

DS n°5
CHIMIE MOLÉCULAIRE – CHIMIE ORGANIQUE
Calculatrice non autorisée

Problème n°1 : Structure et réactivité des allènes (ENS – Ecole Polytechnique – ESPCI PC 2016)

Les allènes sont des composés comportant deux doubles liaisons éthyléniques C=C sur un même atome de carbone (**Figure 4** structure **A**, l'atome de carbone central C est indiqué pour plus de clarté). Ils constituent une sous-famille de celle des cumulènes qui sont des composés formés par un enchaînement ininterrompu de doubles liaisons $-(C=C)_n-$ avec $n > 1$. Le premier terme des allènes est le propa-1,2-diène, pour lequel $R^1=R^2=R^3=R^4=H$. Ce diène 1,2 peut exister dans deux configurations notées **1a** et **1b**. Dans **1a**, tous les atomes sont coplanaires (dans le plan yz), tandis que dans **1b**, les deux groupements CH₂ sont dans deux plans orthogonaux (yz et xz), comme explicité dans la **Figure 4**.

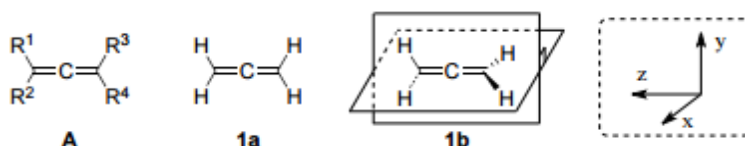


Figure 4 – Structure de l'allène **A** et des configurations possibles **1a** et **1b** du propa-1,2-diène

Afin de déterminer laquelle de ces deux configurations **1a** ou **1b** de l'allène est la plus stable, leurs orbitales moléculaires (OM) ont été construites à partir des orbitales atomiques (OA) d'un atome de carbone, et des OM du fragment [CH₂---CH₂] – qui correspond à une molécule d'éthène étirée – sous sa forme **2a** (plane) ou sa forme **2b** (CH₂ dans des plans orthogonaux) en accord avec la **Figure 5**.

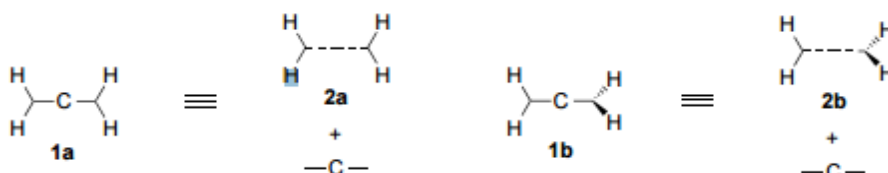


Figure 5 – Construction des configurations **1a** et **1b** par la méthode des orbitales de fragment

Les diagrammes des niveaux énergétiques des OM de **1a** et **1b**, dont la construction découle de la **Figure 5**, sont proposés en **Figure 7** en page suivante. Les représentations des OM correspondantes n'y sont par contre pas données. Les diagrammes d'OM des configurations **2a** et **2b** utilisés pour cette construction ont eux-mêmes été obtenus à partir des OM du fragment CH₂ les plus basses en énergie représentées sur la **Figure 6** avec les énergies données en eV. Dans la suite du problème seules les OA / OM *de valence* seront à prendre en compte.

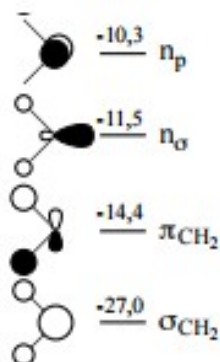
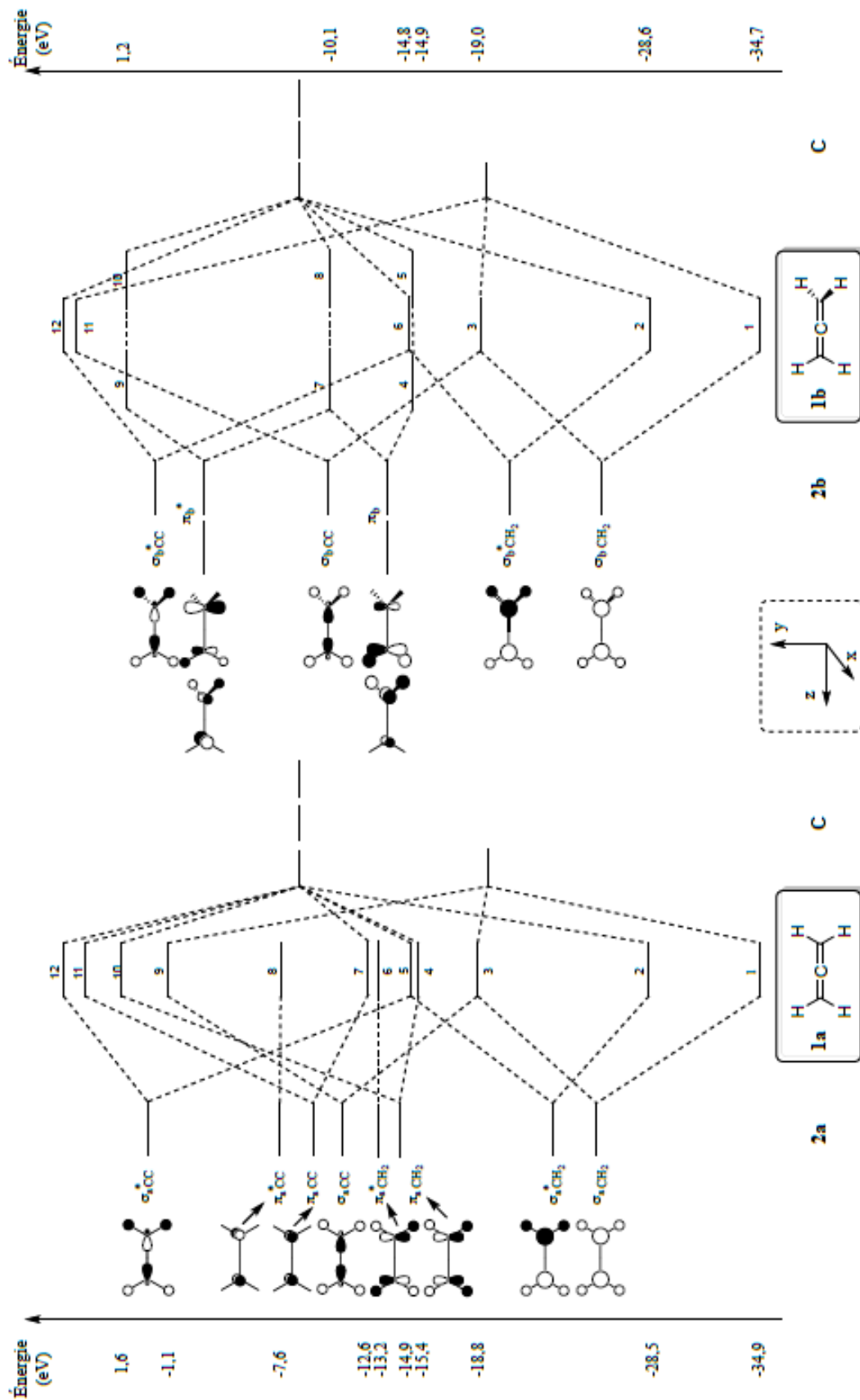


Figure 6 – OM du fragment CH₂



Les énergies des niveaux des OM numérotés 1 à 10 sont indiquées pour les deux configurations 1a et 1b

Figure 7 – Diagrammes de construction des douze premiers niveaux d'énergie des OM de 1a et 1b

- Effectuer le remplissage du diagramme d'énergie des OM du fragment CH_2 en expliquant la démarche ($Z_C = 6$).
- Donner le caractère liant, antiliant ou non liant des quatre OM représentées en justifiant les réponses. Préciser quelles OM n'ont pas été dessinées sur ce diagramme. Représenter schématiquement l'une de ces OM.
- Commenter brièvement la structure de l'une des OM de **2a**, au choix, en indiquant quelle(s) règle(s) a(ont) été suivie(s) pour la construire à partir des OM du fragment CH_2 .
- Dessiner le diagramme d'OA de la couche de valence du carbone (C central de **1a**, OA 2s et 2p), et présenter sous forme de tableau les symétries de chaque OA par rapport aux plans nodaux yz, xz, et xy.

Dans le **Tableau 3** sont rassemblées les symétries des OM de la forme **2a** de la molécule d'éthène étirée par rapport aux mêmes plans nodaux (S = symétrique, A = antisymétrique).

OM (2a)	yz	xz	xy
$\sigma_{a\text{CC}}^*$	S	S	A
$\pi_{a\text{CC}}^*$	A	S	A
$\pi_{a\text{CC}}$	A	S	S
$\sigma_{a\text{CC}}$	S	S	S
$\pi_{a\text{CH}_2}^*$	S	A	A
$\pi_{a\text{CH}_2}$	S	A	S
$\sigma_{a\text{CH}_2}^*$	S	S	A
$\sigma_{a\text{CH}_2}$	S	S	S

Tableau 3 – Symétries des OM de la molécule d'éthène étirée 2a par rapport aux plans nodaux

- En comparant ces symétries avec celles trouvées à la question 4., retrouver les interactions entre les OM de **2a** et les OA du carbone central du diagramme de **1a** de la **Figure 7**. Faire un bref commentaire sur les recouvrements orbitaux qui ont lieu entre les OM *liantes* de type π de **2a** (OM des lignes 3 et 6 du **Tableau 3**) avec les OA p du carbone.
- En utilisant les diagrammes d'OM de **1a** et de **1b** de la **Figure 7**, expliquer pourquoi la structure **1b** du propa-1,2-diène est la plus stable.
- Donner, en indiquant le raisonnement utilisé, l'énergie des niveaux de numéros j et k des deux OM occupées de **1b** (notées OM_j et OM_k), dont les représentations obtenues à l'aide du logiciel Orbimol sont reproduites dans la **Figure 8**.

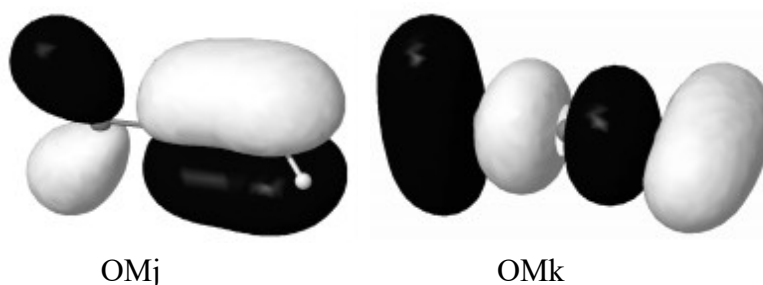


Figure 8 – Représentations obtenues avec Orbimol de deux OM de **1b**

L'OM3 (niveau n°3) de **1b** se décompose sur la base de représentation des OA comme suit :

$$\text{OM3} = -0,28 \times \text{C}(1)_{2s} + 0,42 \times \text{C}(1)_{2pz} + 0,43 \times \text{C}(2)_{2s} - 0,28 \times \text{C}(3)_{2s} - 0,42 \times \text{C}(3)_{2pz} - 0,27 \times \sum_{i=1}^4 H(i)_{1s}$$

La notation $\text{C}(2)_{2s}$ représente par exemple l'OA 2s du carbone numéroté 2 (le carbone central).

8. D'après la **Figure 7** et la décomposition donnée ci-dessus, envisager, en proposant une argumentation, s'il est correct de considérer l'OM3 de **1b** comme résultant de l'interaction de trois orbitales, une OA et deux orbitales de fragment.

Problème n°2 : Synthèse de l'euphorikanine A

L'euphorikanine A (figure 1) a été isolée en 2016 de la racine d'euphorbe chinoise (*Euphorbia kansui*) et a été proposée comme traitement contre le VIH. Cependant, la présence de quatre cycles interconnectés et de nombreux centres stéréogènes représente un véritable défi en synthèse organique. La première synthèse totale a été réalisée en 2021.

On se propose d'étudier les premières étapes de cette synthèse.

Le problème est constitué de quatre parties indépendantes.

Pour l'écriture des mécanismes, les molécules mises en jeu pourront être simplifiées à bon escient.

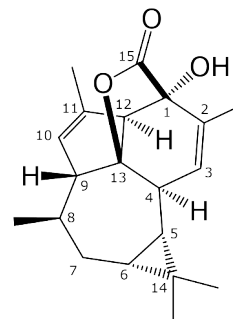


Figure 1 – a) un plant d'*Euphorbia kansui*

b) structure de l'euphorikanine A

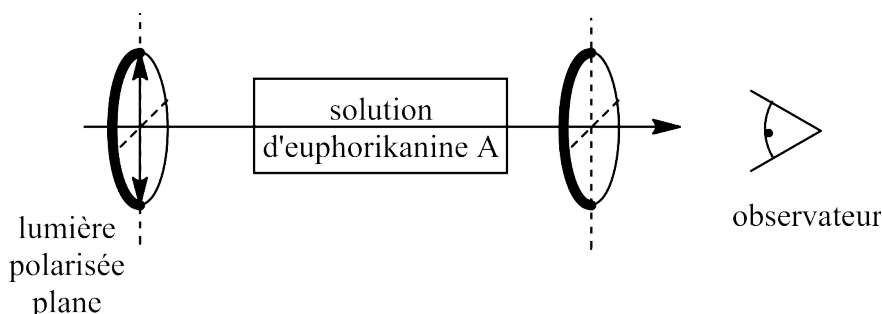
1. Étude structurale de l'euphorikanine A

- Q1.** L'euphorikanine A comporte deux fonctions organiques oxygénées. Nommer ces fonctions.
- Q2.** Donner la formule brute de l'euphorikanine A puis calculer le nombre d'insaturations et vérifier la cohérence avec la structure de la molécule.
- Q3.** Combien cette molécule comporte-t-elle d'atomes asymétriques, les identifier ?
- Q4.** Déterminer le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone asymétrique portant le groupe hydroxyle OH. On justifiera l'ordre des priorités des groupes par un arbre de développement selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog.
- Q5.** Les liaisons doubles C=C de cette molécule peuvent-elles être qualifiées de dissymétriques ? Si oui, déterminer en le justifiant les descripteurs stéréochimiques adéquats pour identifier leur configuration. D'autres configurations de ces doubles liaisons seraient-elle possibles dans des stéréoisomères de l'euphorikanine A ?
- Q6.** Parmi les atomes asymétriques de la molécule, quatre sont qualifiés d'atomes « en tête de pont ». Ainsi, leurs configurations absolues sont « liées » deux à deux, c'est-à-dire que si on recherche les stéréoisomères de l'euphorikanine A, on ne peut inverser la configuration de l'un sans inverser la configuration de l'autre. Identifier les atomes concernés.
- Q7.** Compte tenu des réponses aux questions précédentes, déterminer le nombre N de stéréoisomères que l'euphorikanine A comporte. Parmi ces N stéréo-isomères, combien sont des énantiomères et combien sont des diastéréoisomères de l'euphorikanine A ?

Le pouvoir rotatoire spécifique de l'euphorikanine A noté $[\alpha]_D^{25}$ vaut $+70 \text{ }^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$.

Q8. Quel est le nom de l'appareil qui permet de mesurer le pouvoir rotatoire α d'une solution ? Rappeler la loi de Biot en précisant l'unité de chaque terme. Indiquer ce que signifie « D » et « 25 » dans $[\alpha]_D^{25}$.

Q9. Comment nomme-t-on une solution possédant un pouvoir rotatoire positif ? Compléter le schéma ci-dessous en représentant le plan de polarisation à la sortie de la solution d'euphorikanine A.



2. Synthèse du composé 5

Une des voies de synthèse proposée pour l'euphorikanine A débute de la molécule **1** pour arriver à la molécule **5** selon le schéma réactionnel représenté en figure 2. Cela nécessite quatre étapes pour augmenter la taille du cycle *via* une oxydation sélective.

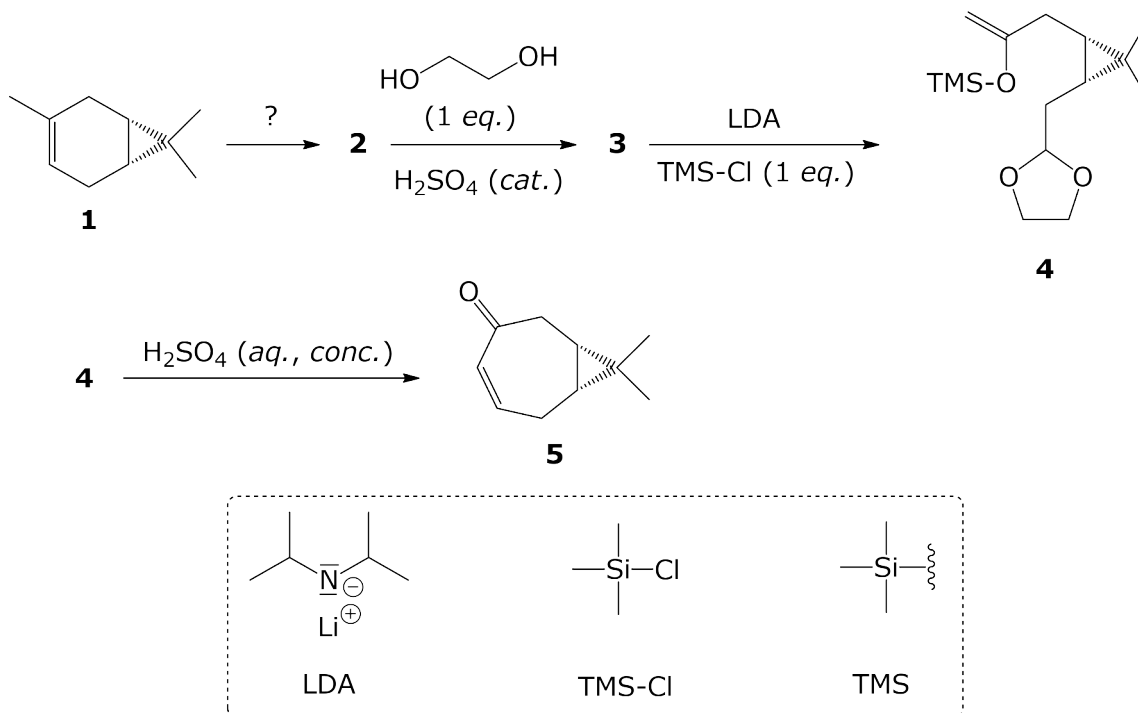


Figure 2 – Synthèse du composé **5** à partir de la molécule **1**
cat. : en quantité catalytique ; *eq.* : équivalent ; *aq.* : aqueux ; *conc.* : concentré.

Q10. Dans le document 1, le cyclooctène est soumis à trois conditions différentes, ce qui le transforme en trois produits possibles. en déterminant les nombres d'oxydation des atomes fonctionnels, montrer que ces trois transformations correspondent bien à des réactions d'oxydation de la fonction alcène.

Q11. Le tétraoxyde d'osmium OsO_4 est un oxydant puissant, où l'élément osmium Os est à son nombre d'oxydation maximum. Sachant que l'osmium est situé dans le bloc *d*, en déduire le numéro de la colonne où se trouve cet élément dans le tableau périodique. Sachant, de plus, qu'il est dans la période 6, en déduire son numéro atomique.

Q12. Grâce aux informations spectroscopiques fournies, déterminer la structure de la molécule **2**, ainsi que les conditions opératoires qui ont été utilisées pour l'obtenir (**A**, **B** ou **C**).

Dans les conditions utilisées pour former **3**, un seul des groupes fonctionnels de **2** est transformé.

Q13. Comparer la réactivité des deux groupes fonctionnels de **2** puis en déduire la structure de **3**. Nommer la réaction transformant **2** en **3**. Écrire le mécanisme réactionnel.

Q14. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation de **2** en **3**. Nommer le rôle joué par H_2SO_4 et expliquer l'intérêt de son utilisation au sein du mécanisme.

Q15. Pour obtenir **3** de manière quantitative, expliquer pourquoi introduire l'éthane-1,2-diol en excès n'est pas envisageable. Proposer une façon de procéder.

Document 1 : Diverses oxydation de la fonction alcène

Il existe différentes conditions opératoires permettant d'oxyder une fonction alcène. Certaines d'entre elles sont listées sur la figure 3. Dans les conditions expérimentales choisies pour effectuer l'oxydation de **1**, le composé **2** présente en particulier des bandes de vibration à 1761 et 1778 cm^{-1} mais pas de bande large au-delà de 3200 cm^{-1} en spectroscopie infrarouge.

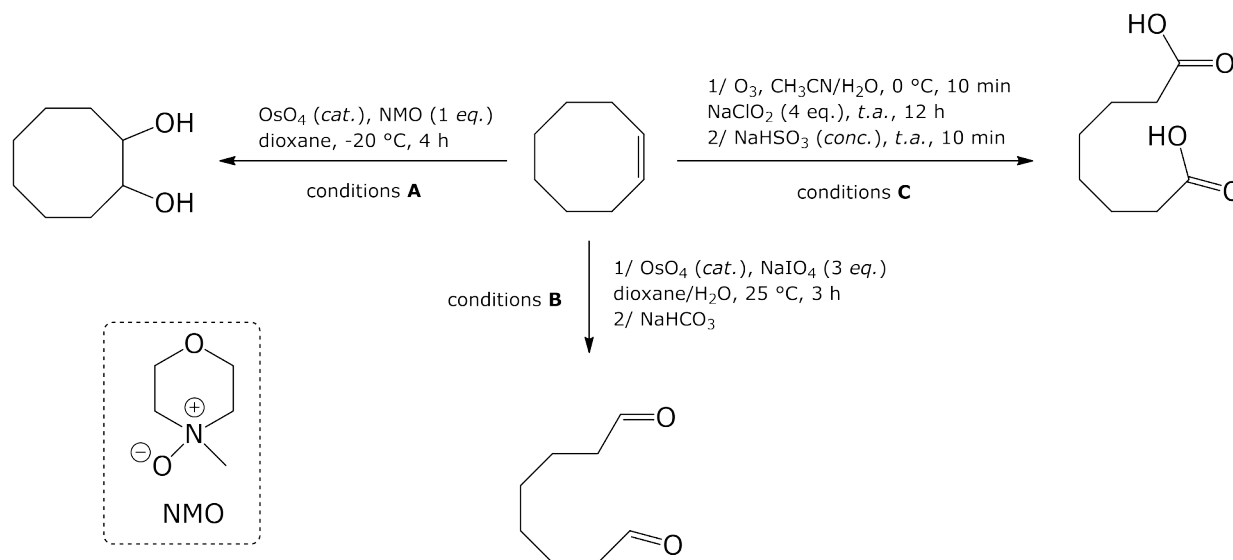


Figure 3 – Conditions opératoires pour oxyder le cyclooctène.

eq. : équivalent ; *t.a.* : température ambiante ; *cat.* : quantité catalytique ; *conc.* : concentré.

Le dioxane est un solvant organique.

Q16. Le LDA est une base forte. Écrire son acide conjugué et donner un ordre de grandeur du $\text{p}K_a$ du couple.

Q17. Dans la molécule **3**, les protons du groupe méthyle voisin de la fonction carbonyle possèdent un caractère acide. Ainsi, lorsque le LDA est mis en présence de **3**, une réaction acido-basique a lieu, qui produit la base conjuguée de **3**, que l'on notera **3'**. Écrire le mécanisme de cet échange de proton et donner la structure de **3'**. Justifier l'acidité particulière de **3**.

Q18. La molécule de TMS-Cl s'associe ensuite à **3'** pour conduire à **4**. Identifier les sites électrophile et nucléophile concernés lors de l'association de ces deux molécules.

Q19. Justifier l'intérêt de l'étape **2** → **3** dans cette séquence de réactions.

La spectre RMN ^1H de **5** présente entre autres deux signaux à 6,44 et 6,92 ppm.

Le signal à 6,44 ppm est un doublet de constante de couplage $J = 9,5$ Hz.

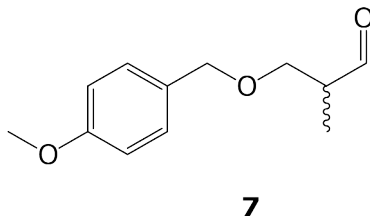
Le signal à 6,92 ppm est un doublet de doublets de constantes de couplage 9,5 Hz, 3,3 Hz et 1,8 Hz.

Q20. En analysant la structure fine des signaux, attribuer ces deux signaux à deux protons de **5**.

Q21. Représenter l'allure du signal à 6,92 ppm.

3. Synthèse du composé 7

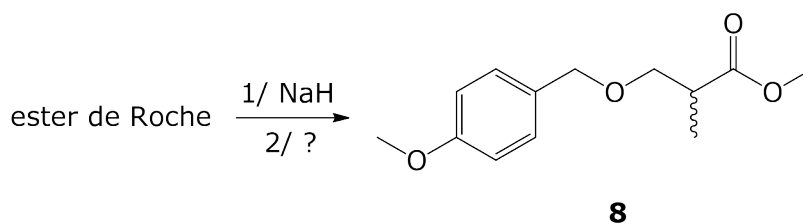
Il est nécessaire de synthétiser le composé 7 avant de le greffer sur la molécule 5.
La stéréochimie du carbone asymétrique est volontairement masquée.



Une synthèse possible de 7 utilise l'ester de Roche ou (*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropanoate de méthyle comme réactif initial.

Q22. Représenter la formule topologique de l'ester de Roche en tenant compte de la stéréochimie.

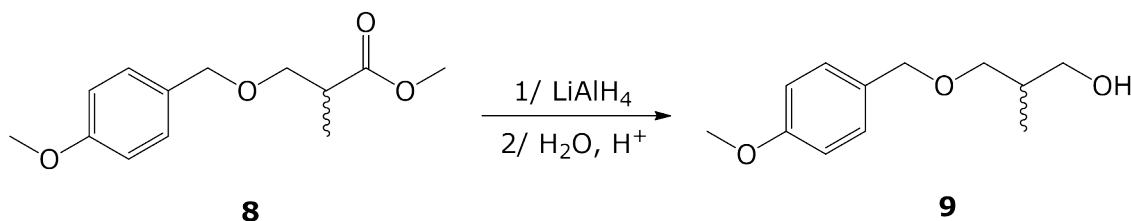
La première étape consiste en la formation du composé 8.



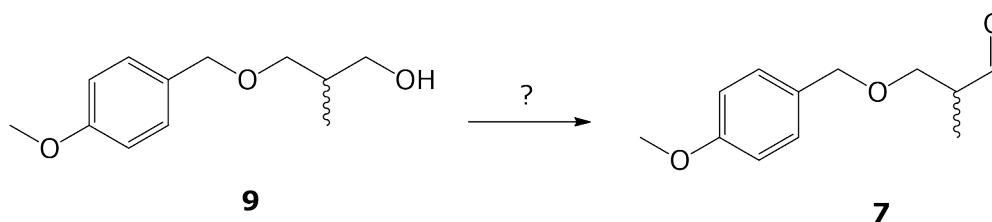
Q23. Nommer la fonction créée lors du passage de l'ester de Roche à 8 ainsi que le chimiste ayant mis au point cette suite réactionnelle. Expliquer l'intérêt de la première étape et proposer un réactif pour la seconde étape.

Q24. Écrire le mécanisme des deux étapes permettant la formation de 8 à partir de l'ester de Roche et du réactif proposé à la question précédente. Justifier le mécanisme limite de la seconde étape.

L'étape suivante consiste à réduire la fonction ester en alcool pour obtenir 9.



On forme enfin 7 à partir de 9.



Q25. Indiquer le type de réaction mis en jeu en écrivant la demi-équation électronique associée au passage de **9** à **7**. Proposer un réactif permettant cette réaction.

Le spectre RMN ^1H de **7** est réalisé à 600 MHz, les résultats sont regroupés dans le tableau 1.

proton	déplacement chimique δ (ppm)	intégration	multiplicité	constante de couplage J (Hz)
a	9,64	1	doublet	1,6
b	7,16	2	doublet	8,7
c	6,81	2	doublet	8,7
d	3,73	3	singulet	
e	3,58	2	singulet	
f	3,53	2	doublet	6,7
g	2,53 – 2,61	1	multiplet	
h	1,05	3	doublet	6,7

Tableau 1 : Données RMN ^1H de **7**

Q26. Attribuer les 8 signaux et justifier (sauf pour le signal g) la multiplicité de chaque signal en indiquant clairement les couplages entre protons.

Q27. Donner en le justifiant l'allure du signal g.

4. Synthèse du composé 10

L'addition de la molécule 7 sur le composé 5 doit être contrôlée pour former ensuite le précurseur 10 (figure 4). Une des étapes clés est l'addition d'un organocuprate : le diméthylcuprate de lithium, de formule $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$. Les organocuprates sont des composés ayant au moins une liaison cuivre-carbone.

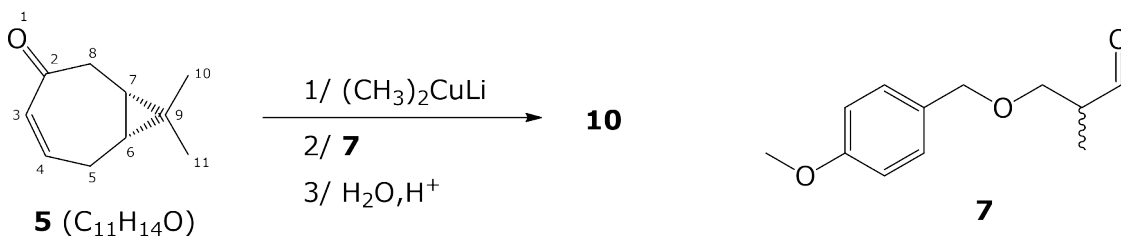


Figure 4 – Synthèse du composé 10.

Q28. À l'aide d'un raisonnement qualitatif, justifier que l'organocuprate $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ ait une réactivité comparable à celle de l'organomagnésien CH_3MgI , l'organocuprate étant toutefois moins réactif que l'organomagnésien.

Q29. On essaie, dans un premier temps, de soumettre la molécule 5 à l'action de l'organomagnésien CH_3MgI . Pour cela, il est nécessaire de synthétiser cet organomagnésien. Indiquer les réactifs à utiliser pour préparer cet organomagnésien et dessiner le montage expérimental légendé utilisé pour cette synthèse.

Q30. Justifier la nécessité d'utiliser du diéthyléther anhydre comme solvant. Écrire l'équation de la réaction parasite que l'on cherche alors à éviter.

Une solution de 5 dans le diéthyléther anhydre est alors introduite dans l'ampoule de coulée du montage précédent et additionnée goutte à goutte. Les organomagnésiens sont des réactifs réagissant majoritairement sous contrôle de charge.

Les charges de Mulliken calculées pour la molécule 5 sont regroupées dans le tableau 2.

O ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰	C ¹¹
-0,50	0,59	-0,03	0,12	0,02	-0,05	-0,02	-0,07	-0,05	-0,02	0

Tableau 2 : charges de Mulliken calculées pour la molécule 5

Q31. Quel(s) atome(s) de la molécule 5 présente(nt) un caractère électrophile. Justifier la régiosélectivité de l'addition de l'organomagnésien sur 5. Écrire le mécanisme de la réaction qui se produit sans tenir compte de la stéréochimie.

Pour la synthèse de 10, on utilise un organocuprate. Les organocuprates sont des réactifs nucléophiles réagissant majoritairement sous contrôle orbitalaire.

Q32. Combien d'orbitales moléculaires présente la molécule 5. Indiquer l'orbitale moléculaire qui régit la réactivité de 5 (on numérote les orbitales par énergie croissante).

Cette orbitale moléculaire, notée Φ , est représentée sur la figure 5.

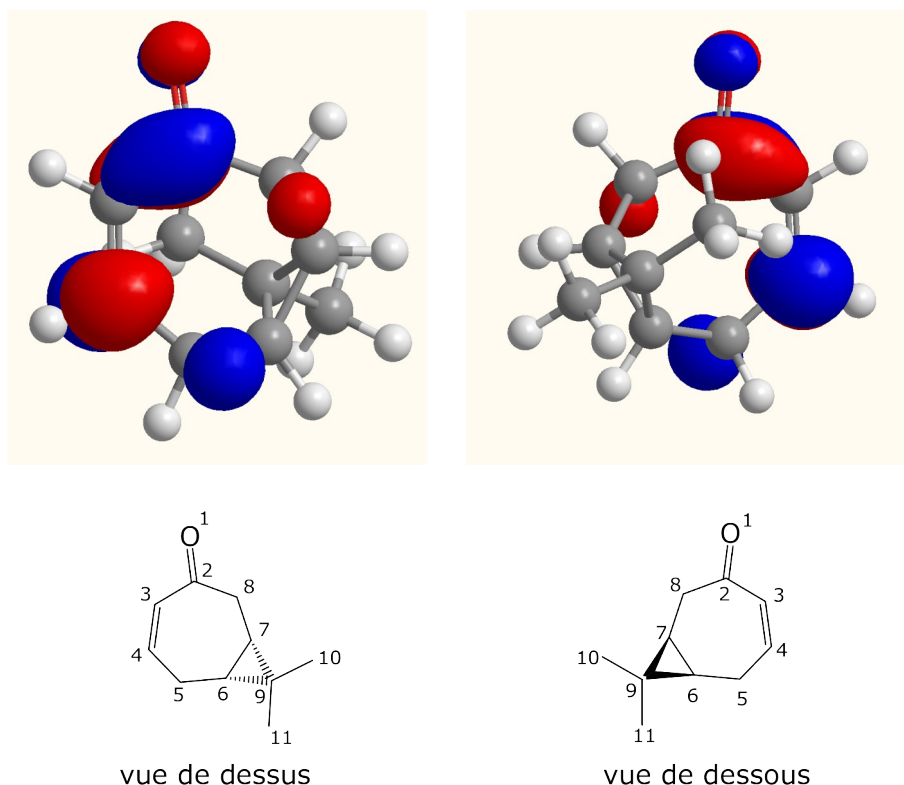


Figure 5 : Différentes vues de l'orbitale moléculaire Φ

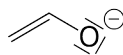
Φ s'exprime en fonction des orbitales atomiques selon la relation suivante :

$$\Phi = 0,56 \times 2p_z(O^1) - 0,53 \times 2p_z(C^2) - 0,43 \times 2p_z(C^3) + 0,74 \times 2p_z(C^4).$$

Seules les contributions des orbitales atomiques supérieures à 0,20 en valeur absolue sont données.

Le système énone conjuguée ($O^1=C^2-C^3=C^4$) est dans le plan xy.

Q33. Justifier la régiosélectivité de l'addition de l'organocuprate sur **5**. Sans tenir compte de la stéréochimie, écrire le mécanisme de la réaction qui se produit et qui mène à l'anion énolate **6** de formule $C_{12}H_{17}O^-$ en considérant l'organocuprate $(CH_3)_2CuLi$ comme un donneur d'ion CH_3^- .



groupe fonctionnel énolate

Q34. L'anion énolate **6** existe sous forme de deux stéréoisomères, les représenter et préciser la relation de stéréochimie qui les lie. L'approche de l'organocuprate sur **5** étant sensible à l'encombrement stérique, à l'aide de la figure 5 justifier l'approche la plus favorable et représenter le stéréoisomère majoritaire.

Q35. En écrivant la forme mésomère adéquate, indiquer quel carbone de **6** a une réactivité nucléophile.

Comme indiqué sur la figure 4, le composé **6** est finalement mis en présence du composé **7**, puis une hydrolyse acide est réalisée. On isole alors un produit **10**, dont le spectre infrarouge montre, entre autres, la présence d'une bande fine de vibration à 1730 cm^{-1} et d'une bande large à 3420 cm^{-1} . L'analyse élémentaire montre que la formule brute de **10** est $C_{23}H_{34}O_4$.

Q36. Sans tenir compte de la stéréochimie, écrire le mécanisme de la réaction entre **6** et **7**, puis le mécanisme de l'hydrolyse acide et en déduire sans tenir compte de la stéréochimie structure du composé **10**.

Q37. Lors du passage de **6** et **7** à **10**, combien de carbones asymétriques ont été créés ? Sachant qu'un seul composé est majoritairement obtenu, comment qualifier cette suite réactionnelle ?

La suite de la synthèse permettant de passer du composé **10** à l'euphorikanine A ne sera pas étudiée dans ce problème.

Données :

Électronégativité :

élément	H	C	Mg	Cu	Si	O	Cl
χ	2,2	2,6	1,3	1,9	1,9	3,4	3,2

Table de valeurs de déplacements chimiques en RMN ¹H :

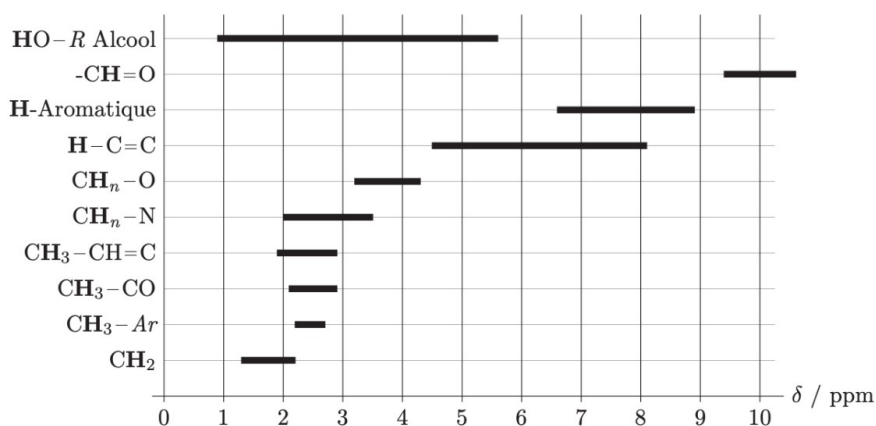


Table infrarouge – nombres d'onde σ (en cm⁻¹) de vibration de quelques liaisons :

liaison	OH	CH	CH _{aldéhyde}	C=O	C=C
σ (cm ⁻¹)	3300 – 3600	2910 – 2970	2750 – 2900	1710 – 1750	1580 – 1620