DS n°5
CHIMIE MOLÉCULAIRE – CHIMIE ORGANIQUE

Problème n°1 : Étude de la structure électronique du dioxyde de carbone (CCINP PC 2022)

Afin de lutter contre le réchauffement climatique et les dérèglements qu'il engendre, la plupart des pays industrialisés tentent de réduire significativement leurs émissions de gaz à effet de serre parmi lesquels figure le dioxyde de carbone. Pour mieux comprendre certaines propriétés physico- chimiques du dioxyde de carbone, le diagramme énergétique de ses orbitales moléculaires (OM) est construit par la méthode des fragments.
À cette fin, la molécule est fragmentée en un fragment O_2 "étiré" et un atome de carbone représentés figure 1. L'axe internucléaire O–C–O est nommé Oz, l'atome de carbone étant placé à l'origine d'un repère orthonormé.

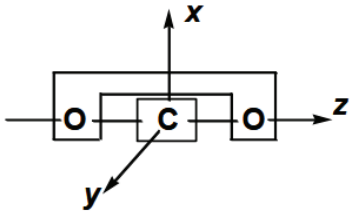


Figure 1 – Fragmentation du CO_2 en O_2 "étiré" et un atome de carbone

Le diagramme énergétique des OM du fragment O_2 "étiré" est supposé **sans interaction s – p**. Les valeurs des énergies des OA de valence du carbone, de celles des OM du fragment O_2 "étiré" et du dioxyde de carbone sont disponibles en fin du problème, tableaux 1 à 3.

Q1. Représenter l'allure conventionnelle des OA de valence du carbone. Rappeler les valeurs des nombres quantiques associées à chacune de ces OA de valence.

Q2. Représenter le diagramme énergétique du fragment O_2 "étiré" et l'allure conventionnelle des OM associées aux niveaux d'énergie. Préciser la nature σ ou π ainsi que le caractère liant ou anti-liant des OM.

Q3. Comparer qualitativement les niveaux d'énergie des OM du fragment O_2 "étiré" à celles des orbitales de O_2 dont elles sont issues.

Q4. Déterminer les propriétés de symétrie des OA du carbone et des OM du fragment O_2 "étiré" par rapport aux plans (Oxy), (Oxz) et (Oyz). En déduire les interactions possibles entre ces orbitales.

Q5. Construire le diagramme énergétique des OM **de type π uniquement** du dioxyde de carbone. Expliquer pourquoi les longueurs des liaisons entre le carbone et l'oxygène dans CO_2 et CO_2^+ ont des valeurs comparables (respectivement 118 pm et 116 pm). On admet que les OM de type π sont remplies par 8 électrons dans le cas du dioxyde de carbone.

Q6. Nommer l'orbitale frontalière du CO_2 à considérer pour rendre compte de la formation d'acide carbonique H_2CO_3 lors de la dissolution du dioxyde de carbone dans l'eau. Proposer un mécanisme pour sa formation.

Données :

Numéro atomique

Élément	C	O
Numéro atomique	6	8

Valeurs des énergies d'orbitales atomiques OA et d'orbitales moléculaires OM en eV

Énergie en eV des OA de C	– 19,3	– 11,7

Tableau 1 – Valeurs des énergies des orbitales atomiques de valence du carbone

Énergie en eV des OM de O_2 étiré	– 34,2	– 33,0	– 18,5	– 17,1	– 16,3	– 14,2
Nombre des OM dégénérées	1	1	1	2	2	1

Tableau 2 – Valeurs des énergies des orbitales moléculaires du fragment O_2 "étiré" et nombre d'orbitales moléculaires dégénérées

Énergie en eV des OM de CO_2	– 41,8	– 40,5	– 22,1	– 21,5	– 18,8	– 16,3	4,85	67,0	120
Nombre des OM dégénérées	1	1	1	2	1	2	2	1	1

Tableau 3 – Valeurs des énergies des orbitales moléculaires du CO_2 et nombre d'orbitales moléculaires dégénérées

Problème n°2 : Synthèse peptidique avec la résine de Merrifield (Centrale-SupElec PC 2007)

Les peptides sont obtenus par condensation de plusieurs acides aminés. L'ordre d'enchaînement de ces acides aminés est fondamental. Le procédé proposé par Merrifield (prix Nobel en 1984) utilise un support polymère qui permet d'enchaîner sans ambiguïté les différents acides aminés. Le principe est de construire, acide aminé par acide aminé, la chaîne peptidique dont une extrémité est attachée au polymère insoluble. On peut ainsi se débarrasser aisément des réactifs en excès et des sous-produits par simples lavages et filtrations du solide et il n'est pas nécessaire de purifier chaque fois la chaîne peptidique en construction. Quand celle-ci est terminée, on la détache chimiquement du solide.

Dans cette partie, nous allons illustrer le principe de la synthèse peptidique sur support solide en prenant le cas de la synthèse d'un dipeptide obtenu à partir des deux acides aminés : alanine (noté Ala) et valine (noté Val).

Formule générale d'un acide α-aminé : $H_2N–CHR–COOH$
Ala : R = $–CH_3$; Val : R = $–CH(CH_3)_2$

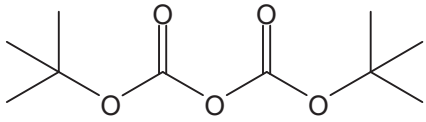
A. Étude préliminaire

Il s'agit d'obtenir le dipeptide : H–Val–Ala–OH. La structure des peptides est représentée de telle sorte que la fonction amine terminale (représentée par H) soit placée à gauche et le groupe acide carboxylique de fin de chaîne (représenté par OH) à droite.

A1. Écrire la formule semi-développée de ce dipeptide.

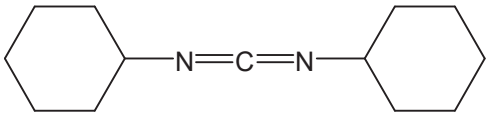
A2. La synthèse nécessite la protection d'une fonction amine et l'activation d'une fonction carboxylique. Expliquer pourquoi.

A3. La protection d'une fonction amine peut s'effectuer en utilisant le dicarbonate de ditertbutyle noté $(Boc)_2O$ dont la formule est donnée ci-dessous :

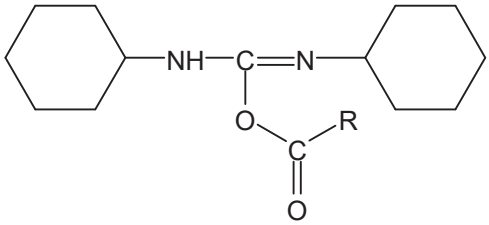


Écrire l'équation-bilan de la réaction et proposer un mécanisme sachant qu'on observe un dégagement de CO_2. On note Boc-Ala-OH le produit formé dans le cas de l'alanine. La déprotection de la fonction amine se fait dans des conditions très douces par traitement avec CF_3CO_2H à froid.

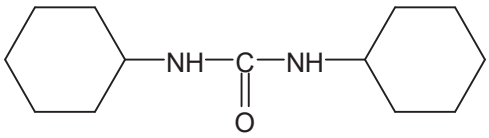
A4. L'activation d'une fonction acide carboxylique peut se faire par action du dicyclohexylcarbodiimide noté DCC dont la formule est donnée ci-dessous :



L' action du DCC sur un acide carboxylique conduit à la formation du produit ci-dessous :



• Proposer un mécanisme pour cette réaction sachant qu'il débute par une réaction acide-base.
• Justifier l'activation de la fonction acide carboxylique vis-à-vis d'un réactif nucléophile.
• Quand on fait réagir un acide carboxylique et une amine primaire en présence de DCC, on obtient l'amide et du dicyclohexylurée. Écrire le mécanisme.

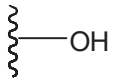


dicyclohexylurée

B. Synthèse du dipeptide

Dans une première étape, l'alanine protégée Boc-Ala-OH est mise à réagir avec le polymère en présence d'une base. Le polymère utilisé possède des fonctions alcools qui vont permettent d'accrocher l'alanine sur celui-ci. Après traitement par CF_3CO_2H à froid et lavage, on ajoute la valine protégée Boc-Val-OH en présence de DCC. Après lavage, on traite à nouveau par CF_3CO_2H. On détache ensuite le dipeptide du polymère (pour cela, on traite par HBr dans l'acide trifluoroacétique qui coupe l'ester sans hydrolyser les groupes amides du peptide).

B1. Expliquer la suite des opérations en écrivant la suite réactionnelle des 5 étapes et montrer qu'on obtient bien le dipeptide voulu. On modélisera le polymère ainsi :

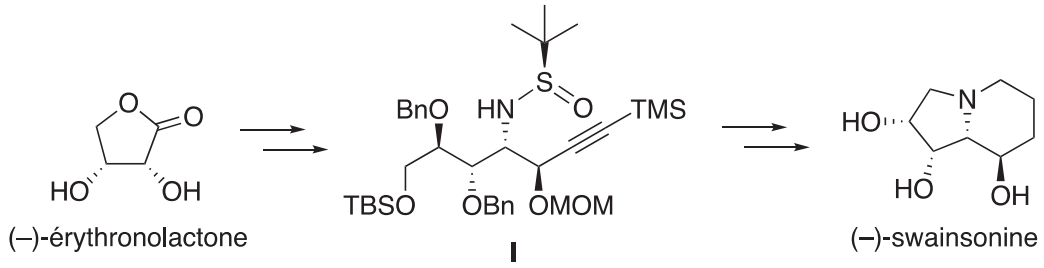


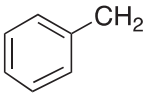
B2. Montrer l'efficacité de cette méthode sur support solide par rapport à la méthode en solution pour la synthèse de polypeptides.

Problème n°3

Synthèse asymétrique de la (–)-swainsonine

La (–)-swainsonine est un alcaloïde toxique présent dans plusieurs espèces de plantes à fleurs de l'ouest de l'Australie et du sud des États-Unis d'Amérique qui sont responsables de l'intoxication des bétails. De nombreux groupes de recherche à travers le monde ont mis au point des synthèses de cette molécule afin d'étudier sa bioactivité. Ce problème s'intéresse à la synthèse asymétrique de la (–)-swainsonine à partir de la (–)-érythronolactone commerciale *via* l'intermédiaire **I** *(Organic Letters* **2011**, *13*, 6452) :



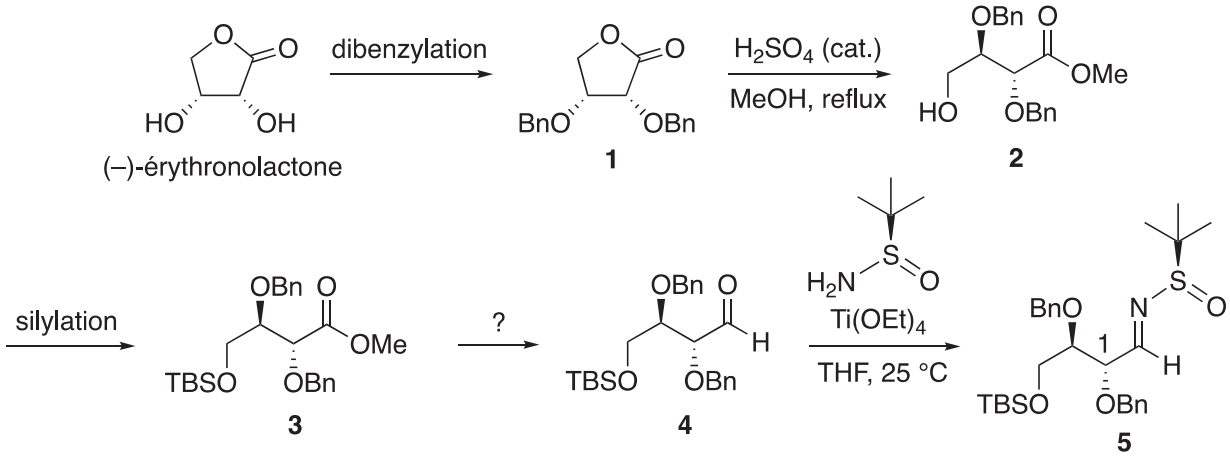
abréviations : TMS = ; TBS = ; Bn =  ; MOM = CH_3OCH_2

Les deux parties de ce problème sont indépendantes et le candidat est libre de les traiter dans l'ordre qu'il souhaite. Pour l'écriture des mécanismes, chaque fois qu'il le juge nécessaire, le candidat pourra utiliser des notations simplifiées des molécules lui permettant de se concentrer uniquement sur les groupes caractéristiques concernés.

Partie I - Synthèse de l'intermédiaire I

I.1 - Synthèse de la *N-tert*-butylsulfinylimine 5

La synthèse de l'intermédiaire **I** nécessite la préparation de la *N-tert*-butylsulfinylimine **5** qui peut être obtenue à partir de la (–)-érythronolactone par la séquence réactionnelle suivante :



Q1. Reproduire la (–)-érythronolactone et entourer les groupes caractéristiques. Indiquer le nom des familles fonctionnelles correspondantes.

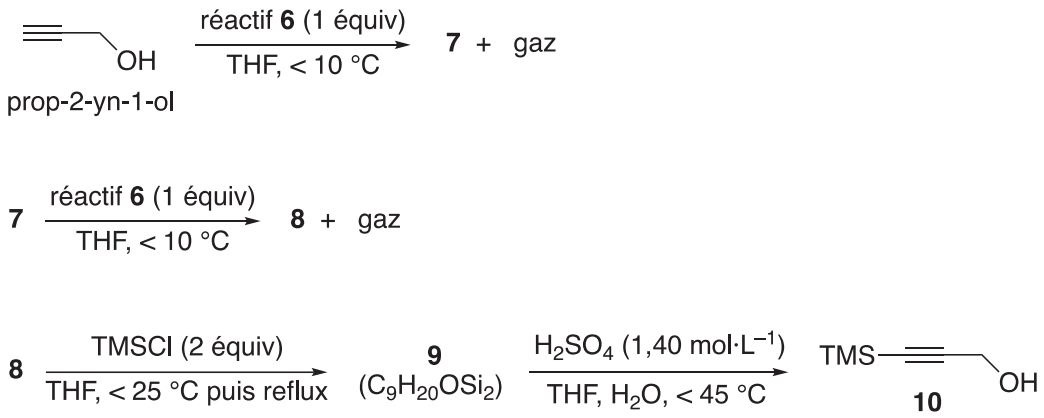
Q2. Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation **1** → **2**.

Q3. Proposer des conditions opératoires pour la transformation **3** → **4**.

Q4. Attribuer le descripteur stéréochimique *R* ou *S* de l'atome de carbone asymétrique d'indice de position 1 noté sur la structure de l'espèce **5**. Justifier la réponse.

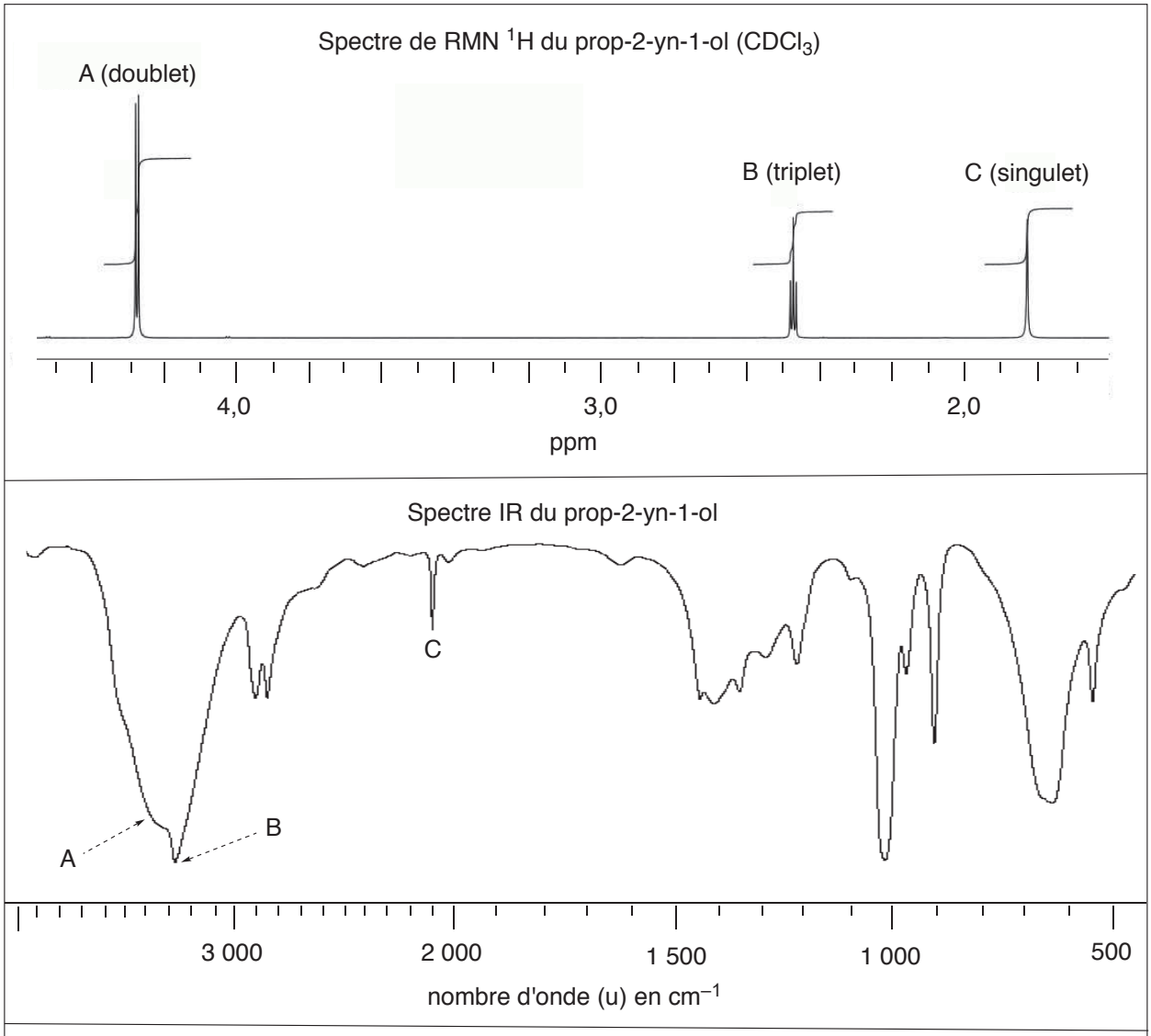
I.2 - Synthèse du 3-triméthylsilylprop-2-yn-1-ol 10

La synthèse de l'intermédiaire **l** nécessite également la préparation de l'espèce **10** à partir du prop-2-yn-1-ol commercial selon la séquence réactionnelle suivante :



Le protocole de la synthèse du 3-triméthylsilylprop-2-yn-1-ol **10** est donné ci-après.

Sous atmosphère inerte, 48,7 g (2,0 mol) de copeaux de magnésium et 1 L de tétrahydrofurane anhydre sont introduits dans un ballon tricol de 3 L équipé d'un agitateur mécanique, d'une ampoule de coulée isobare, d'un réfrigérant (tous passés à l'étuve pendant une nuit) et d'un thermomètre. À la suspension ainsi obtenue, 149,5 mL de bromoéthane (2,0 mol) sont additionnés goutte-à-goutte sur une période de 3 h en maintenant la température inférieure à 50 °C. À la fin de l'addition, la solution, de couleur gris-vert, est chauffée à 50 °C pendant 1 h, puis refroidie à 5 °C avec un bain de glace. La solution obtenue est dosée en retour par le diiode (I_2) permettant de calculer un rendement de 73 %.
En maintenant la température inférieure à 10 °C, 41,6 mL (0,72 mol) de prop-2-yn-1-ol dans 42 mL de tétrahydrofurane anhydre sont additionnés goutte-à-goutte en 2 h à la solution précédente. L'ampoule d'addition est rincée avec 25 mL de tétrahydrofurane anhydre, puis le milieu est agité toute la nuit. La solution résultante est refroidie à 5 °C avec un bain de glace et 184 mL (1,45 mol) de chlorotriméthylsilane (TMSCl) sont introduits dans l'ampoule de coulée et additionnés goutte-à-goutte sur 1 h en maintenant la température inférieure à 25 °C. À la fin de l'addition, le milieu est chauffé à reflux pendant 2 h.
La suspension est ensuite refroidie à 20 °C et 800 mL d'acide sulfurique aqueux (1,40 mol·L^{-1}) sont additionnés avec précaution en 45 min de façon à maintenir la température en dessous de 45 °C. Après 5 min d'agitation, la solution résultante est refroidie à température ambiante, puis 600 mL de diéthyléther sont ajoutés. Les deux phases sont agitées puis transférées dans une ampoule à décanter de 4 L et séparées. La phase aqueuse est extraite deux fois avec 400 mL de diéthyléther. Les phases organiques sont regroupées, puis lavées deux fois avec 1 L d'eau et une fois avec 800 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu jaune-brun obtenu est purifié par distillation sous vide pour conduire à 86 g de 3-triméthylsilylprop-2-yn-1-ol **10** sous forme de liquide incolore.



Source : Spectral Database for Organic Compounds (SDBSWeb), https://sdbs.db.aist.go.jp (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, septembre 2019).

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^{1}H) à 400 MHz du prop-2-yn-1-ol dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$) présente trois signaux A, B et C. Le signal C disparaît lorsqu'une goutte d'eau lourde (D_2O) est ajoutée.

Q5. Pour chacun de ces signaux indiquer le nombre d'atomes d'hydrogène.
Attribuer chacun de ces signaux à un ou des atomes d'hydrogène du prop-2-yn-1-ol.
Écrire la réaction responsable de la disparition du signal C par ajout d'eau lourde.

Q6. Proposer une attribution pour les trois bandes d'absorption A, B et C indiquées sur le spectre infrarouge (IR) du prop-2-yn-1-ol.

Dans le protocole de synthèse mis en œuvre, le réactif **6** est formé *in situ* avant de réagir avec le prop-2-yn-1-ol.

Q7. Représenter le réactif **6.**

Q8. Justifier les conditions opératoires soulignées dans le protocole de la synthèse du composé **10** en écrivant notamment les équations des réactions secondaires à éviter.

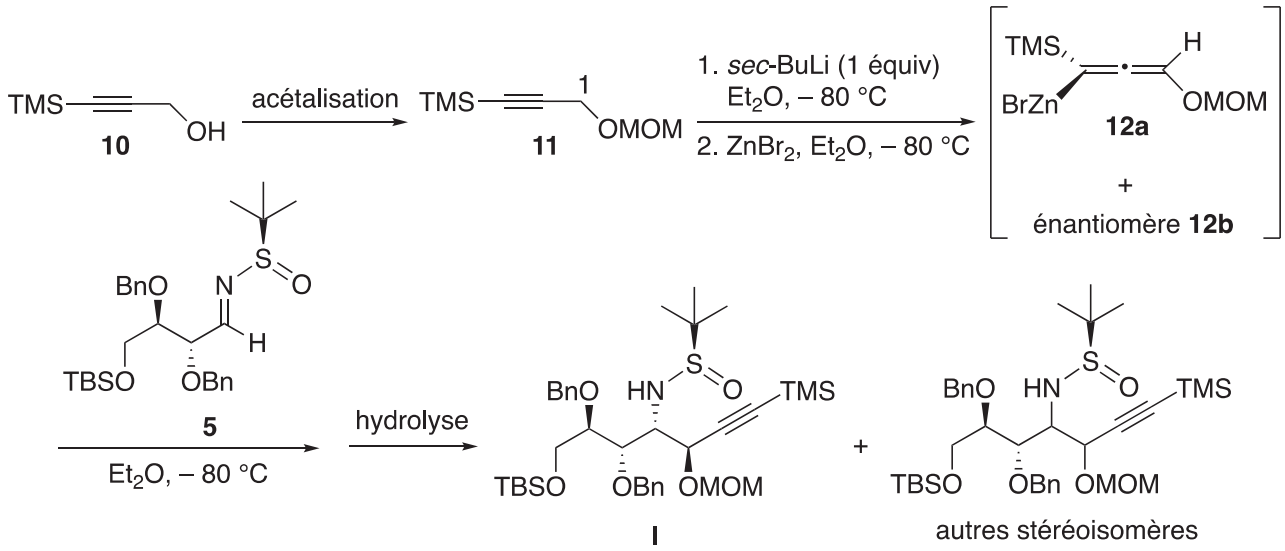
Q9. Représenter les structures des intermédiaires **7** et **8** en les justifiant à l'aide des données thermodynamiques fournies. Identifier le gaz qui accompagne la formation de ces intermédiaires.

Q10. Déterminer le sens de la polarisation de la liaison silicium-chlore.
Proposer une structure pour l'espèce **9** sachant que le chlorotriméthylsilane (TMSCl) réagit en tant qu'électrophile dans la transformation **8** → **9**.

Q11. Expliquer le rôle de l'extraction et des lavages dans le protocole de synthèse du 3-triméthylsilylprop-2-yn-1-ol **10**.

I.3 - Obtention de l'intermédiaire I

La réaction de la *N-tert*-butylsulfinylimine **5** avec le mélange d'allénylzincs **12a** et **12b** issu de l'espèce **11** permet finalement d'accéder majoritairement à l'intermédiaire **I** :



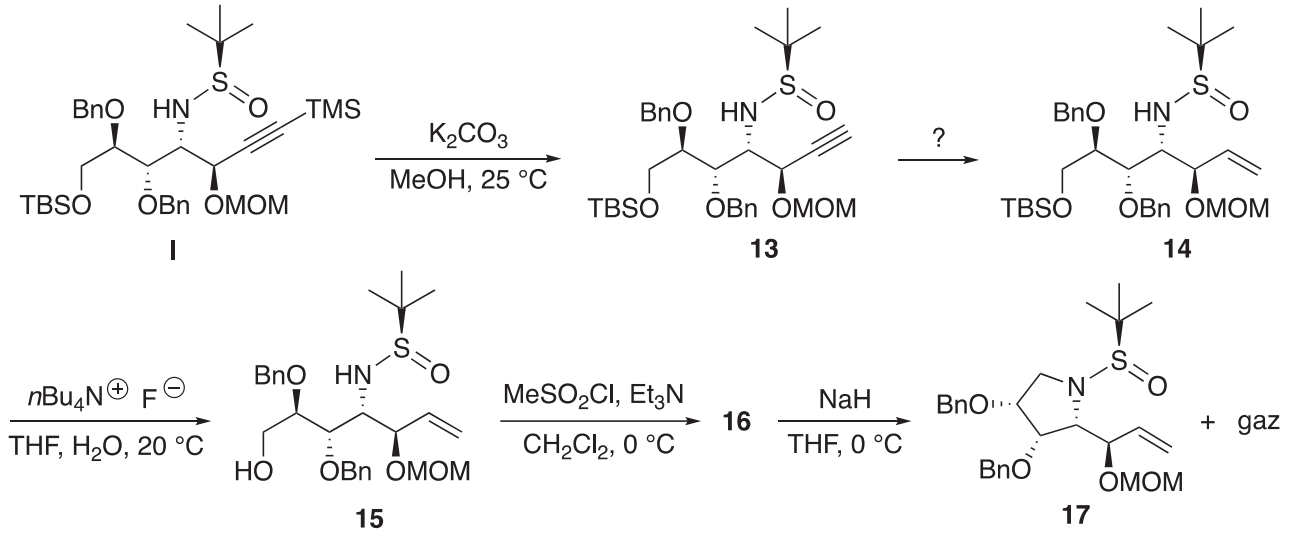
Q12. La déprotonation de l'espèce **11** avec un équivalent de *sec*-butyllithium a lieu en position propargylique (atome de carbone d'indice de position 1 noté sur la structure de l'espèce **11**). Justifier pourquoi les atomes d'hydrogène portés par cet atome de carbone sont les plus acides.

Q13. Montrer que l'allénylzinc **12a** est chiral. Déterminer les proportions de **12a** et **12b** sachant que le mélange obtenu n'a pas d'activité optique.

Q14. La réaction du mélange des énantiomères **12a** et **12b** avec la *N-tert*-butylsulfinylimine **5** conduit majoritairement à la formation de l'espèce **I**. Combien d'autres stéréoisomères sont formés lors de cette réaction ? Quelle(s) relation(s) d'isomérie les lie(nt). Justifier les réponses.

Partie II - Accès à la (–)-swainsonine

L'intermédiaire **I** est tout d'abord transformé en espèce cyclique **17** selon la séquence réactionnelle suivante :



Dans la première étape, la position acétylénique de l'intermédiaire **I** est désilylée par le méthanolate de potassium (MeOK), obtenu par réaction du carbonate de potassium (K_2CO_3) avec le méthanol (MeOH).

Q15. Écrire la réaction acide-base entre le méthanol et le carbonate de potassium. À l'aide des valeurs de pK_a des couples acide-base associés, justifier pourquoi cette réaction est *a priori* très peu avancée.

Expérimentalement, 100 mL d'une solution de méthanolate de potassium, de concentration environ égale à 0,7 $mol \cdot L^{-1}$, sont préparés en mettant à réagir 9,50 g de carbonate de potassium avec 100 mL de méthanol pendant 6 h à 25 °C. La réaction s'accompagne de la formation de 6,88 g d'hydrogénocarbonate de potassium solide ($KHCO_3$) inerte dans ces conditions et qui est séparé par filtration.

Q16. Montrer qu'après 6 h à 25 °C, la réaction entre le méthanol et le carbonate de potassium est totale.
Proposer une explication en s'appuyant sur les différences de solubilité des espèces dans le méthanol.

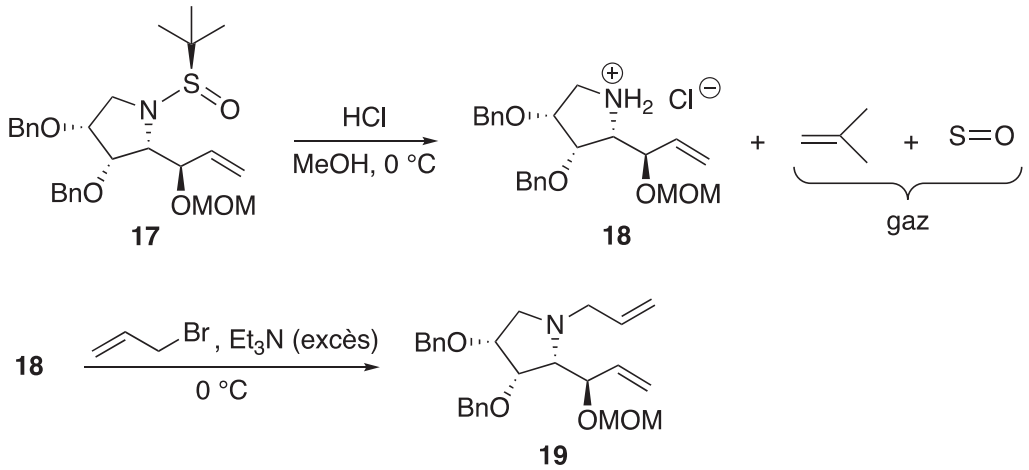
Q17. Proposer des conditions opératoires pour réaliser la transformation **13** → **14**.

Q18. Lors de la transformation **14** → **15**, il y a création d'une liaison silicium-fluor très forte. Proposer un mécanisme d'addition-élimination (A-E) faisant intervenir un atome de silicium hypervalent pour rendre compte de la formation du produit désilylé **15**.

Q19. Donner une représentation spatiale topologique du produit **16** obtenu par réaction de l'espèce **15** avec le chlorure de méthanesulfonyle, nommé aussi chlorure de mésyle ($MeSO_2Cl$), en présence de triéthylamine (Et_3N).
Expliquer l'intérêt de la transformation **15** → **16**.

Q20. Indiquer le gaz se dégageant lors de la transformation **16** → **17**. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation de l'espèce **17**.

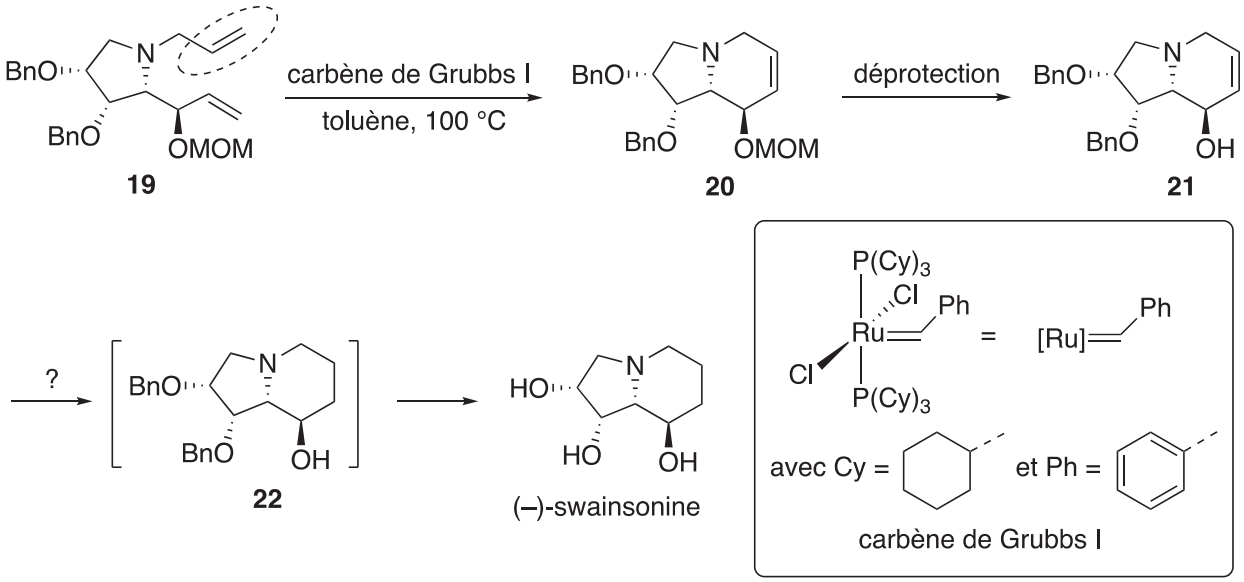
La synthèse se poursuit avec la séquence de réactions suivante :



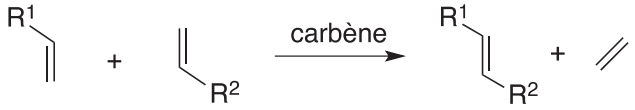
Q21. En milieu acide, l'atome d'azote de l'espèce **17** est protoné. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du chlorure d'alkylammonium **18** à partir de l'espèce **17** en milieu acide.

Q22. Écrire l'équation de la réaction modélisant la formation de l'espèce **19** par réaction du chlorure d'alkylammonium **18** avec le bromure d'allyle (CH_2=$CHCH_2Br$) en présence d'un excès de triéthylamine (Et_3N).

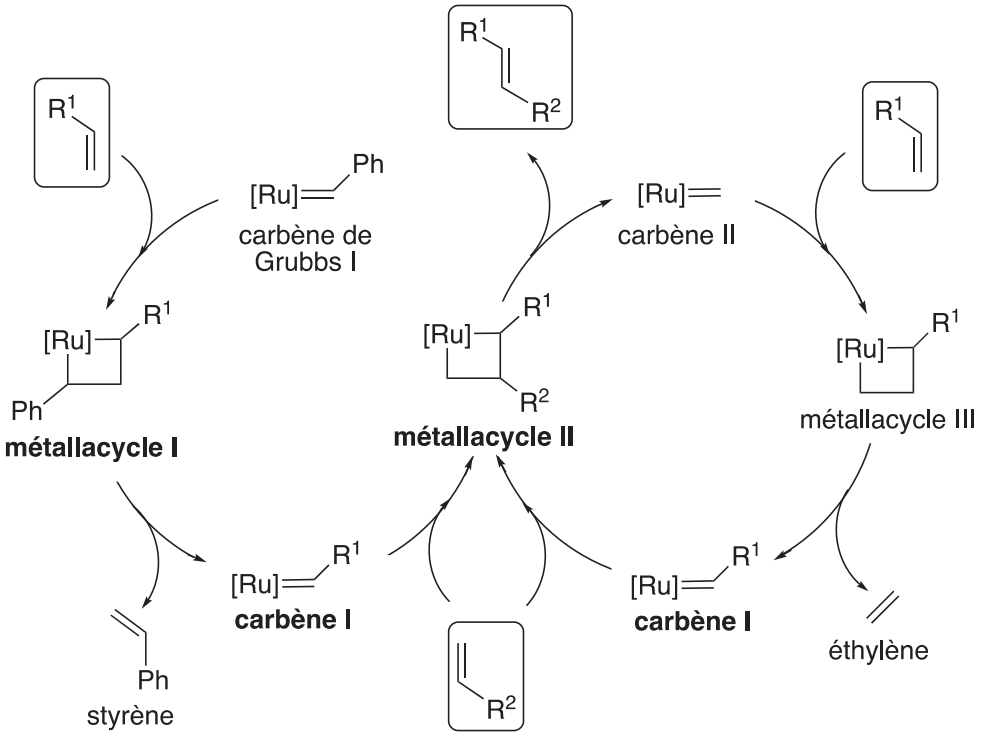
La (–)-swainsonine est ensuite obtenue en deux étapes selon une séquence réactionnelle représentée ci-dessous et impliquant la formation de l'espèce bicyclique **20** *via* une métathèse d'alcènes catalysée par le carbène de Grubbs I :



La métathèse est une réaction dans laquelle des fragments entre molécules organiques s'intervertissent. Dans le cadre de la métathèse des alcènes, les fragments échangés correspondent à des groupements alkylidène :



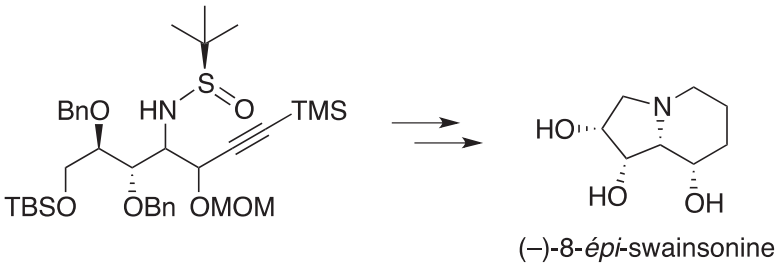
Les catalyseurs de métathèse des alcènes sont en général des carbènes de métaux de transition comme le nickel, le tungstène et le ruthénium. Avec le carbène de Grubbs I, le mécanisme met en jeu le cycle catalytique suivant :



Q23. En considérant que la double liaison carbone-carbone entourée sur l'espèce **19** est la plus réactive vis-à-vis du carbène de Grubbs I, donner une représentation plane topologique des **métallacycles I** et **II** et du **carbène I** du cycle catalytique de la métathèse des alcènes conduisant à l'espèce bicyclique **20**.

Q24. Proposer des conditions opératoires pour la transformation **21** → **22**. Dans ces conditions, les fonctions alcool sont libérées pour conduire à la (–)-swainsonine.

Q25. Indiquer le stéréoisomère, obtenu lors de la réaction du mélange des énantiomères **12a** et **12b** avec la *N-tert*-butylsulfinylimine **5**, permettant de synthétiser la (–)-8-*épi*-swainsonine, représentée ci-après, à l'aide de la même stratégie de synthèse.



Données relatives au problème 1

Données RMN ^{1}H
Gamme de déplacements chimiques de quelques atomes d'hydrogène caractéristiques*

Atomes d'hydrogène	δ (ppm)
O–**H**	1,0 – 6,0
C≡C–**H**	2,0 – 2,5
–C**H**–O–	3,5 – 4,8

Données IR
Gamme de fréquences de vibration de quelques liaisons caractéristiques*

Liaisons	υ (cm^{-1})	Intensité
O–H (alcool)	3 200 – 3 650	Intense et large
C–H (alcyne)	3 250 – 3 300	Intense
C–H (alcane)	2 840 – 2 960	Moyenne
C≡C	2 000 – 2 260	Faible

**Source* : E. Pretsch, W. Simon, J. Seibl, T. Clerc, W. Fresenius, J. F. K Hubert, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon, *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds 2nd Edition (1989)*

Numéros atomiques

Élément	H	C	N	O
Z	1	6	7	8

Masses molaires atomiques

Élément	H	C	O	K
M (g·mol^{-1})	1,0	12,0	16,0	39,1

Électronégativités de Pauling

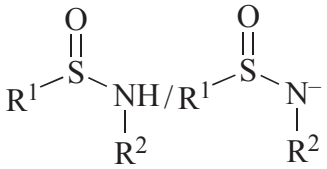
Élément	Cl	Si
χ	3,2	1,9

Solubilités dans le méthanol à 25 °C

Espèce	$KHCO_3$	K_2CO_3	MeOK
Solubilité (mmol /100 mL)	~ 0	22,5	86,7

Masse volumique du méthanol : 0,792 kg·L^{-1}

Constantes d'acidité
(supposées indépendantes de la température ; les valeurs > 14 sont extrapolées)

Couple	pK_a
CO_2, H_2O ($H_2CO_{3\,(aq)}$)/$HCO^-_{3\,(aq)}$	6,4
$HCO^-_{3\,(aq)}$/$CO^{2-}_{3\,(aq)}$	10,3
$Et_3NH^+_{(aq)}$/$Et_3N_{(aq)}$	10,6
$R^1R^2NH^+_{2\,(aq)}$/$R^1R^2NH_{(aq)}$	~ 11
$HC{\equiv}CCH_2OH$/$HC{\equiv}CCH_2O^-$	13,6
$MeOH$/MeO^-	15,5
$RC{\equiv}CH$/$RC{\equiv}C^-$	~ 23
	~ 25
H_2/H^-	35
R^1R^2NH/$R^1R^2N^-$	~ 36
CH_3CH_3/$CH_3CH^-_2$	50