

2C7142

Ecole Normale Supérieure Paris-Saclay
Second concours – Admission en Cycle Master CHIMIE

Session 2017

Épreuve de CHIMIE MOLÉCULAIRE

Durée : 3 heures

« Aucun document n'est autorisé »

« Aucun dictionnaire n'est autorisé »

L'usage de calculatrice électronique de poche à alimentation autonome, non imprimante et sans document d'accompagnement, est autorisé selon la circulaire n°99018 du 1^{er} février 1999. De plus, une seule calculatrice est admise sur la table, et aucun échange n'est autorisé entre les candidats.

Si, au cours de l'épreuve, un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il le signale sur sa copie et poursuit sa composition en expliquant les raisons des initiatives qu'il est amené à prendre.

CHIMIE ORGANIQUE (3 h)

Préambule

- Lorsqu'un mécanisme réactionnel est demandé, le candidat prendra soin de bien mentionner toutes les espèces mises en jeu ainsi que toutes les étapes de ce mécanisme.
- Lorsque la structure d'un composé est demandée, le candidat devra représenter l'intégralité des atomes présents dans ce composé et faire figurer, par une représentation adéquate, la stéréochimie de tous les centres stéréogènes.
- Le sujet est composé de deux parties indépendantes l'une de l'autre

Liste des abréviations utilisées

APTS : Acide *para*-toluènesulfonique
aq. : aqueux
Boc : *tert*-Butyloxy-carbonyle
Bz : Benzoyle
Cy : Cyclohexyle
d: doublet
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DEAD : Diéthylazodicarboxylate
DIPEA : Diisopropyléthylamine
DMAP : Diméthylaminopyridine
DMP : Periodinane de Dess-Martin
DMSO : Diméthylsulfoxyde

ed : excès diastéréoisomérique
HMPA : hexaméthylphosphotriamide
Imid. : Imidazole
PIFA : (Bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzene
PMB : *para*-méthoxybenzyle
PMP : *para*-méthoxyphényle
q : quadruplet
t.a. : Température ambiante
t: triplet
TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium
TBS : *tert*-Butyldiméthylsilyle
THF : Tétrahydrofurane

Partie I

On se propose ici d'étudier la synthèse du cytospolide **1** à partir des synthons **2** et **3** (Schéma 1). Le cytospolide **1** fait partie d'une famille de composés isolés en 2011 à partir du champignon *Cytospora* sp. qui pousse sur les feuilles de l'arbuste *Ilex canariensis*.

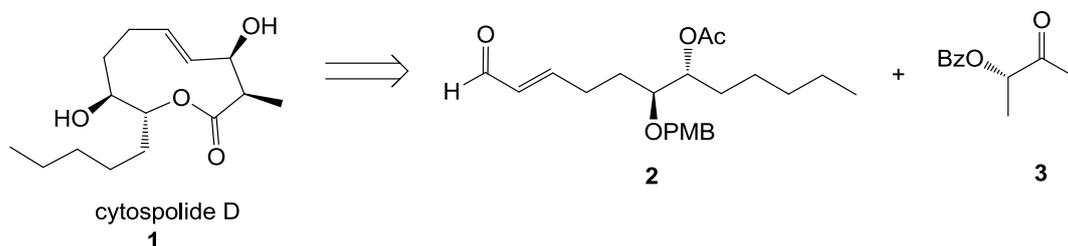


Schéma 1 – Rétrosynthèse du cytospolide D 1

Synthèse du synthon 2

La synthèse du synthon **2** commence à partir du (*S*)-pentane-1,2,5-triol **4** (Schéma 2).

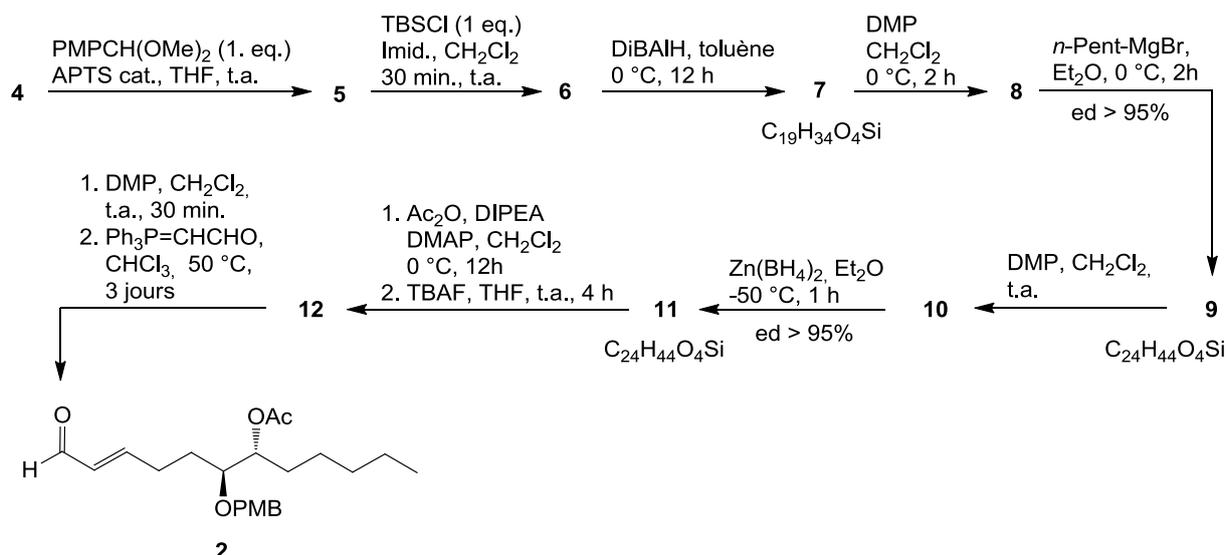


Schéma 2 – Synthèse du synthon 2

- 1.1 Donner la structure du composé **5**.
- 1.2 Comment appelle-t-on la réaction de transformation du composé **4** en **5**.
- 1.3 Au cours de la formation du composé **5** deux isomères **5a** et **5b** sont formés dans les proportions 2:1.
 - a. Quelle est la relation d'isomérisie entre **5a** et **5b** ?
 - b. Proposer une méthode de votre choix qui permette de déterminer, avec précision, la proportion relative des deux composés.
- 1.4 Le composé **6** est formé à partir du mélange des deux composés **5**. Donner la structure, en représentation du Cram, des composés **6**, **7**, et **8**.
- 1.5 Proposer d'autres conditions qui permettent elles aussi de préparer le composé **8** à partir du composé **7**.
- 1.6 Lors de la formation du composé **9** un nouveau centre asymétrique est formé. Proposer un modèle permettant d'expliquer la stéréosélectivité observée. On prendra soin de donner les hypothèses de ce modèle et de justifier son utilisation pour cette transformation.
- 1.7 Donner la structure, en représentation du Cram, des composés **9**, **10**, **11** et **12**.
- 1.8 Donner, en justifiant votre réponse, la relation d'isomérisie entre les composés **9** et **11**.

Synthèse du composé 1

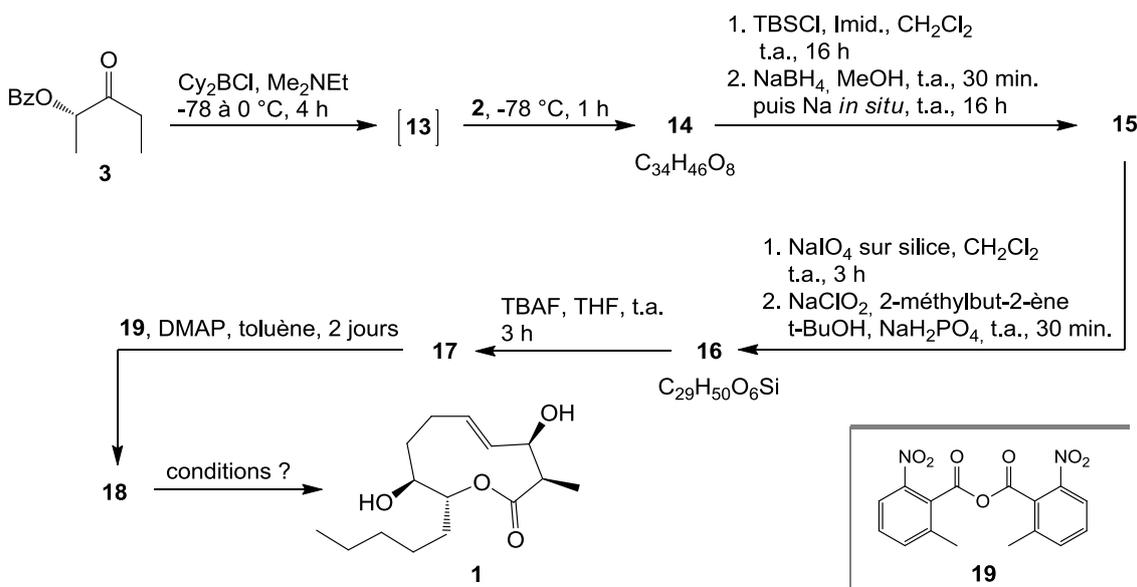


Schéma 3 – Synthèse du cytospolide D 1

- 1.9 Donner la structure du composé [13].
- 1.10 Le composé 14 est issu de l'aldolisation entre les composés 2 et 13 ce qui conduit majoritairement au composé *anti*. Donner, en représentation de Cram, la structure du composé 14.
- 1.11 Dessiner l'état de transition qui permet de justifier la stéréosélectivité observée lors de la formation du composé 14.
- 1.12 On précise que le composé 15 est formé dans un mélange équimolaire de deux stéréoisomères. Proposer, en représentation de Cram, la structure du composé 15.
- 1.13 Lors de la formation du produit 15, à partir du composé 14, la seconde étape fait intervenir l'utilisation de sodium métallique. Préciser le rôle du sodium dans cette réaction.
- 1.14 La formation du composé 16 requiert l'oxydation en deux étapes du produit 15.
 - a. Proposer, en représentation de Cram, la structure du composé 16.
 - b. Lors de la deuxième étape, le 2-méthylbut-2-ène est utilisé. Justifier l'utilisation de ce composé dans cette réaction.
- 1.15 Donner, en représentation de Cram, la structure des composés 17 et 18.
- 1.16 Préciser le rôle du composé 19 lors de la formation du composé 18.
- 1.17 Donner les réactifs nécessaires pour la formation du composé 1 à partir du produit 18.

Partie II

Les aculeatines A et B 19 ont été isolés des rhizomes de la plante *Amonnum aculeatum* une herbe médicinale utilisée par les papous de Nouvelle Guinée pour traiter la fièvre et la malaria. Au cours du temps, de nombreuses approches ont été envisagées pour la synthèse des aculeatines A et B 19. Ces approches reposent sur la synthèse des intermédiaires 21, 22 et 23 qui, en présence d'un dérivé de l'iode hypervalent, conduisent aux composés 19 (Schéma 4).

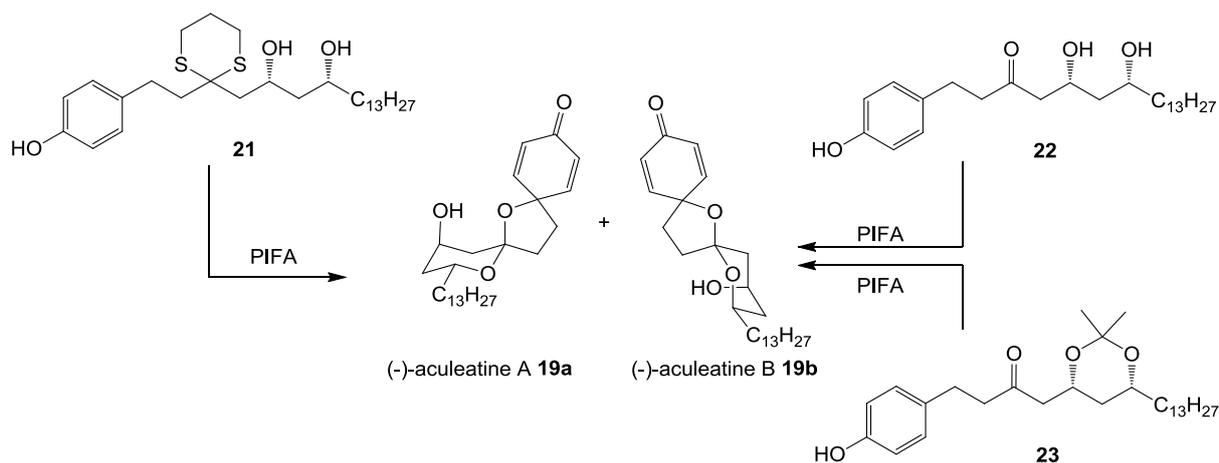


Schéma 4 – Structures des aculéatines A et B 19

2.1 Donner, en justifiant votre réponse, la configuration des différents centres asymétriques présents sur le composé **19a**.

On se propose ici d'étudier les différentes synthèses des synthons **21**, **22** et **23**.

Synthèse du composé 21 en version racémique

Pour la synthèse du composé **21** en version racémique, on propose de partir du β -céto ester **24** qui est transformé en composé (\pm)-**21** suivant la séquence réactionnelle décrite au schéma 5.

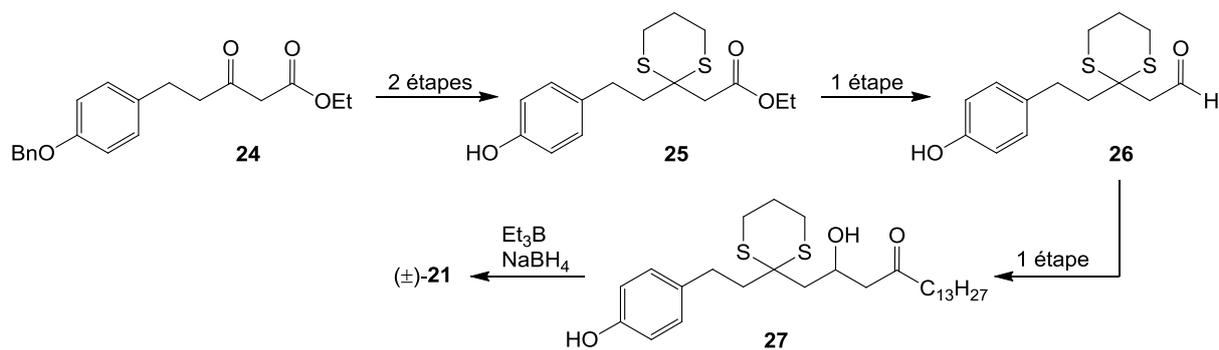


Schéma 5 – Synthèse du composé 21.

2.2 Proposer les réactifs ainsi que les conditions opératoires permettant de préparer les composés **25**, **26** et **27**.

2.3 La réaction de formation du composé **26**, à partir de **25**, est suivie par infrarouge *in situ*. Au cours du temps, des bandes sont formées et d'autres disparaissent.

- Quelle(s) bande(s) caractéristique(s) du composé **26** permet(tent) de suivre l'évolution de la réaction ?
- A quel(s) nombre(s) d'ondes devez-vous observer ces bandes ?

2.4 L'enregistrement du spectre RMN ¹H du composé **27**, en présence d'eau lourde, fait apparaître 46 protons.

- Expliquer ce phénomène.
- Ecrire l'équation chimique correspondante.

Synthèse du composé 21 en version énantiomériquement pure

Pour préparer le composé **21** sous forme énantiomériquement pure une autre approche, suivant le schéma 6, est envisagée à partir de l'alcool homoallylique **28**.

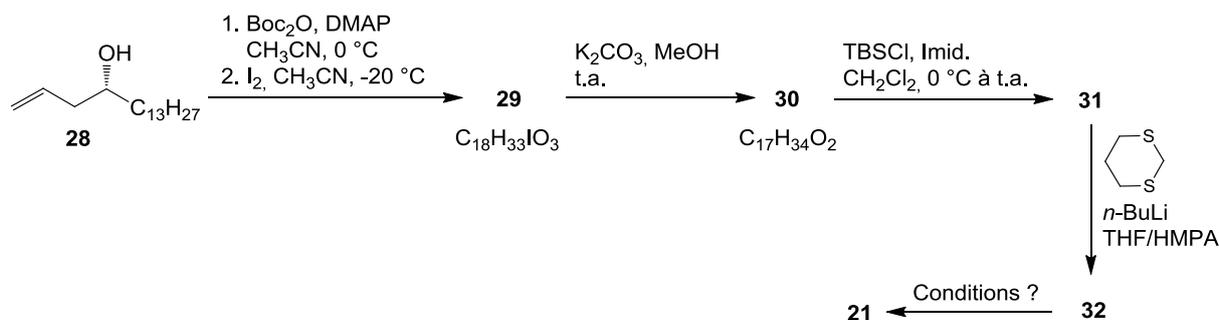


Schéma 6 – Synthèse asymétrique du composé **21**

- 2.5 Donner le mécanisme complet de formation du composé **29** à partir **28**. On indique que lors de la formation du composé **29** on observe la formation d'un gaz de masse molaire 56 g/mol. Préciser, en projection de Cram, la structure du composé **29**.
- 2.6 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **30**, **31** et **32**.
- 2.7 Lors de la formation du produit **32** à partir du composé **31**, le HMPA est utilisé comme co-solvant. Justifier le rôle de ce composé dans cette réaction.
- 2.8 Proposer les réactifs et conditions opératoires permettant de passer du composé **32** au produit attendu **21** en une seule étape.

Approche pour la synthèse du composé 22

Le composé **22** est quant à lui préparé en 6 étapes à partir **33** selon le schéma 7.

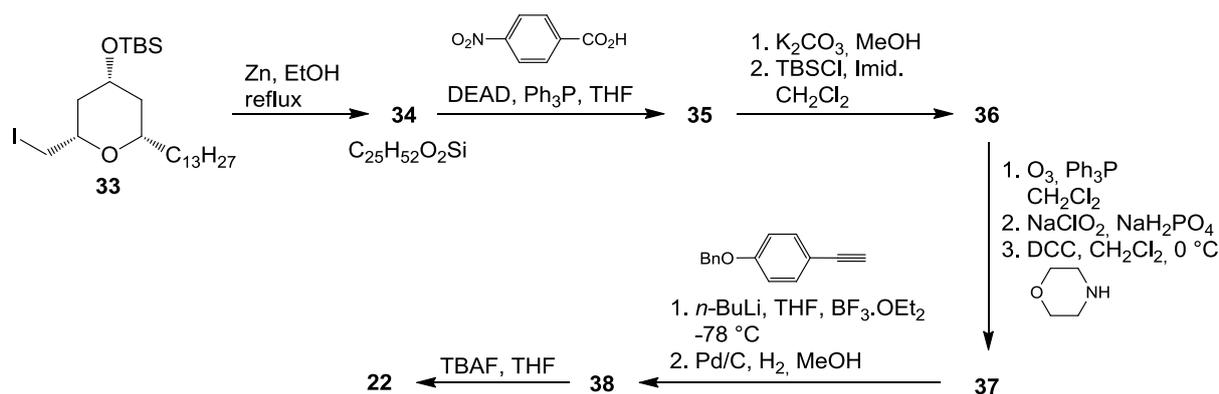
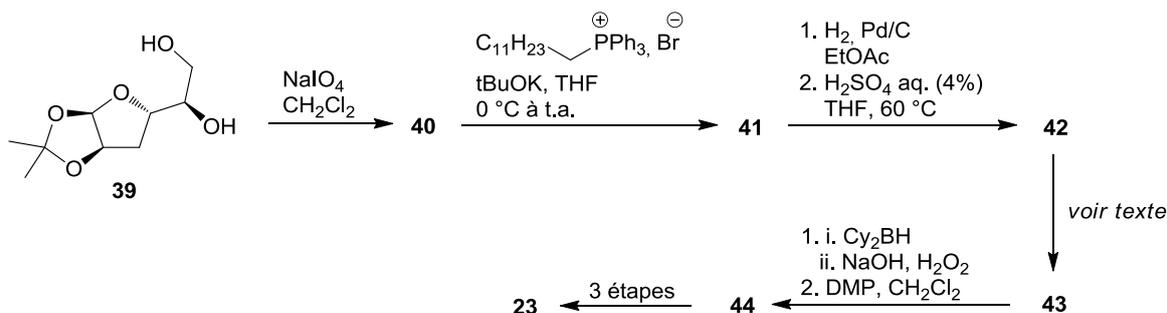


Schéma 7 - Synthèse asymétrique du composé **22**

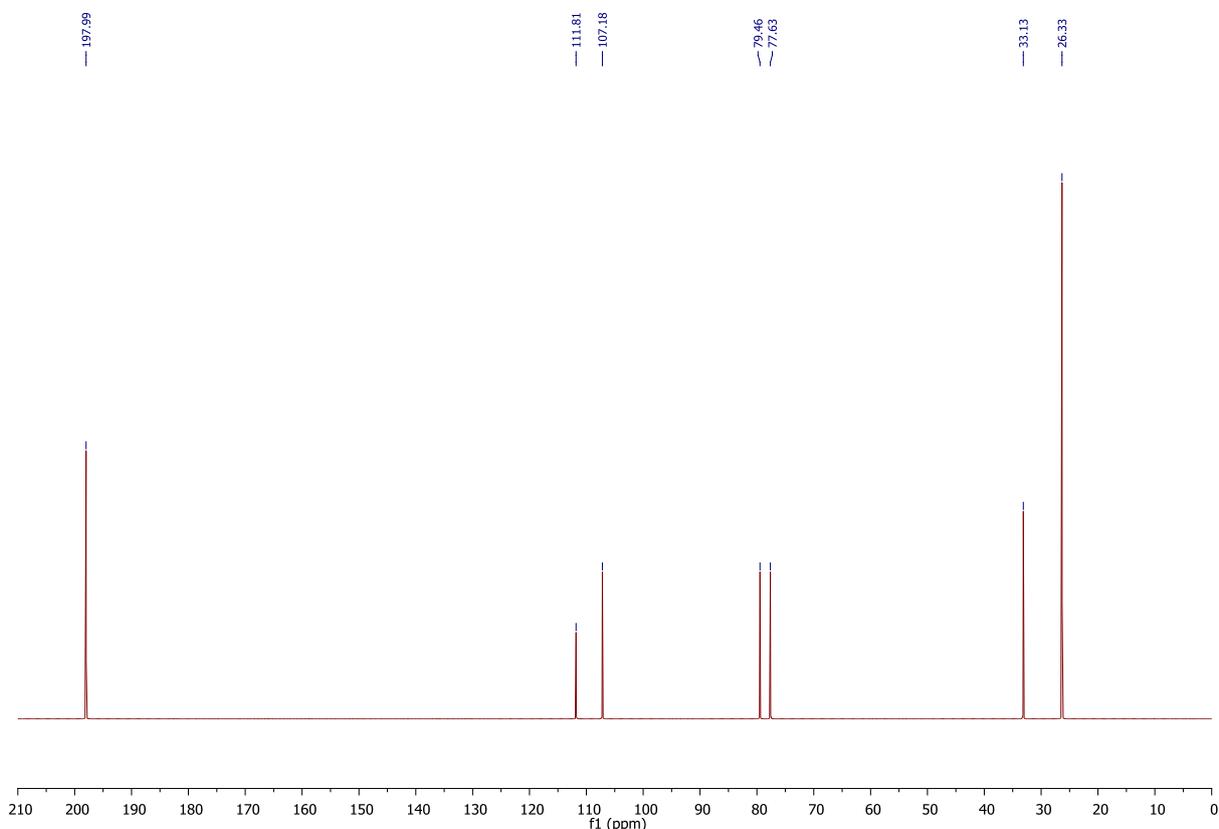
- 2.9 Représenter la conformation thermodynamiquement la plus stable du composé **33**.
- 2.10 Donner le mécanisme de formation du composé **34** et donner, en projection de Cram, la structure de ce dernier.
- 2.11 Donner le mécanisme de formation du composé **35** et donner, en projection de Cram, la structure de ce dernier.
- 2.12 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **36**, **37** et **38**.
- 2.13 Donner la définition d'un acide de Lewis.
- 2.14 Lors de la formation du composé **38** à partir du produit **37**, la première étape fait intervenir un acide de Lewis. Ecrire la structure de Lewis de cet acide.

Approche pour la synthèse du composé 23

Le composé **23** est quant à lui préparé selon le schéma réactionnel ci-après (*Schéma 8*).



2.15 L'analyse RMN ^1H et ^{13}C du composé **40** est donnée ci-après : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.61 (dt, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.00 (td, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 12.4, 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 12.4, 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.54 (s, 6H). On observe également le spectre RMN ^{13}C du composé **40**.
 RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) :



- Donner, en représentation de Cram, la structure du composé **40**.
 - Attribuer les signaux observés en RMN ^1H aux protons présents sur la molécule **40**.
 - Le spectre RMN ^{13}C fait apparaître un signal à 197.99 ppm et un autre à 111.81 ppm. Attribuer ces signaux aux carbones présents sur la molécule **40**.
 - Préciser le mécanisme de formation du composé **40**.
- 2.16 Donner, en représentation de Cram, la structure des composés **41** et **42**.
- 2.17 Justifier, en dessinant l'état de transition, la stéréosélectivité observée lors de la formation du composé **41**.
- 2.18 Comment préparer le diastéréoisomères du composé **41**, de configuration opposée, à partir du même sel de phosphonium ? Expliquer.
- 2.19 Le composé **43** est préparé selon le protocole suivant : A un mélange d'iodure de méthyl triphénylphosphonium (3.75 mmol) et de *tert*-butylate de potassium (3.50 mmol) est

ajouté 10 mL de THF. Après 4 heures d'agitation à température ambiante le milieu est laissé décanter et le surnageant est canulé dans une solution de composé **42** (1.00 mmol) dans 5 mL de THF refroidie à -78 °C. Après 3 heures d'agitation le milieu est ramené à l'ambiante et hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice pour donner le composé intermédiaire **42'** avec 80% de rendement. A une solution du composé **42'** précédemment préparé (1 mmol) dans 10 mL d'acétone pur pour synthèse est ajouté le 2,2-diméthoxypropane (2 mmol) ainsi que de l'acide *para*-toluène sulfonique (0.1 mmol) et 500 mg de tamis moléculaire 3 Å. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante le milieu est filtré sur coton, le filtrat est alors traité par une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le composé **43** avec un rendement de 98%.

Donner, en représentation de Cram, la structure des composés **42'** et **43**.

2.20 Donner, en représentation de Cram, la structure du composé **44**.

2.21 Proposer les conditions nécessaires pour la préparation du composé **23** à partir du produit **44**.