta$
$c_1$	0,50	0,63	0,52	0,29
$c_2$	0,60	0,20	- 0,50	- 0,59

c <sub>3</sub>	0,54	- 0,47	- 0,29	0,64
c <sub>4</sub>	0,31	- 0,58	0,63	- 0,41

- b) Que représentent les termes  $\alpha$  et  $\beta$  ? Donner leur définition. Quel est leur signe ? Quelle interprétation physique peut-on en donner ?
- c) Quelles sont les hypothèses sur lesquelles repose la méthode de Hückel simplifiée ?
- d) Définir le terme « orbitales frontières » (OF). Expliquer le principe de la théorie des orbitales frontières qui permet de rendre compte de la réactivité de deux composés. De quels facteurs dépend cette réactivité ?
- e) Quelles sont les orbitales frontières de l'acrylonitrile ? Selon l'approximation des orbitales frontières, quelle est l'orbitale de ce composé qui joue un rôle privilégié lors de sa réaction avec un nucléophile ? Justifier la réponse.
- f) . Dans l'hypothèse du contrôle frontalier, préciser la régiochimie de la réaction.

**II.3.** Par analogie avec les résultats de la question II.2., détailler le mécanisme de la réaction de formation de **C** et donner la formule semi développée de celui-ci.

Le composé **C** est chauffé longuement à reflux d'un mélange eau-éthanol en présence de potasse en excès. Après acidification, le chauffage de la solution s'accompagne d'un dégagement de CO<sub>2</sub> et conduit à un dérivé **D** n'absorbant plus en IR à 2245 cm<sup>-1</sup>, mais présentant une large bande d'absorption de 2500 à 3200 cm<sup>-1</sup> ainsi que deux pics à 1715 cm<sup>-1</sup> et 1755 cm<sup>-1</sup>.

**II.4.** Donner la structure des composés obtenus au cours des différentes étapes et détailler le mécanisme de la réaction qui s'accompagne d'un dégagement de dioxyde de carbone.

Par action de l'éthanol en présence d'une trace d'acide fort, **D** est converti en un composé **D'**. Ce dernier est traité par le tétrahydruroaluminate de lithium (LiAlH<sub>4</sub>) en solution dans l'éther ; après hydrolyse, on isole le composé **E**.

**II.5. a)** Quelles sont les formules semi développées des composés **D'** et **E** ?

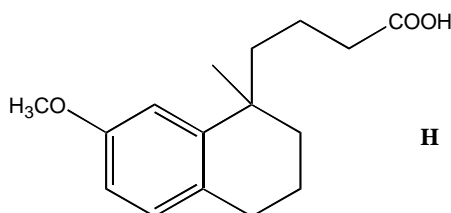
**b)**

Comment nomme-t-on la transformation **D** → **D'** ? Citer un exemple d'acide fort utilisable pour effectuer cette réaction. Quelles sont ses caractéristiques ?

c) En détailler le mécanisme.

d) Le dérivé **E** peut également s'obtenir en traitant directement **D** par le tétrahydruroaluminate de lithium, mais la réaction consomme alors davantage de ce dernier réactif; pour quelle raison ?

**E** est ensuite converti en **F** par action du chlorure de thionyle en solution dans l'éther. On souhaite ensuite synthétiser le composé **H** à partir de **F** :



**II.6. a)** Ecrire la formule semi développée de **F**, ainsi que l'équation bilan de la réaction **E** → **F**.

**b)** Proposer une synthèse magnésienne permettant l'obtention de **H** à partir de **F**.

c) Quel type de solvant doit-on utiliser pour cette synthèse ? Citer deux exemples de solvant couramment employés. Quelle précaution indispensable faut-il prendre expérimentalement ? Pourquoi

**H** est traité par le tétrahydruroaluminat de lithium, ce qui conduit, après hydrolyse, à **I** qui est transformé en **J** par action du tribromure de phosphore.

**II.7.** Donner les structures des composés **I** et **J**.

A une solution de malonate de diméthyle (propanedioate de méthyle) dans le diméthylformamide (solvant polaire aprotique peu volatil) on ajoute du méthanolate de sodium. Après chauffage, on ajoute le composé **J**. On obtient ainsi le dérivé **K** présentant en IR une forte absorption à  $1735\text{ cm}^{-1}$ .

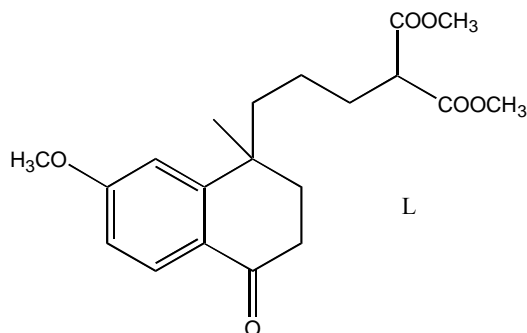
**II.8. a)** Donner la structure de l'intermédiaire obtenu par action du méthanolate de sodium sur le malonate de diméthyle. Justifier sa formation. Pourquoi utilise-t-on le méthanolate de sodium, mais pas l'éthanolate ?

**b)** Donner la formule semi développée du composé **K**.

**c)** Ecrire la formule de Lewis du DMF (N,N-diméthylméthanamide). Rendre compte de la forte polarité de ce composé ( $\mu = 3,8\text{ D}$ ). Montrer que ce solvant peut facilement solvater les cations, mais très difficilement les anions.

**d)** A l'aide d'un diagramme énergétique (tracé à l'échelle macroscopique), justifier la plus grande facilité de la réaction étudiée dans le DMF par rapport à ce qui serait observé dans l'éthanol, par exemple. Conclure sur l'intérêt d'un solvant tel que le DMF dans cette réaction.

En solution dans un mélange eau-acide éthanoïque, le dérivé **K** est oxydé en position benzylique par le trioxyde de chrome ; il en résulte un composé **L** :



Son spectre RMN du proton présente un triplet à 2,6 ppm intégrant pour 2 protons et se détachant d'un massif complexe situé entre 1,3 et 2,1 ppm correspondant à 11 protons.

**II.9. a)** Le spectre a été enregistré avec un spectromètre à 250 MHz. Préciser la signification de cette indication et calculer la valeur numérique de la norme du champ magnétique  $B_0$  correspondant.

*Donnée :* rapport gyromagnétique du proton :  $\gamma_H = 2,675 \cdot 10^8\text{ s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$

**b)** Expliquer brièvement le principe de la RMN du proton.

**c)** Qu'appelle-t-on « déplacement chimique » ? Quelle est la gamme habituelle des déplacements chimiques sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  de la plupart des composés organiques ? Quelle est la référence habituellement choisie ?

**d)** A quoi sert une courbe d'intégration ?

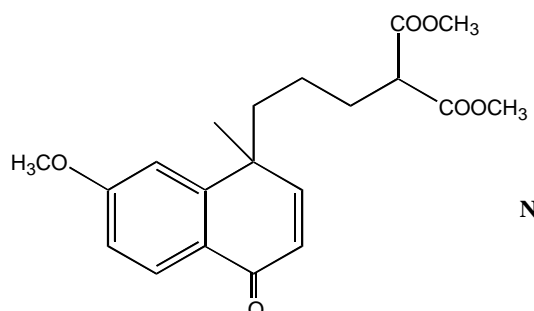
**e)** Interpréter la donnée RMN concernant le composé **L**.

**L** est traité à froid par une quantité équimolaire de dibrome en solution dans l'éther ; on observe une lente décoloration progressive et le dégagement d'un gaz. L'évaporation de l'éther conduit à un mélange de deux isomères **M** et **M'** de formule brute  $C_{20}H_{25}O_6Br$  que l'on peut séparer, à des fins analytiques, par chromatographie sur gel de silice. L'isomère **M** présente en IR une forte absorption à  $1735\text{ cm}^{-1}$  et à  $1705\text{ cm}^{-1}$  ; en RMN on note que le signal observé à 2, 6 ppm dans le composé **L** est remplacé par un triplet à 4,6 ppm n'intégrant plus que pour un proton.

**II.10. a)** Interpréter les données spectroscopiques et donner la structure du composé **M**.

**b)** Quelle est la nature de l'isomérisation reliant **M** et **M'** ? Ces deux isomères sont-ils obtenus en quantités égales ?

En fait les isomères **M** et **M'** ne sont pas séparés, mais leur mélange est chauffé en présence d'une base. On obtient un composé **N** dont la structure est la suivante :



**II.11.** Préciser le mécanisme de la réaction effectuée. Quelle réaction secondaire peut-on envisager ? Comment doit-on choisir la base pour éviter celle-ci ?

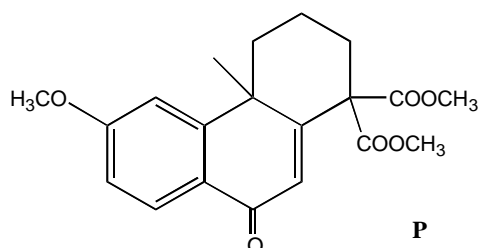
### III. Passage au squelette tricyclique

En solution diluée dans l'alcool *tert*-butanol (ou 2-méthylpropan-2-ol) **N** est traité à  $25^\circ\text{C}$  par le *tert*-butanolate de potassium. Il en résulte la formation du composé **O** absorbant en IR à  $1735\text{ cm}^{-1}$  et  $1690\text{ cm}^{-1}$  et ne présentant plus en RMN de signaux entre 4,0 et 6,75 ppm.

**III.1.** Interpréter les données spectroscopiques. En déduire la formule semi développée du composé **O**. Interpréter sa formation en précisant le mécanisme de la réaction ; à quel type de réaction s'apparente-t-elle ?

**III.2.** Une étude de diffraction aux rayons X montre que **O** présente une jonction « *cis* » des deux cycles A et B. Sachant que le groupe méthyle porté par l'atome de carbone  $C_{10}$  est en position axiale, donner une représentation spatiale du système bicyclique (A + B) (on placera le plan moyen du cycle A horizontalement).

Mais l'acide podocarpique présente une jonction « *trans* » des deux cycles A et B. Cette stéréochimie peut s'obtenir en changeant la configuration de l'atome de carbone  $C_5$ . Le composé **O** est alors transformé par une suite de réactions, que l'on ne précisera pas, en une énone conjuguée **P** :



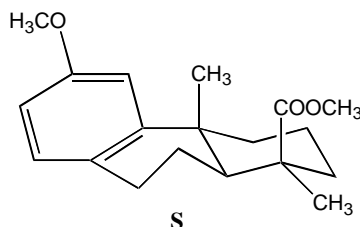
Ce composé présente les caractéristiques spectroscopiques suivantes :

IR : 1735, 1670 et 1630  $\text{cm}^{-1}$

RMN : 1,30 (singulet, 3H), 1,68 - 2,72 (multiplet, 6H)  
 3,76 (singulet, 3H), 3,81 (singulet, 3H), 3,89 (singulet, 3H)  
 6,25 (singulet, 1H)  
 6,90 (doublet, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 6,94 (doublet de doublet, 1H,  $J = 9,0$  et 2,3 Hz), 8,14 (doublet, 1H,  $J = 9,0$  Hz)

**III.3.** Interpréter ces données spectroscopiques, en attribuant, pour le spectre RMN, chacun des signaux et en justifiant la multiplicité observée.

Le composé **P** en solution dans l'éthanoate d'éthyle est hydrogéné en présence de palladium sur charbon à température ambiante. Après décarboxyméthylation (perte d'un groupe  $-\text{COOCH}_3$ ) conduisant à un monoester et traitement par l'iodométhane en milieu basique, on obtient le ( $\pm$ ) *O*-méthylpodocarpace de méthyle **S** dont la structure est donnée ci-dessous :



**III.4. a)** Que signifie la notation ( $\pm$ ) précédant le nom du composé **S** ?

**b)** Combien d'atomes de carbone asymétriques comporte **S** ? Préciser leur configuration absolue.

## Données

### Données de spectroscopie infrarouge :

Nombres d'onde des bandes d'absorption (en  $\text{cm}^{-1}$ )

(R : groupe aliphatique saturé, Ar : groupe aromatique)

R-OH	RCOOH (associé)	R-CN	R-COOR'	R-CO-R'	C=C
$\nu_{\text{OH}}$ libre : 3650-3590  $\nu_{\text{OH}}$ lié : 3550-3450	$\nu_{\text{OH}}$ lié : 3200-2500  $\nu_{\text{C=O}}$ (monomère) : 1760-1750  $\nu_{\text{C=O}}$ (dimère) : 1720-1710	$\nu_{\text{CN}}$ : 2250-2240  abaissé à 2230- 2210 si conjugaison	$\nu_{\text{C=O}}$ : 1735	$\nu_{\text{C=O}}$ : 1720-1710  abaissé : à 1690 si R = Ar à 1685-1675 si R insaturé conjugué  à 1665 si R = Ar et R' insaturé conjugué :  relevé de 15 $\text{cm}^{-1}$ par Br en $\alpha$	$\nu_{\text{C=C}}$ : 1665-1645  abaissé à 1640-1600 si conjugaison

**Remarque** : tous les composés décrits possédant un cycle benzénique, les bandes d'absorption correspondant aux vibrations de valence du cycle (vers 1600 et 1500  $\text{cm}^{-1}$ ) ne sont pas mentionnées.

**Données de RMN du proton** : déplacements chimiques  $\delta$  (en ppm)

CH <sub>3</sub> -C 0,9-1,1	CH <sub>3</sub> -C-Ar 1,2-1,3	CH <sub>3</sub> -O-Ar 3,8-3,9	CH <sub>3</sub> -O-CO- 3,65-3,8	C-CH <sub>2</sub> -C 1,2-2,7
-CH <sub>2</sub> -CO-Ar 2,6-2,8	-CH <sub>2</sub> -Ar 2,7-2,9	CH(CO <sub>2</sub> R) <sub>2</sub> 3,1-3,2	H-C=C 4,5-6,8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -X 6,8-8,5

L'introduction d'un atome de brome entraîne un déblindage d'environ 2 ppm sur l'hydrogène lié au même carbone.

**Couplages J en Hertz :**

C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -X	J <sub>ortho</sub> = 6-9 Hz	J <sub>méta</sub> = 1-3 Hz	J <sub>para</sub> = 0-1 Hz
----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------