

2C8142

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

Session 2018

Épreuve de CHIMIE MOLÉCULAIRE

Durée : 3 heures

« Aucun document n'est autorisé »

« Aucun dictionnaire n'est autorisé »

L'usage de la 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

acac : acétylacétonate
CSA : acide camphosulfonique
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DIAD : diisopropylazodicarboxylate
DIPEA : diisopropyléthylamine
DMAP : diméthylaminopyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : diméthylformamide
DMP : periodinane de Dess-Martin
DMSO : diméthylsulfoxyde

EDCI : chlorure de *N*-éthyl-*N'*-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
HMDS : bis(triméthylsilyl)amine
HMPA : hexaméthylphosphotriamide
LDA : amidure de diisopropyl lithium
MOM : méthoxy méthyl
PCC : pyridinium chlorochromate
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TMS : triméthylsilyle
Ts : tosyl

Partie I

On se propose ici d'étudier la synthèse du (-)-isonaviculol **1** à partir du synthon **2** et de la dioénone **3** (Schéma 1).

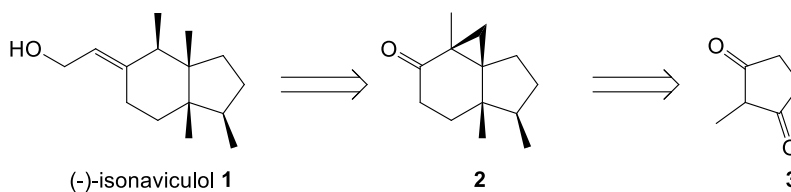
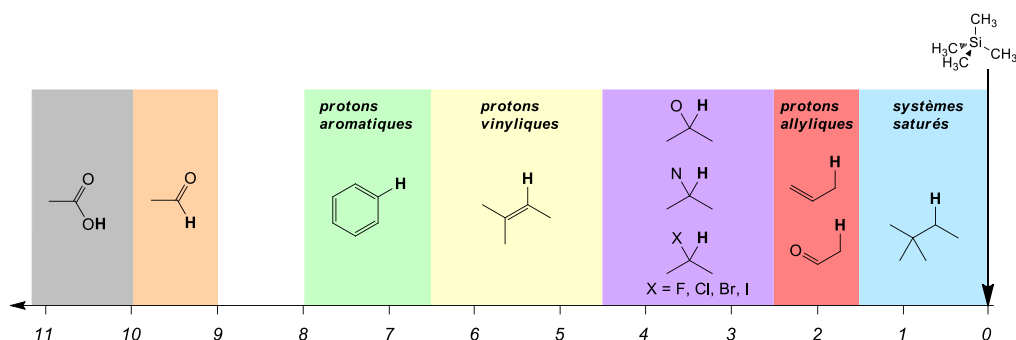


Schéma 1 – Rétrosynthèse du (-)-isonaviculol **1**

Synthèse du synthon **2**

- 1.1 Donner la signification du signe (-) devant le nom isonaviculol.
- 1.2 Dessiner, en projection de Cram, la structure du (+)-isonaviculol.
- 1.3 Donner, en nomenclature officielle, le nom de la diénone **3**.
- 1.4 Prédire le spectre RMN ^1H de la diénone **3**. On s'intéressera particulièrement à la multiplicité des signaux et leur intégration. Pour les valeurs de déplacement chimiques on s'aidera des données ci-après.



La synthèse du synthon **2** commence à partir de la diénone **3** (Schéma 2).

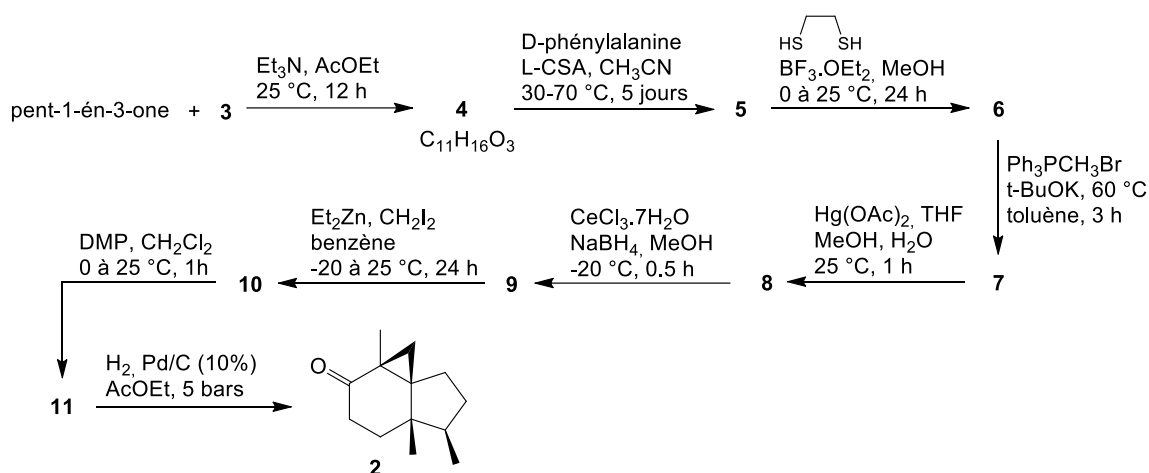


Schéma 2 – Synthèse du synthon **2**

1.4 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **4** et **5**.

- Que signifie le D devant le nom phénylalanine ?
- Représenter la phénylalanine, un acide aminé de formule brute $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$, en projection de Fisher.
- Quelle est l'utilité de la D-phénylalanine dans l'étape de formation du composé **5** ?

1.5 Donner, en projection de Cram, la structure du composé **6**.

1.6 Donner le mécanisme de formation du composé **6**.

1.7 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **7**, **8** et **9**. On précise que le nouveau centre asymétrique formé lors de la préparation de **9** est de configuration *R*.

1.8 Lors de la formation du composé **9**, à partir de **8**, $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ est utilisé. Quel est le rôle de ce réactif dans cette réaction ?

1.9 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **10** et **11**.

Synthèse du composé 1

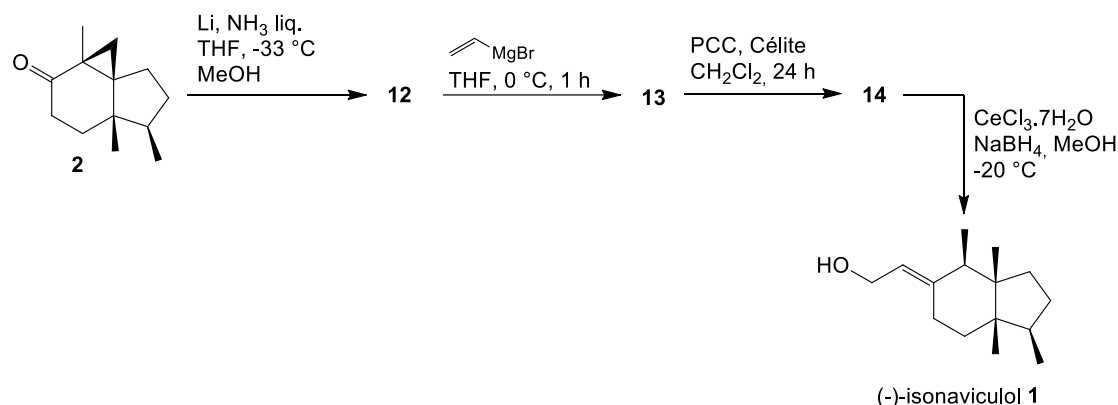


Schéma 3 – Synthèse du (-)-isonaviculol **1**

- 1.10 Donner, en projection de Cram, la structure de la cétone **12**.
- 1.11 Donner, sans se préoccuper de la stéréochimie, le mécanisme de formation de cette cétone **12**.
- 1.12 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **13** et **14**. On précise que sur le composé **13**, le nouveau centre asymétrique créé est de configuration *S*.
- 1.13 L'oxydation de **13** permet de conduire à la formation du composé **14**. Est-il possible, pour former le composé **14**, de remplacer le PCC par le réactif de Dess-Martin ?
 - a. Justifier votre réponse.
 - b. Donner la structure du réactif de Dess-Martin.

Partie II

La (+)-aplykurodinone-1 **15** a été isolée en 2005 d'un organisme marin et possède un squelette *cis*-hydrindane avec six centres asymétriques contigus. À ce jour, les propriétés biologiques de ce composé restent inconnues. Cependant, depuis une dizaine d'années de nombreuses équipes de recherches se sont intéressées à la synthèse racémique, puis asymétrique de cette molécule **15**. De nombreuses approches rapportées à ce jour sont basées sur la formation de l'intermédiaire clé **16** (Schéma 4). Récemment, une nouvelle stratégie, impliquant un réarrangement d'Ireland-Claisen, et ne passant pas l'intermédiaire **16** pour la formation du composé **15**, a été développée.

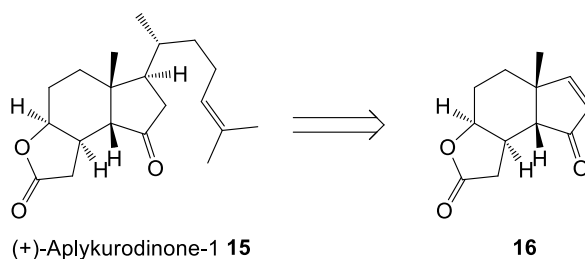


Schéma 4 – Synthèse de l'aplykurodinone-1 **15** à partir de l'intermédiaire **16**

- 2.1 Donner, en justifiant votre réponse, la configuration des différents centres asymétriques présents sur le composé **15**.

Synthèse racémique de l'intermédiaire 16

Pour la synthèse du composé **16** en version racémique, on propose de partir du diène **17** qui est transformé en composé ($\pm$)-**25** suivant la séquence réactionnelle décrite au schéma 5.

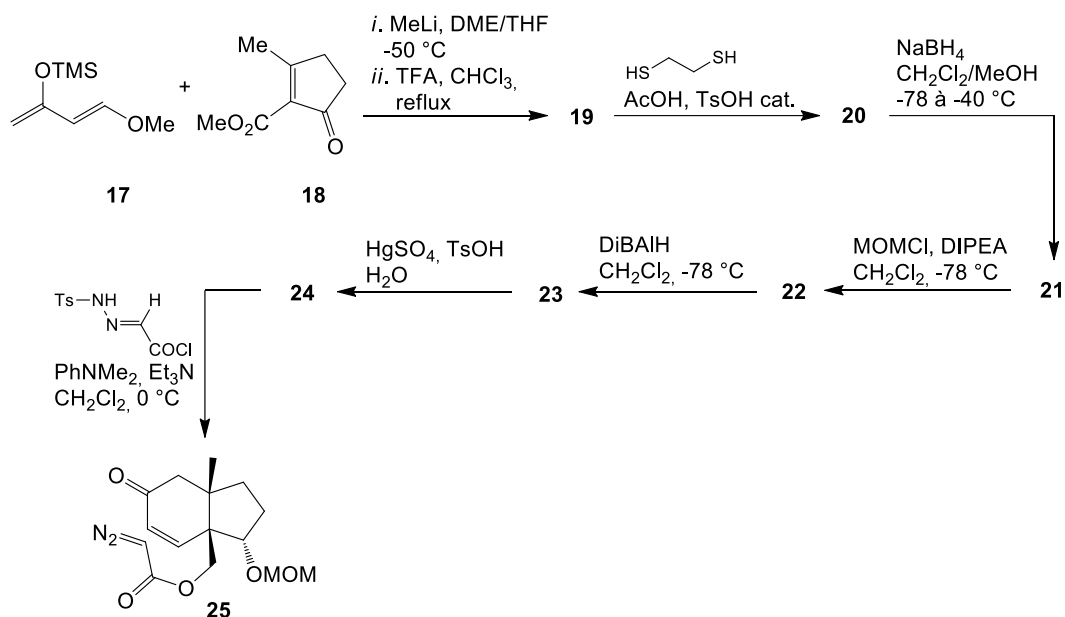
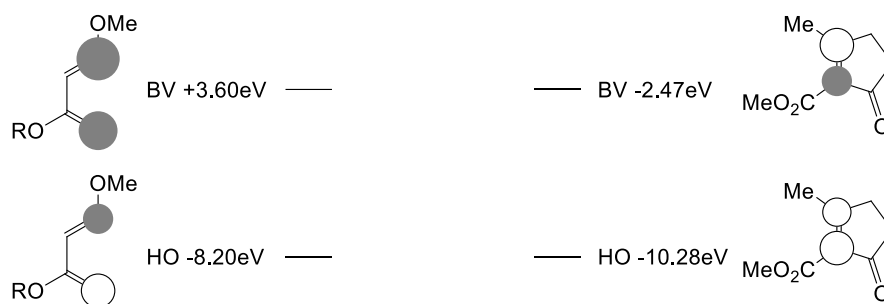


Schéma 5 – Synthèse du diazo 25.

2.2 Donner la structure, en projection de Cram, du composé **19**. En vous aidant des données ci-après, justifier la régiosélectivité observée lors de la formation du composé **19**.



- Donner la structure de l'intermédiaire formé après la première étape (étape i) de la réaction entre **17** et **18**.
- On précise que la réaction directe de **17** avec **18** ne donne pas le produit attendu. Pour permettre cette transformation, on forme d'abord un énolate intermédiaire **17'**, plus réactif que **17**. Donner la structure du composé **17'**.
- Que faut-il ajouter dans le milieu réactionnel pour que le composé **19** soit obtenu sous forme énantiomériquement pure. Justifier votre réponse.

2.3 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **20**, **21**, **22**, **23** et **24**.

Le diazo **25** est ensuite transformé en composé **16** selon le schéma 6.

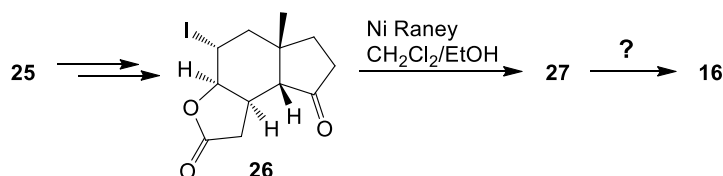


Schéma 6 – Synthèse de l'intermédiaire **16**.

2.4 Donner, en projection de Cram, la structure du composé **27**.

2.5 Donner les conditions opératoires nécessaires pour la formation du composé **16** à partir du composé **27**.

Synthèse de la (+)-aplykurodinone **15** à partir de l'intermédiaire **16**

Le composé **15** est ensuite préparé en deux étapes à partir de l'intermédiaire **16** selon le schéma réactionnel 7.

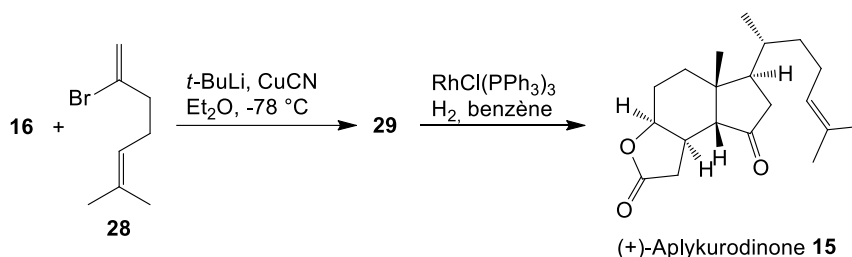


Schéma 7 – Synthèse de l'aplykurodinone **15**.

2.6 Donner, en projection de Cram, la structure du composé **29**.

- Le composé **29** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère. Donner la définition d'un excès diastéréoisomérique.
- Quelle méthode pouvez-vous utiliser pour déterminer l'excès diastéréoisomérique de cette réaction ?

2.7 Lors de la formation du composé **15** à partir de **29** un complexe de rhodium est utilisé.

- Donner le nom de ce complexe de rhodium.
- Calculer, pour le métal dans ce complexe, le nombre d'électron de valence. Justifier votre réponse.
- Déterminer le degré d'oxydation du métal dans ce complexe. Justifier votre réponse.

Nouvelle approche pour la synthèse de la (+)-aplykurodinone **15**

Il est proposé ici d'étudier une seconde approche pour la synthèse de l'(+)-aplykurodinone **15**. Cette approche, en version asymétrique, est réalisée à partir de l'alcool allylique chiral **30** et l'acide carboxylique **31** selon le schéma 8.

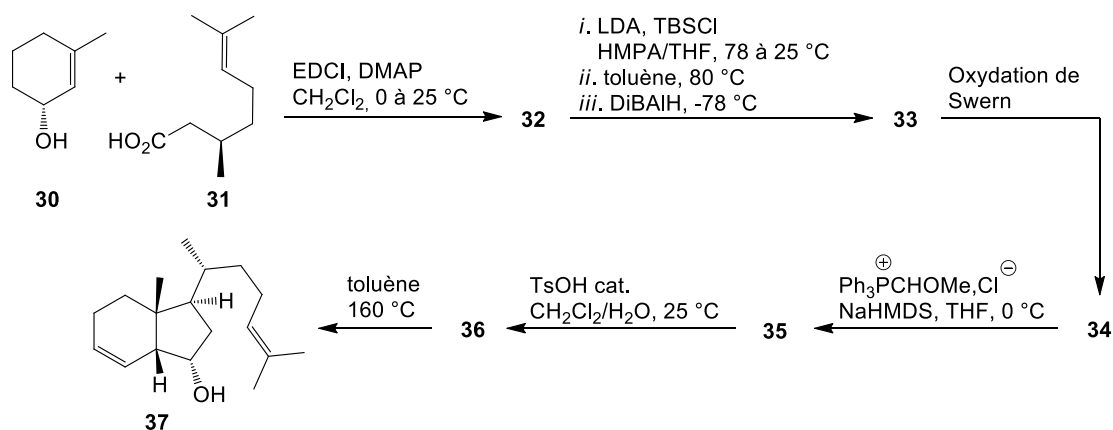


Schéma 8 – Synthèse du précurseur **37**.

2.8 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **32** et **33**.

2.9 Dessiner les intermédiaires issus des étapes *i* et *ii* lors de la formation de **33**.

2.10 Justifier, par le dessin du modèle approprié, la stéréosélectivité observée lors de la formation du composé **33**. On précise que l'intermédiaire issu de l'étape *i* est de stéréochimie *E*.

2.11 Donner, en projection de Cram, la structure du composé **34**.

- a. Donner, avec précision, les réactifs utilisés dans l'oxydation de Swern.
 - b. Donner le mécanisme de formation du composé **34**.
- 2.12 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **35** et **36**.

Enfin, la (+)-aplykurodinone **15** est obtenue en cinq étapes à partir du précurseur **37** en suivant le schéma 9.

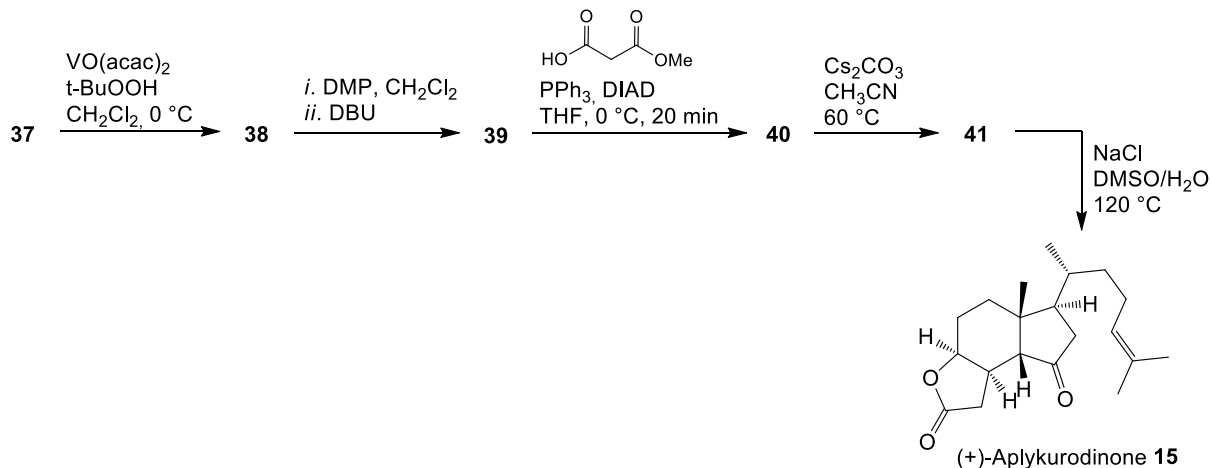


Schéma 9 – Synthèse de la (+)-aplykurodinone **15**.

- 2.13 Donner, en projection de Cram, la structure des composés **38** et **39**. On précise que la fonction formée lors de l'étape **37** → **38** n'est pas stable lorsque le traitement consécutif à la réaction au DMP est opéré. Il y a alors ouverture partielle d'un cycle tendu, cette ouverture est finalisée lors de la purification sur silice pour donner un intermédiaire de formule brute $C_{18}H_{30}O_3$. Celui-ci, après traitement par le DBU, subit une élimination pour donner la cétone α,β -insaturée **39**.
- 2.14 Donner la structure du composé **40**.
- 2.15 Donner le mécanisme de formation du composé **40**.
- 2.16 Donner la structure du composé **41**. On précise que le centre asymétrique, qui va disparaître lors de l'étape suivante, créé lors de cette réaction, est de configuration *R*.
- 2.17 Donner le mécanisme de formation du composé **15** à partir de **41**.

- FIN DE L'ÉPREUVE -