

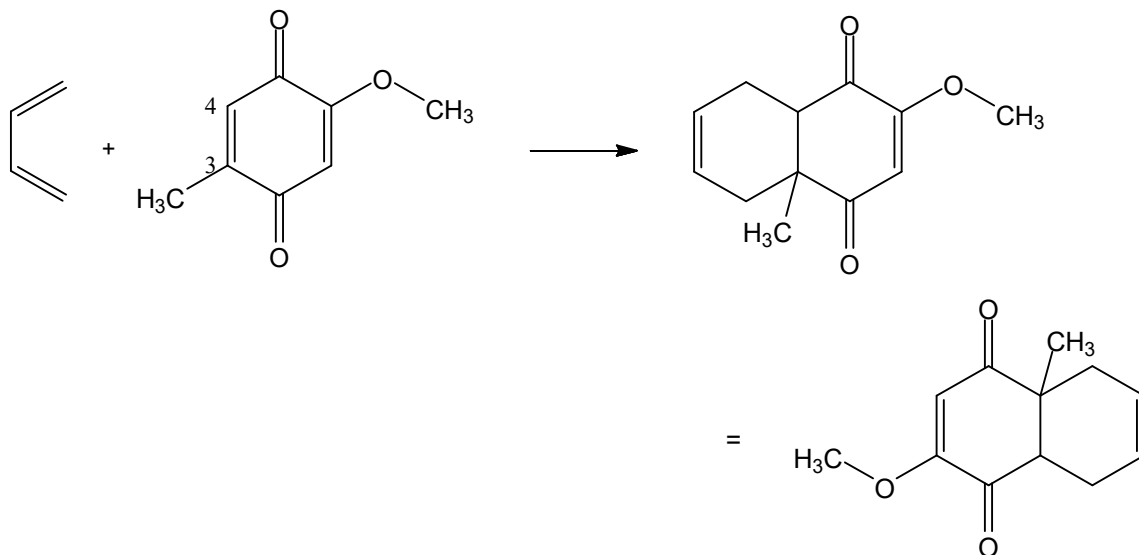
**DS n°5 – CORRECTION  
CHIMIE ORGANIQUE**

**Correction Problème n°1 : Synthèse de la cortisone (E3A PC 2008)**

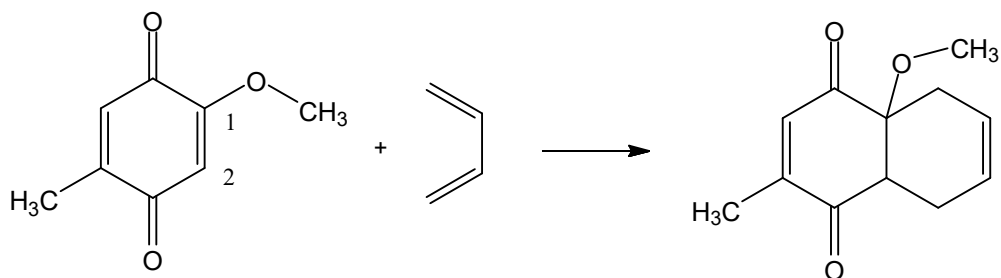
**A1.**

C'est une réaction de **Diels et Alder**.

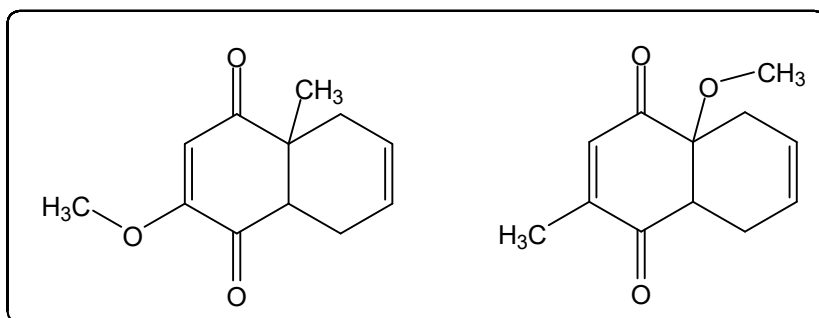
Le buta-1,3-diène peut réagir sur la double liaison  $C_3=C_4$  de [A] :



ou bien sur la double liaison  $C_1=C_2$  de [A] :



On peut obtenir deux isomères de constitution :



**A2a.**

L'interaction HO/BV la plus forte est celle qui a la plus faible écart d'énergie :

$$\text{HO}([A])/BV(\text{butadiène}) : \Delta E = (\alpha - 0,62 \beta) - (\alpha + 0,77 \beta) = -1,39 \beta$$

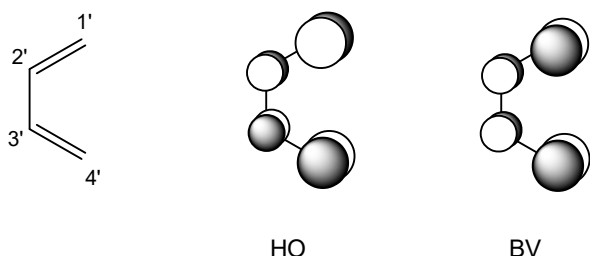
$$\text{HO}([\text{butadiène}])/BV([A]) : \Delta E' = (\alpha - 0,19 \beta) - (\alpha + 0,62 \beta) = -0,81 \beta$$

$$\beta < 0 \text{ donc } \Delta E' < \Delta E$$

L'interaction à prendre en compte est celle entre la **HO du butadiène** et la **BV de [A]**.

**Le butadiène joue donc le rôle du nucléophile, [A] celui de l'électrophile.**

**A2b.**



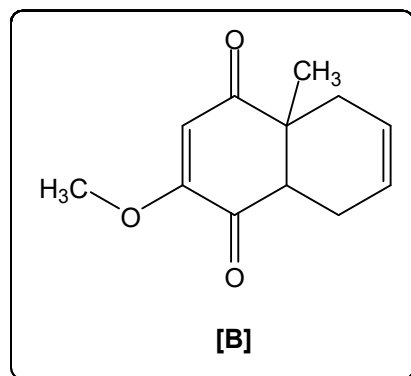
**A2c.**

L'approche de [A] et du butadiène se fait de manière à maximiser le recouvrement.

On regarde donc la BV de [A], les C de la liaison 3/4 ont chacun des coefficients plus importants que ceux de la liaison 1/2 : 0,38 et -0,24 contre -0,32 et 0,18.

La double liaison C<sub>3</sub>=C<sub>4</sub> ont donc plus réactive.

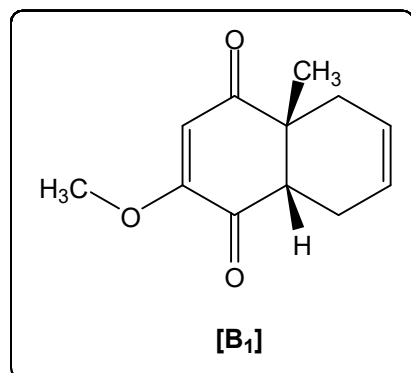
Ainsi on forme :



**A3a.**

L'approche du butadiène sur [A] est suprafaciale.

Les deux substituants -CH<sub>3</sub> sur C<sub>3</sub> et -H sur C<sub>4</sub> se retrouvent alors dans [B<sub>1</sub>] du même côté.



**A3b.**

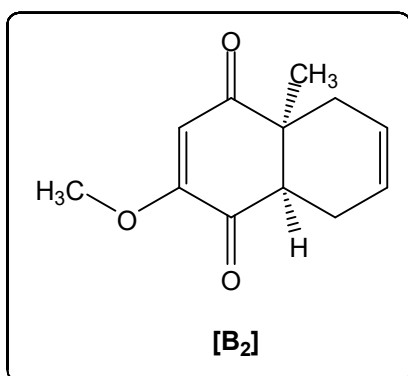
[B<sub>1</sub>] possède deux carbones asymétriques : C<sub>13</sub> et C<sub>14</sub>.

C<sub>13</sub>  
ordre CIP : C<sub>i</sub>(OOC<sub>h</sub>) > C<sub>14</sub>(C<sub>e</sub>C<sub>f</sub>H) > C<sub>a</sub>(C<sub>b</sub>HH) > C(HHH)  
d'où **13R**

C<sub>14</sub>  
ordre CIP : C<sub>f</sub>(OOC<sub>g</sub>) > C<sub>13</sub>(C<sub>a</sub>C<sub>i</sub>C) > C<sub>e</sub>(C<sub>d</sub>HH) > H  
d'où **14S**

**A3c.**

L'autre stéréoisomère [B<sub>2</sub>] correspond à l'autre approche suprafaciale qui donne les deux substituants toujours du même côté mais en arrière :



[B<sub>1</sub>] et [B<sub>2</sub>] ont leur deux carbones asymétriques inversés, ils forment un **couple d'énantiomères**.

**A3d.**

**Les deux approches suprafaciales sont équiprobables** car les deux molécules sont achirales, on obtient [B<sub>1</sub>] et [B<sub>2</sub>] en même proportion.

**Le mélange final est un racémique qui n'a donc pas d'activité optique.**

### Correction Problème n°2 : Synthèse de l'épothilone A (CCINP PC 2023)

#### Q1

1 : époxyde    2 : alcool    3 : cétone    4 : ester    5 : alcène

#### Q2.

Ordre de priorité CIP :  $O > C_6(C_5(OOC_4)C(HHH)H) > C_8(C_9(C_{10}HH)C(HHH)H) > H$

Le H est derrière, on tourne dans le sens anti-horaire d'où **7S**

#### Q3.

Ordre de priorité CIP :

$C_{15}(OC_{14}H) > C(HHH)$  et  $C(NCC) > H$

Le deux groupes prioritaires sont de part et d'autre d'où **E**

#### Q4.

Il y a **7 carbones asymétriques** :  $C_3, C_6, C_7, C_8, C_{12}, C_{13}, C_{15}$  et **une double liaison avec des groupes différents** (celle qui est hors du cycle, les doubles liaisons dans le cycle à 5 sont bloquées).

En absence de plans de symétrie et de carbones asymétriques de configurations liées, il y a  $2^8 = 256$  stéréoisomères.

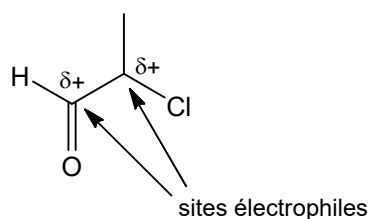
#### Q5.

La réduction de la fonction ester en alcool peut se faire avec  **$LiAlH_4$** .

L'oxydation de la fonction alcool primaire de **2** peut aller jusqu'à l'acide carboxylique. **Il ne faut pas suroxyder la fonction aldéhyde de 3 en acide carboxylique**, c'est pourquoi on réalise une oxydation contrôlée.

#### Q6.

La bande à  $1695\text{ cm}^{-1}$  est caractéristique de la vibration d'élongation de la **liaison C=O de l'aldéhyde conjugué de 3**.



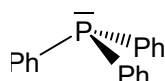
#### Q7.

$\chi_{Cl} > \chi_C$  : le C lié au Cl est électrophile

$\chi_O > \chi_C$  : le C lié à O est électrophile

P :  $Z = 15 : 1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$

Soit 5 électrons de valence

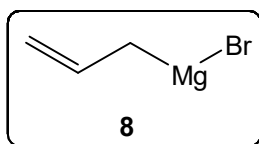


de **type  $AX_3E_1$**  donc de géométrie pyramidale à base triangulaire.

L'atome de phosphore P est nucléophile car **il possède un doublet non-liant**. De plus comme il est plutôt volumineux ( $3^\circ$  ligne), il est **polarisable**.

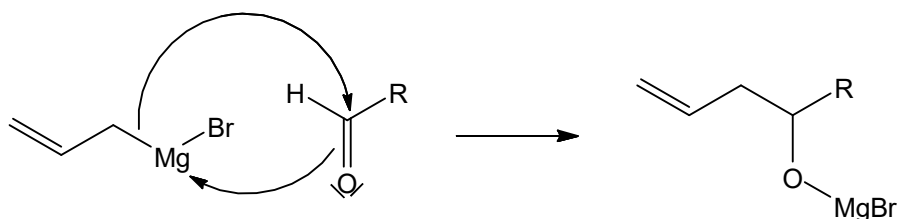
**Q8.**

Il faut utiliser :



Mécanisme : on simplifie 7 en R-CHO

On réalise une addition nucléophile de l'organomagnésien sur la fonction aldéhyde.



Le carbone de la fonction aldéhyde est de type  $AX_3E_0$  donc **localement plan**.

La molécule 7 étant achirale, l'attaque de 8 sur 7 est **équiprobable sur les deux faces** de la fonction aldéhyde.

On mélange un **mélange équimolaire des deux énantiomères**, le mélange final est donc **optiquement inactif**.

**Q9.**

Le signal à 9,57 ppm est celui du  $H^c$  de la fonction aldéhyde de 7.

Les trois autres signaux correspondent à des H éthyléniques  $C=C-H$ . Comme ce ne sont pas des singulets, on peut exclure  $H^c$ . Ils correspondent donc à  $H^i$ ,  $H^j$  et  $H^k$ .

Grâce aux constantes de couplage, on remarque que  $H^j$  et  $H^k$  ne couplent pas entre eux.

Les doublets correspondent donc à :

$H^j$  qui couple avec  $H^i$  (trans J entre 12-18 Hz)      **signal à 5,02 ppm**, doublet J = 17,1 Hz

$H^k$  qui couple avec  $H^i$  (cis J entre 5-12 Hz)      **signal à 4,97 ppm**, doublet J = 10,3 Hz

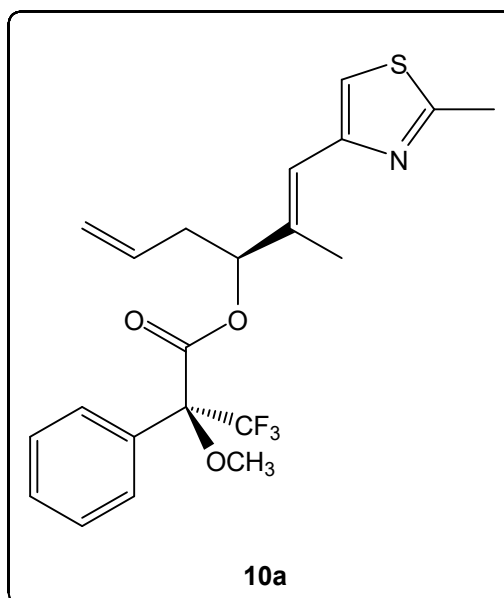
Le **signal à 5,79-5,87 ppm**, multiplet correspond à  $H^i$  qui couple avec  $H^j$  et  $H^k$ .

**Il est possible de suivre l'avancement de la réaction grâce à la disparition progressive du signal à 9,57 ppm qui correspond à la consommation du réactif 7.**

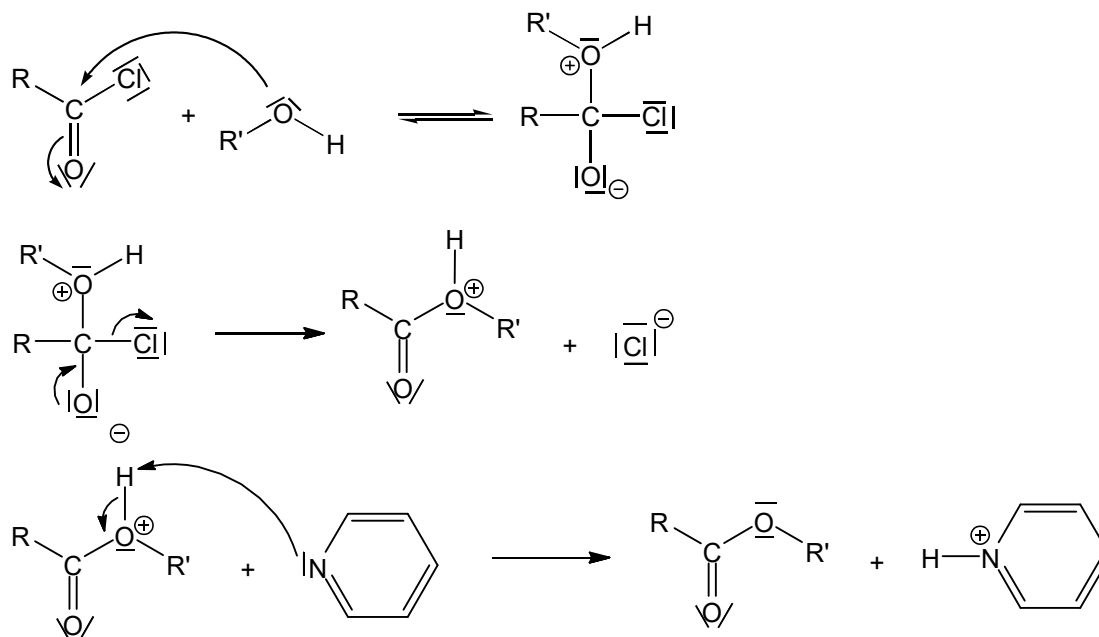
C'est plus commode de suivre la disparition de ce pic qui est seul à 9,57 ppm et qui donne un singulet plutôt que de suivre l'apparition des signaux des H éthyléniques qui sont proches et ont des structures fines plus complexes.

**Q10.**

On réalise une estérification pour obtenir :



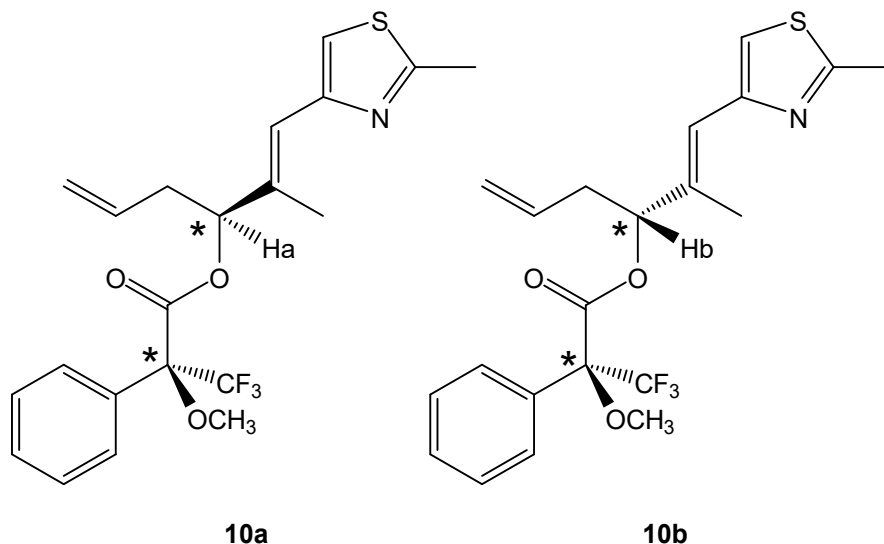
Mécanisme en simplifiant le **fragment I** (R'-OH) et **9** (RCOCl) :



**Q11.**

**10a** et **10b** possèdent 2 carbones asymétriques mais ne diffèrent que d'un seul (le C\* présent dans **9** gardant la même configuration).

**10a** et **10b** forment un couple de diastéréoisomères.



Ils présentent donc des **propriétés physiques différentes**. En particulier les H de **10a** et **10b** n'ont pas les mêmes déplacements chimiques. Il est a priori possible de déterminer les proportions de **10a** et **10b** en **comparant l'aire** (intégration I) de certains signaux. Les protons Ha et Hb sont de bons candidats. On a  $x(10a) = I(Ha)/(I(Ha)+I(Hb))$  et  $x(10b) = I(Hb)/(I(Ha)+I(Hb))$ .

**Q12.**

La loi de Biot donne  $\alpha = [\alpha]_+ \cdot l \cdot c_+ + [\alpha]_- \cdot l \cdot c_-$   
 $\alpha$  étant négatif, le fragment I majoritaire est lévogyre.

$$[\alpha]_+ = -[\alpha]_-$$

$$c_- = x_- \cdot c \text{ et } c_+ = x_+ \cdot c$$

$$\alpha = -[\alpha]_- \cdot l \cdot x_+ \cdot c + [\alpha]_- \cdot l \cdot x_- \cdot c$$

$$[\alpha]_- = \alpha / l c (x_- - x_+)$$

$$[\alpha]_- = (-0,202) / (1 \times 1,00 \cdot 10^{-2} \times (0,985 - 0,015))$$

$$[\alpha]_- = -20,8 \text{ } ^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$$

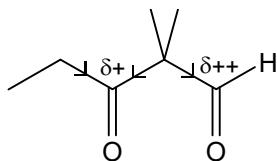
**Pour le fragment I :  $[\alpha]_D^{22} = -20,8 \text{ } ^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$**

**Q13.**

L'allylborane a la même réactivité qu'un organomagnésien, c'est à dire **nucléophile**.

**11** possède deux sites électrophiles : le C de la cétone et le C de l'aldéhyde.

L'aldéhyde ne présente qu'un seul effet donneur +I tandis que la cétone deux. L'effet +I diminue le caractère électrophile de C.

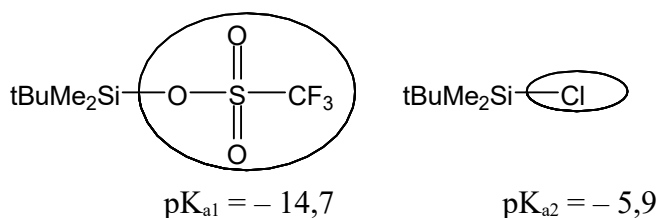


**L'aldéhyde est donc plus électrophile que la cétone. L'allylborane réagit donc sur la fonction aldéhyde de 11.**

**Q14.**

Il faut comparer la nucléofugacité des deux groupes partants.

Plus le nucléofuge est une base faible ( $pK_a$  faible), meilleur il est.



**$pK_{a1} < pK_{a2}$  donc  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$  est meilleur nucléofuge, le réaction avec 13a est donc plus rapide.**

**Q15.**

**14** présente une double liaison C=C.

Pour calculer le  $no(C)$ , on considère  $H_2C=CH_2$

$$4 \times no(H) + 2 \times no(C) = 0 \text{ avec } no(H) = +I$$

$$no(C) = -II$$

**15** et **16** présentent une double liaison C=O.

Pour calculer le  $no(C)$ , on considère  $CH_2=O$

$$2 \times no(H) + no(O) + no(C) = 0 \text{ avec } no(H) = +I \text{ et } no(O) = -I$$

$$no(C) = 0$$

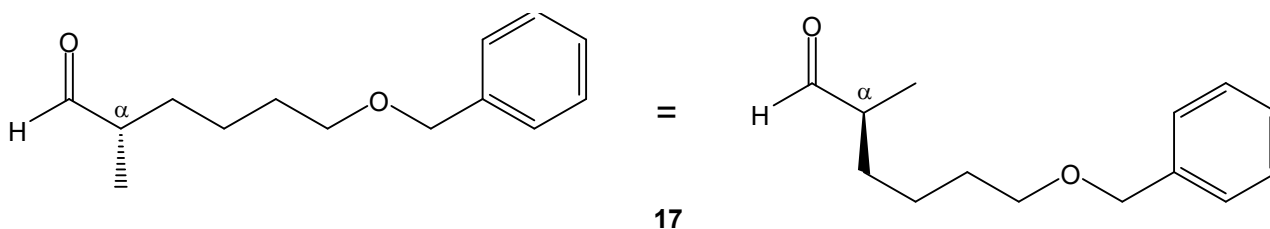
**Les deux carbones voient leur nombre d'oxydation augmenter de +II.**

**Le nombre d'oxydation augmente, ils subissent donc une oxydation.**

**Q16.**

D'après le document 1, la réaction permet d'ajouter une chaîne carbonée  $R_3$  sur le  $C_\alpha$  en avant.

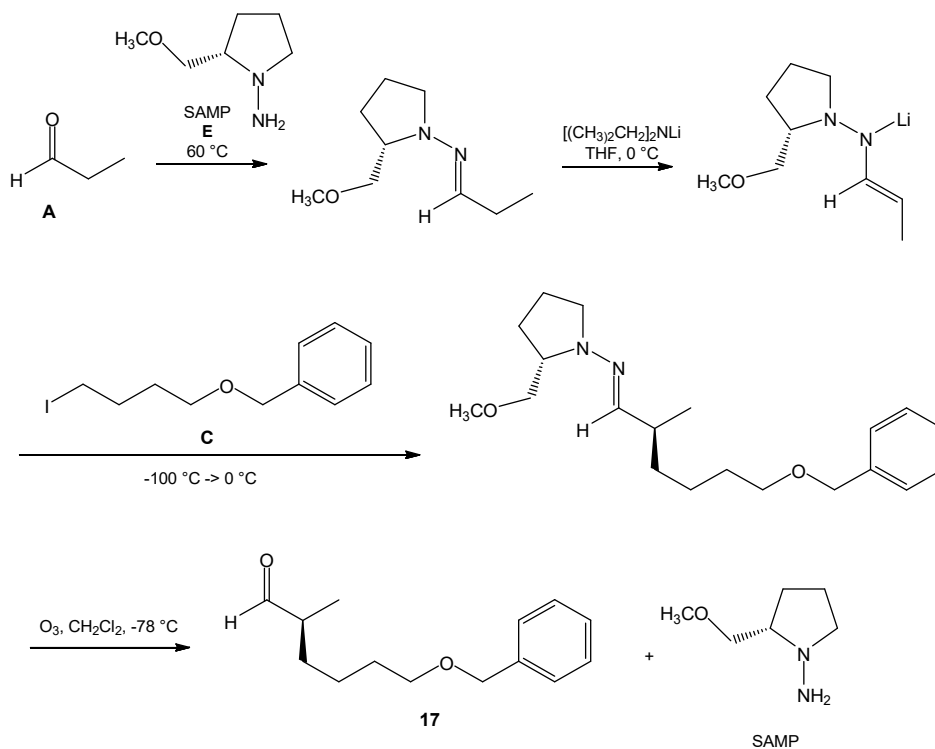
Il convient donc de réécrire **17** pour faire apparaître une chaîne carbonée en  $\alpha$  en avant :



**Il faut donc utiliser l'aldéhyde A et le dérivé iodé C.**

Rem : l'utilisation de l'aldéhyde B avec le dérivé iodé D donne l'énantiomère de 17.

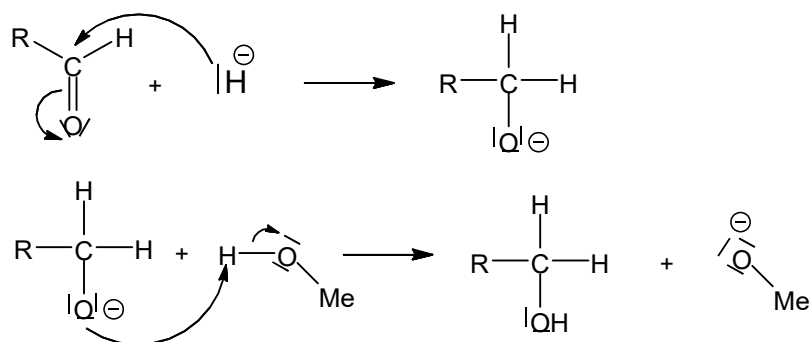
Séquence réactionnelle :



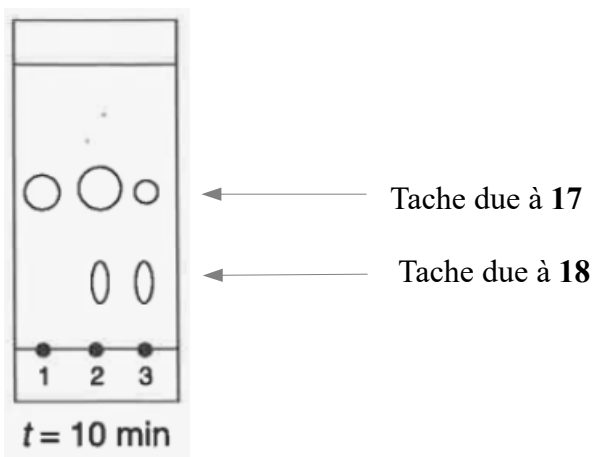


**Q17.**

On simplifie **17** en R-CHO et NaBH<sub>4</sub> est un donneur d'hydrure H<sup>-</sup>.



**Q18.**



La silice est protique et polaire. Elle retient davantage les espèces protiques et polaires qui vont donc moins migrer.

**18** est polaire et protique à cause de la fonction alcool, tandis que **17** est polaire et aprotique.

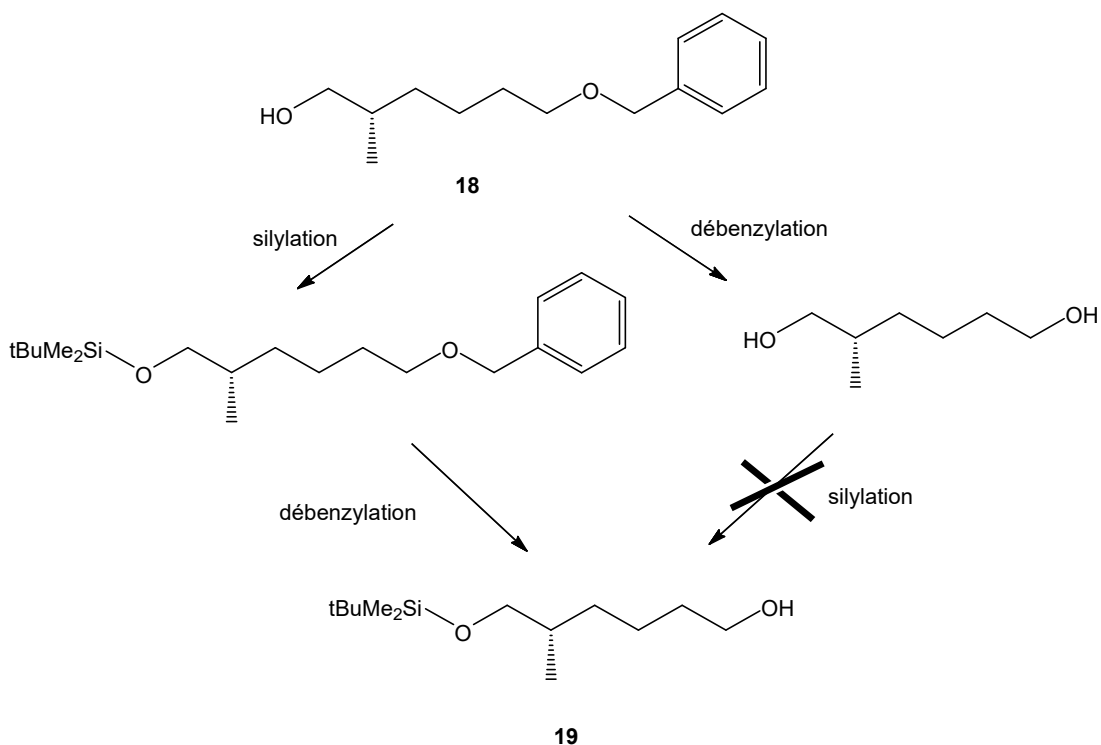
**18 fait donc des liaisons H avec la silice et migre moins que 17, ce qui est cohérent avec la plaque.**

Dans le dépôt 3, la tache relative à **17** diminue. À partir de 15 min, on remarque que la tache résiduelle de **17** dans le milieu réactionnel n'évolue plus.

**On peut considérer que la réaction est totale au bout de 15 min.**

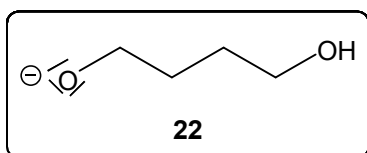
**Q19.**

On réalise d'abord la protection de l'alcool « de gauche » pour ensuite déprotéger l'alcool « de droite ».  
**Il n'est pas possible de commencer par déprotéger puis ensuite protéger uniquement l'alcool « de gauche » car aucune de deux protections n'est sélective d'une fonction alcool.**  
**C'est la déprotection qui est chimisélective et pas la protection.**

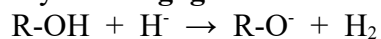


**Q20.**

On forme l'alcoolate **22** par réaction acide-base :

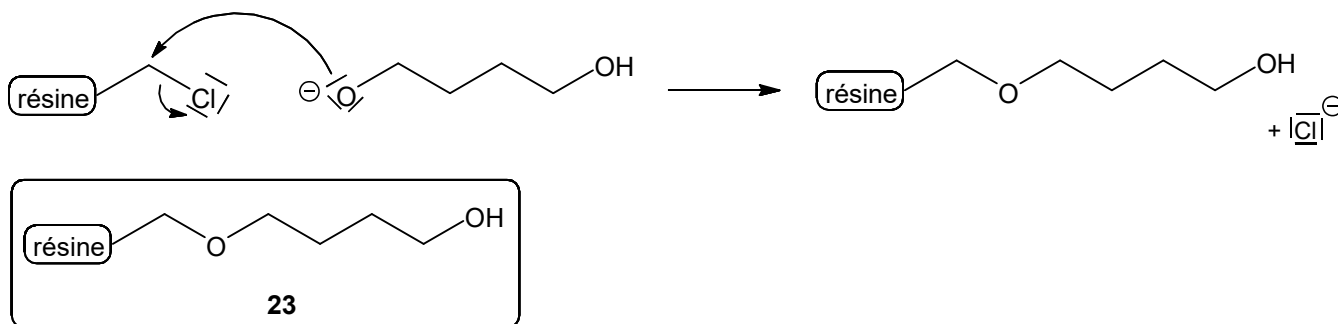


Il y a un **dégagement de dihydrogène  $H_{2(g)}$**  selon :



**Q21.**

On réalise une  $S_N2$  car le carbone est primaire donc **peu encombré** et le **carbocation** intermédiaire de la  $S_N1$  n'est pas stabilisé.

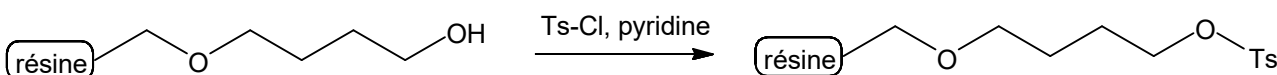


**Q22.**

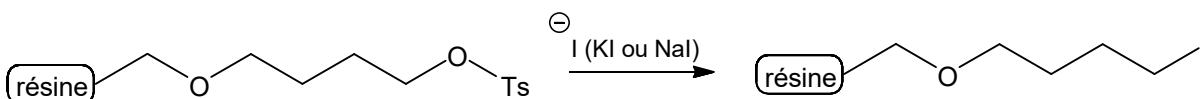
L'utilisation de HI n'est pas privilégiée car en milieu acide la fonction éther oxyde peut être protonée et donc activée pour subir une  $S_N$ .

On préfère les conditions basiques plus douces :

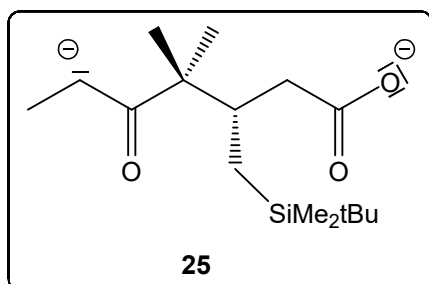
Activation de la nucléofugacité de -OH en formant le tosylate



$S_N$  avec l'ion iodure



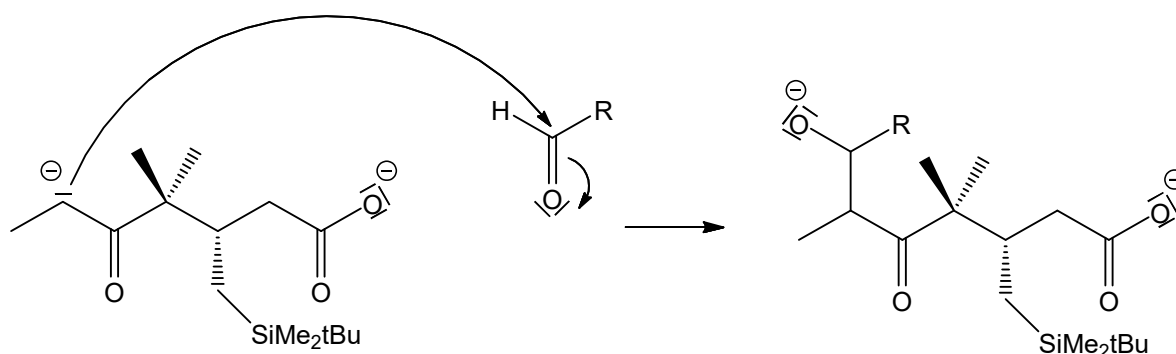
**Q23.**



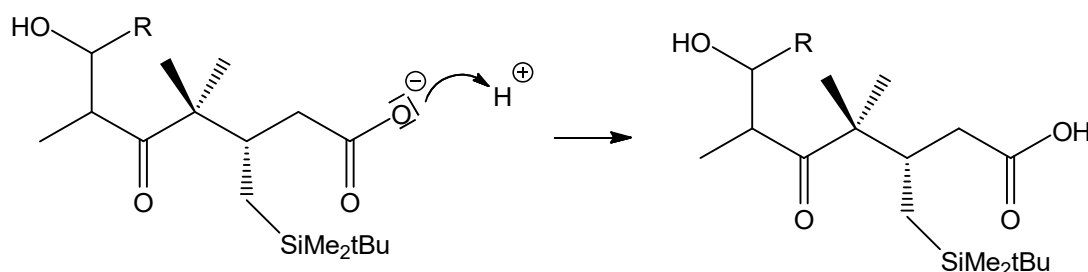
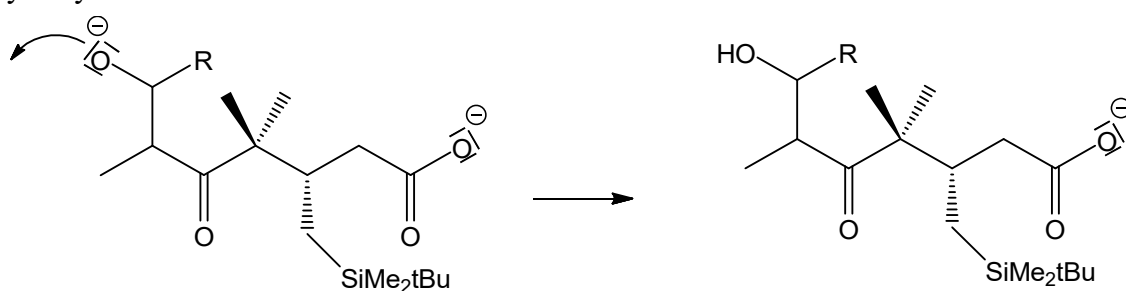
Le LDA ( $pK_a = 36$ ) est une base très forte, **il va d'abord déprotoner la fonction acide carboxylique** ( $pK_a = 3-5$ ) puis le H en  $\alpha$  de  $C=O$  ( $pK_a = 22$ ).

**Il faut donc 2 équivalents de LDA pour former l'énolate.**

On simplifie le **fragment III** en R-CHO.



puis hydrolyse acide



#### Q24.

On réalise une estérification entre **26** et le **fragment I**.

**Pour optimiser le rendement, il est nécessaire de déplacer l'équilibre de formation de 27 dans le sens direct.**

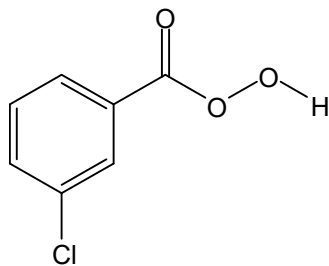
Il n'est pas judicieux de mettre un des deux réactifs en excès car ce sont des molécules complexes qu'il a fallu synthétiser.

Il faut donc retirer un produit au fur et à mesure de sa formation.

**Il est possible de retirer l'eau formée au fur et à mesure de sa formation par distillation du mélange hétéroazéotrope que l'eau forme avec le cyclohexane (solvant) à l'aide d'un montage Dean-Stark.**

**Q25.**

Pour réaliser l'époxydation de la double liaison, on peut utiliser le mCBPA :



Le sous-produit possède juste un atome d'oxygène en plus que l'épothilone A. **Il résulte de l'époxydation de la 2<sup>e</sup> double liaison C=C hors du cycle.**