

SESSION 2013

AGRÉGATION
CONCOURS EXTERNE

Section : PHYSIQUE - CHIMIE
Option : CHIMIE

PROBLÈME DE CHIMIE

Durée : 6 heures

Calculatrice électronique de poche - y compris calculatrice programmable, alphanumérique ou à écran graphique – à fonctionnement autonome, non imprimante, autorisée conformément à la circulaire n° 99-186 du 16 novembre 1999.

L'usage de tout ouvrage de référence, de tout dictionnaire et de tout autre matériel électronique est rigoureusement interdit.

Dans le cas où un(e) candidat(e) repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il (elle) le signale très lisiblement sur sa copie, propose la correction et poursuit l'épreuve en conséquence.

De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, il vous est demandé de la (ou les) mentionner explicitement.

NB : *La copie que vous rendrez ne devra, conformément au principe d'anonymat, comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé comporte notamment la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de signer ou de l'identifier.*

Tournez la page S.V.P.

Le candidat attachera la plus grande importance à la clarté, la précision et la concision de la rédaction. Une grande rigueur est requise pour l'écriture des mécanismes réactionnels. Dans ce sujet, de nombreuses parties pourront être traitées de façon indépendante.

Partie A. Réactivité du phénol et de ses dérivés

La présence d'un groupe $-OH$ sur un cycle aromatique induit des propriétés et des réactivités particulières en chimie organique qui peuvent s'avérer intéressantes en chimie de synthèse par exemple. Nous détaillerons tout d'abord quelques applications du phénol puis étudierons la fonctionnalisation de cycles aromatiques hydroxylés et enfin, nous aborderons la synthèse totale d'un dérivé faisant intervenir des quinones.

Vous trouverez ci-dessous quelques structures de molécules citées dans le sujet (Figure 1)

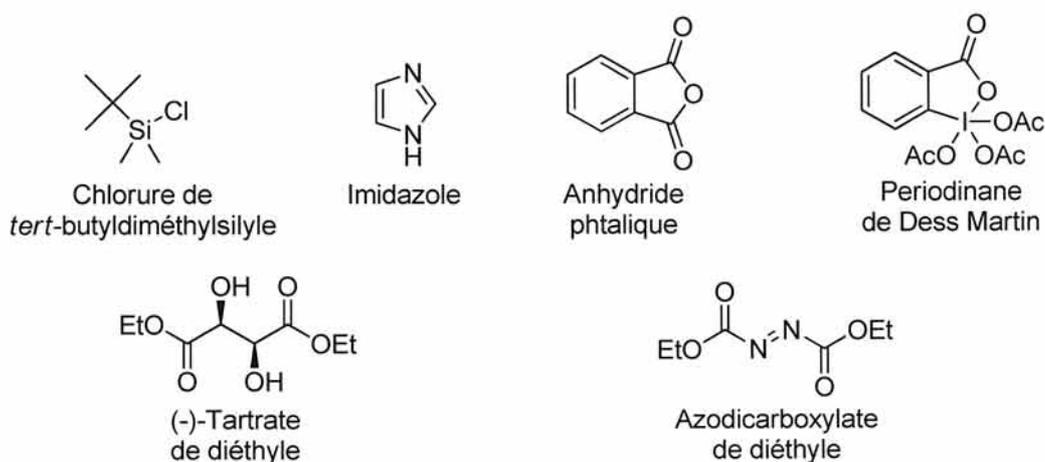


Figure 1.

I Le phénol à l'état naturel : quelques applications

I.1 Phénols et polyphénols

Le phénol est présent dans un grand nombre de composés naturels. De manière générale, les polyphénols sont très abondants dans le monde végétal. De par leur nature antioxydante, ces composés présentent, pour la plupart, des propriétés biologiques intéressantes parmi lesquelles la prévention et le traitement de cancers ou de maladies cardiovasculaires.

- I.1.a Nommer une famille de substances d'origine naturelle incluant un motif phénol.
- I.1.b Citer un aliment particulièrement riche en polyphénols.
- I.1.c Donner le couple rédox associé au phénol.
- I.1.d Donner une valeur approximative de pK_a pour le couple phénol/phénolate et le comparer avec le couple cyclohexanol/cyclohexanolate.

I.2 Phénols et matériaux

Le phénol et ses dérivés réagissent avec une solution aqueuse de formaldéhyde en présence de soude pour donner des matériaux dont les propriétés se sont avérées particulièrement intéressantes. Lorsque la réaction est menée à température et pression élevées, le produit obtenu est un matériau rigide et cassant, susceptible de conserver ses propriétés mécaniques jusqu'à 120 °C environ.

- I.2.a Nommer le matériau ainsi obtenu.
- I.2.b Donner le produit résultant de la réaction d'une molécule de phénol et d'une molécule de formaldéhyde en milieu basique aqueux, ainsi que le mécanisme de sa formation.
- I.2.c Proposer un mécanisme qui justifie la formation d'un dimère.
- I.2.d Pourquoi est-il nécessaire de se placer en milieu basique ? Préciser la structure des matériaux obtenus si la transformation est réalisée en milieu acide, par exemple dans l'acide acétique glacial.

Lorsque la réaction est contrôlée en température et en pression, il est possible d'isoler des molécules de plus petites tailles. Ainsi par exemple, lorsque le 4-(*tert*-butyl)phénol est

mis en présence de formaldéhyde aqueux et de soude, un tétramère cyclique est isolé avec 50 % de rendement.

I.2.e Donner la structure du tétramère ainsi formé. Nommer cette famille de molécules. Citer une application de ces composés en chimie.

I.2.f Le spectre IR du tétramère présente une bande de vibration à 3160 cm^{-1} . À quelle vibration de valence correspond le signal IR observé ? Commenter cette valeur.

II Fonctionnalisation de dérivés aromatiques hydroxylés

II.1 Bromation du phénol

À une solution de phénol dans le tétrachlorure de carbone à température ambiante est ajouté sous agitation un équivalent de dibrome en solution dans le tétrachlorure de carbone. Après 30 minutes d'agitation à cette température, le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse d'hydrogénosulfite de sodium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Après purification du brut réactionnel, le produit majoritaire **1** est isolé avec 43 % de rendement.

II.1.a En considérant le spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) fourni Figure 2, proposer une structure pour le produit **1**.

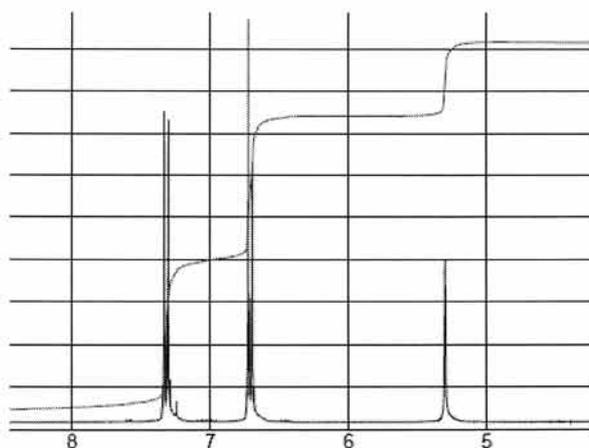


Figure 2

II.1.b Donner le nom générique du type de réaction impliquée.

II.1.c Proposer un mécanisme pour cette réaction et justifier la régiosélectivité observée.

II.1.d Rappeler les conditions usuelles de bromation du benzène. Justifier la mise en œuvre de conditions réactionnelles différentes dans le cas du phénol.

II.1.e Préciser si les conditions utilisées dans ce protocole permettraient de réaliser de manière analogue la bromation de l'aniline.

II.2 Acylation du phénol

La phénolphtaléine de formule brute $C_{20}H_{14}O_4$ est synthétisée à partir du phénol (2,0 équivalents) traité par de l'anhydride phtalique (1,0 équivalent) en présence d'une quantité sub-stœchiométrique de chlorure de zinc(II).

II.2.a Donner la structure de la phénolphtaléine.

II.2.b Proposer un mécanisme pour expliquer sa formation.

II.2.c Rappeler une utilisation classique de ce produit en chimie en justifiant sa couleur en milieu basique ($9 < \text{pH} < 12$).

II.3 Réaction de REIMER-TIEMANN

Une solution de 4-chlorophénol (1,0 équivalent) dans un mélange éthanol/eau (1:9 v/v) à laquelle sont ajoutés de la soude (7,0 équivalents) et du chloroforme (2,0 équivalents) est chauffée à $65\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 12 heures. Après refroidissement du mélange, le solide **2** est essoré et lavé avec de l'éthanol. Le solide **2** est ensuite dissous dans de l'eau et la solution résultante acidifiée avec de l'acide chlorhydrique à $1,0\text{ mol.L}^{-1}$. Après 30 minutes à température ambiante, le mélange est extrait par du dichlorométhane. Après séchage des phases organiques, évaporation sous vide et purification du brut réactionnel, le composé **3** de formule brute $C_7H_5ClO_2$ et de température de fusion $100\text{ }^\circ\text{C}$ est isolé avec 52 % de rendement.

Les spectres de RMN et IR du composé **3** formé sont décrits ci-après :

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm (multiplicité, J , intégration) : 11,70 (s large, 1H) ; 9,92 (s, 1H) ; 7,80 (d, $J = 2,0\text{ Hz}$, 1H) ; 7,62 (dd, $J = 2,0$ et $7,8\text{ Hz}$, 1H) ; 6,87 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ en ppm : 190,4 ; 159,7 ; 136,5 ; 130,4 ; 127,8 ; 118,6 ; 115,3.

IR : 3200 (bande large) ; 2850 ; 1680 cm^{-1} .

II.3.a Préciser la nature de l'électrophile dans cette réaction et proposer un mécanisme pour expliquer sa formation.

II.3.b Analyser les données spectrales fournies, et proposer une structure pour **3**.

II.3.c Proposer une structure pour **2** obtenu avant traitement acide.

II.3.d Afin de déterminer le mécanisme de formation de **2**, les deux expériences suivantes ont été menées en parallèle (Figure 3) :

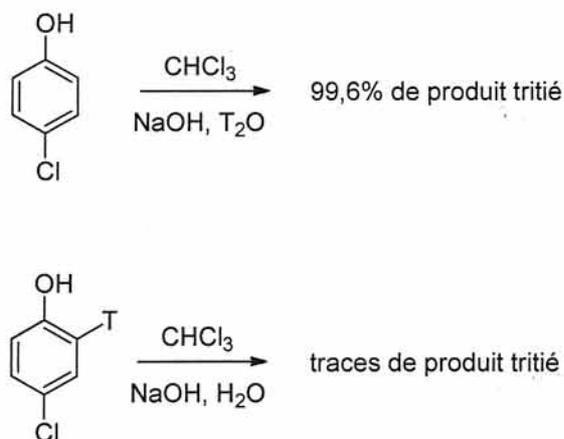


Figure 3

II.3.d.1 Rappeler ce qu'est le tritium et proposer une méthode de détection des produits tritiés.

II.3.d.2 Sur la base de ces observations, préciser la nature des échanges de protons au cours de la réaction et proposer un mécanisme pour expliquer la formation de **2**.

II.4 Réaction d'allylation et applications

À une solution de 4-fluorophénol (1,0 équivalent) dans l'acétone ($1,0 \text{ mol.L}^{-1}$) sont ajoutés du carbonate de potassium anhydre (1,8 équivalent) et du bromure d'allyle (1,2 équivalent). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant huit heures, puis versé après refroidissement dans un mélange eau-glace. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution aqueuse de soude à $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$ puis séchées sur sulfate de sodium anhydre. Les solvants sont évaporés et le brut réactionnel **4** est analysé. Les données relatives à ce composé **4** sont fournies ci-dessous :

$R_f = 0,95$ (acétate d'éthyle/hexane 10:90)

IR (film) : 3100 ; 3045 ; 1650 cm^{-1}

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : 7,05-6,80 (m, 4H) ; 6,15-5,95 (m, 1H) ; 5,45 (dd, $J = 2,0$ et $14,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,30 (dd, $J = 2,0$ et $9,0 \text{ Hz}$, 1H) ; 4,50 (d, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 2H).

II.4.a Que pouvez-vous conclure d'après la donnée du rapport frontal ? Commenter ce rapport et proposer un éluant permettant de purifier ce produit par chromatographie sur colonne de gel de silice.

II.4.b D'après les analyses spectrales fournies, déterminer la structure de **4**.

II.4.c À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR décrits pour **4** ?

II.4.d Interpréter les différents signaux du spectre de RMN ^1H de **4**.

II.4.e Justifier le choix du carbonate de potassium dans cette réaction.

II.4.f Justifier l'intérêt du lavage basique des phases organiques.

Le composé **4** est ensuite chauffé sans solvant pendant six heures à 210 °C. Après refroidissement, une solution aqueuse de soude (5 mol.L^{-1}) est ajoutée et le mélange est extrait avec de l'éther de pétrole. La phase aqueuse est refroidie puis acidifiée jusqu'à pH = 4. La phase aqueuse est alors extraite avec de l'éther diéthylique et la phase étherée résultante est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation sous vide, le composé **5** est isolé sous la forme d'une huile incolore avec 63 % de rendement.

Les données spectroscopiques de **5** sont fournies ci-dessous :

IR (film) : 3345 ; 3045 ; 1650 cm^{-1}

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : 6,85-6,65 (m, 3H) ; 6,10-5,90 (m, 1H) ; 5,15 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 5,13 (d, $J = 15,6 \text{ Hz}$, 1H) ; 3,35 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H).

II.4.g En analysant les données spectroscopiques, proposer une structure pour **5**.

II.4.h Proposer un mécanisme pour expliquer cette réaction et nommer le type de transformation observée.

II.4.i Justifier les différents traitements effectués en fin de réaction.

Le composé **5** en solution dans le dichlorométhane est traité par de l'imidazole (Figure 1, 1,5 équivalent) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (Figure 1) à température ambiante pendant 10 heures. Après les traitements usuels et évaporation sous vide, **6** est obtenu avec 84 % de rendement. Le composé **6** est mis en solution dans le THF à 10 °C et traité avec le complexe borane-diméthylsulfure (0,5 équivalent) pendant 90 minutes. Le mélange est ensuite refroidi à 0 °C et une solution aqueuse de soude (1 mol.L^{-1}) ainsi qu'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30 % sont ajoutées. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante. Après extraction du mélange avec de l'acétate

d'éthyle, la phase organique est lavée avec de la saumure puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants organiques, le produit **7** est isolé sous la forme d'une huile incolore avec 75 % de rendement. Une solution de **7** dans un mélange dichlorométhane/diméthylsulfoxyde (1:1, v/v) est traitée par un excès de periodinane de DESS-MARTIN (Figure 1, 2,5 équivalents). Après 30 minutes d'agitation, le (triphenylphosphoranylidène)acétate d'éthyle ($\text{Ph}_3\text{PCHCOOEt}$, 1,2 équivalent) est ajouté et le mélange résultant est agité pendant 10 heures à température ambiante. Après traitements usuels, évaporation sous vide et purification, le produit **8** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec 72 % de rendement.

II.4.j Donner la structure du composé **7**.

II.4.k Dans la transformation de **6** en **7**, préciser :

II.4.k.1 - le rôle des traitements effectués à 0 °C,

II.4.k.2 - le but du lavage à la saumure.

II.4.l Donner la structure de **8** et du composé qui lui a donné naissance. Proposer un mécanisme pour la formation de **8**, en justifiant la stéréochimie du produit obtenu.

Le composé **8** est mis en solution dans le dichlorométhane sous atmosphère inerte puis de l'hydruure de diisobutylaluminium (DiBAI-H , 2,5 équivalents) est ajouté. Après deux heures à température ambiante, quelques millilitres de méthanol sont ajoutés et le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée de tartrate de potassium. Le mélange est agité vigoureusement jusqu'à ce que la phase organique devienne translucide. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation des solvants, le brut réactionnel est purifié sur gel de silice pour donner le produit **9** avec 78 % de rendement. Une solution de **9** dans le THF est traitée par un excès de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) pendant 3 heures à température ambiante. Les traitements usuels et la purification du brut réactionnel permettent d'isoler **10** avec 80 % de rendement.

II.4.m Lors de l'obtention du produit **9**, préciser le rôle du méthanol ainsi que celui de la solution aqueuse saline saturée utilisée juste après.

II.4.n Justifier l'utilisation d'ions fluorure pour réaliser l'étape **9** → **10**.

II.4.o Justifier la nécessité d'une étape de protection mettant en jeu un éther silylé.

À une suspension de tamis moléculaire de porosité 4 Å (préalablement activé) dans le dichlorométhane à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, sont successivement ajoutés du (-)-tartrate de diéthyle (Figure 1, (-)-DET ; 1,1 équivalent), du tétraisopropoxyde de titane (1,2 équivalent) et de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (4,0 équivalents). Après 20 minutes d'agitation, le composé **10** (1,0 équivalent) est additionné lentement et le mélange réactionnel est agité pendant quatre heures à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le mélange est ensuite versé dans une solution aqueuse de sulfate de fer (II) et d'acide tartrique fraîchement préparée maintenue à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le système biphasique résultant est agité pendant 30 minutes, puis la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et versées dans une solution aqueuse concentrée de soude et de chlorure de sodium maintenue à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, le mélange biphasique est agité pendant une heure à cette température avant d'être traité selon les procédures usuelles. Finalement, le composé **11** est isolé avec 65 % de rendement sous forme d'un seul stéréo-isomère (Figure 4).

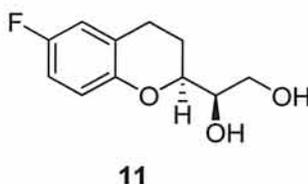


Figure 4

II.4.p Proposer une structure pour le composé **10**.

II.4.q Préciser le rôle de chaque réactif utilisé au cours de l'étape menant à **11**. Aucun mécanisme détaillé n'est demandé.

II.4.r Proposer une explication quant à l'utilisation d'une solution aqueuse de Fe(II) et d'acide tartrique fraîchement préparée.

II.4.s Proposer une séquence réactionnelle plus courte permettant de passer de **5** à **11**.

Le composé **11** est mis en solution dans un mélange dichlorométhane/pyridine (15:1, v/v) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, et du chlorure de tosyle (1,1 équivalent) est ajouté. La solution est agitée pendant 10 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée de sulfate de cuivre (II). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Après purification, le composé **12** est isolé avec 82 % de rendement. Ce dernier est mis en solution dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF) en présence d'azoture de sodium (5,0 équivalents). Le milieu réactionnel est chauffé pendant dix heures à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après traitements usuels et purification, le produit **13** est isolé avec 77 % de rendement. **13** est mis

en solution dans un mélange méthanol/eau (2:1, v/v), puis traité par de la triphénylphosphine (ou triphénylphosphane, PPh₃, 2,0 équivalents) à température ambiante. Après une nuit, le mélange est traité et le brut réactionnel purifié pour fournir le composé **14**, dont le spectre de RMN ¹H est fourni ci-après, avec 75 % de rendement.

Données de RMN ¹H pour le composé **14** :

RMN ¹H (200 MHz, D₂O) : 7,05-6,90 (m, 3H) ; 4,25-4,05 (m, 2H) ; 3,55 (dd, *J* = 12,3 et 2,3 Hz, 1H) ; 3,17 (dd, *J* = 12,3 et 6,0 Hz, 1H) ; 2,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H) ; 2,35-2,20 (m, 1H) ; 2,00-1,85 (m, 1H).

II.4.t Proposer un mécanisme pour expliquer la formation de **12** et justifier la régiosélectivité observée.

II.4.u Préciser le rôle du lavage par une solution aqueuse de sulfate de cuivre.

II.4.v Comparer les différentes méthodes utilisées pour le séchage de la phase organique.

II.4.w Donner la structure de **13**.

II.4.x Proposer une structure pour **14** ainsi qu'un mécanisme pour expliquer sa formation.

II.4.y Attribuer les différents signaux observés en RMN ¹H pour **14**.

Le dérivé **15** est obtenu suivant une séquence analogue à **11** en utilisant le (+)-tartrate de diéthyle (Figure 1) dans la dernière étape au lieu du (-)-DET. À une solution d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD ; Figure 1 ; 6,0 équivalents) et de triphénylphosphine (ou triphénylphosphane, PPh₃, 6,0 équivalents) dans le THF à -20 °C, est ajoutée une solution de **15** (1,0 équivalent) et d'acide 4-nitrobenzoïque (6,0 équivalents) dans le THF. Le mélange résultant est agité pendant cinq heures à -20 °C puis à température ambiante pendant une heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite et de l'éther de pétrole est ajouté. Le mélange est ensuite filtré, le solvant évaporé sous vide et le brut réactionnel purifié pour isoler **16** avec 61 % de rendement. Ce dernier est solubilisé dans le méthanol puis une solution de méthanolate de sodium (3,0 équivalents) dans le méthanol fraîchement préparée est ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante pendant trois heures. Après traitements usuels et purification, le produit **17** est obtenu avec 72 % de rendement. **17** est mis en solution dans un mélange dichlorométhane/pyridine (15:1, v/v) à 0 °C, et traité par du chlorure de tosylate (1,1 équivalent) pendant 10 heures à température ambiante pour former, après traitements, le

produit **18** avec 75 % de rendement. Finalement, celui-ci est traité par une solution de méthanolate de sodium (2,0 équivalents) dans le méthanol, fraîchement préparée, pendant six heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite traité et le brut réactionnel purifié pour isoler **19** avec 62 % de rendement.

II.4.z Proposer une structure pour **15** et préciser sa relation avec le composé **11**.

II.4.aa Proposer une structure pour le composé **16** ainsi qu'un mécanisme pour expliquer sa formation.

II.4.bb Donner la structure de **17**.

II.4.cc Proposer une structure pour **19**.

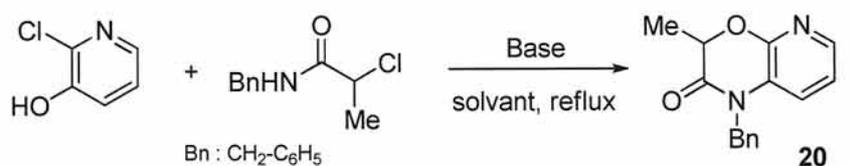
Finalement, les composés **14** et **19** sont mis en solution dans le *tert*-butanol en présence de 10 % d'éthérate diéthylique de trifluorure de bore (BF₃.OEt₂). Après quatre heures de chauffage à reflux et traitements usuels, le nébivolol, composé ayant un fort potentiel en tant qu'anti-hypertenseur, est isolé avec 20 % de rendement.

II.4.dd Donner la structure du nébivolol.

II.4.ee Préciser le rôle de l'éthérate diéthylique de trifluorure de bore et justifier l'emploi d'une quantité catalytique de ce réactif.

II.5 Réaction de SMILES

La fonctionnalisation du cycle aromatique peut être réalisée directement comme nous l'avons vu précédemment, mais la particularité des phénols et de ses dérivés électroniquement appauvris est de permettre une fonctionnalisation en *ipso* du groupe hydroxyle. Ce type de réaction est plus généralement connu sous le nom de réarrangement de SMILES. Ainsi, par exemple, une solution de 2-chloro-3-hydroxypyridine dans l'acétonitrile est traitée par du *N*-benzyl-2-chloropropanamide (1,0 équivalent) en présence de 2,0 équivalents de base. Le mélange est chauffé à reflux. Après les traitements usuels et purification, la pyridooxazinone **20**, dont les spectres de RMN ¹H et ¹³C sont fournis ci-après, est isolée. Différents solvants et bases ont été testés pour cette réaction et il s'avère que c'est en utilisant l'acétonitrile et le carbonate de césium que le produit est obtenu avec les meilleurs rendements (Figure 5).



Dans CH ₃ CN	rendement	Avec Cs ₂ CO ₃	rendement
Li ₂ CO ₃ , 7 j	traces	Toluène, 3 h	traces
Na ₂ CO ₃ , 7 j	40%	THF, 3 h	60%
K ₂ CO ₃ , 7 j	48%	DMF, 3 h	96%
Cs ₂ CO ₃ , 3 h	97%	CH ₃ CN, 3 h	97%

Figure 5

Données spectroscopiques relatives à **20** :

IR (KBr) : 3094, 3002, 2958, 1700 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7,89 (dd, *J* = 1,5 et 5,1 Hz, 1H) ; 7,36-7,21 (m, 5H) ; 7,14 (dd, *J* = 1,5 et 8,1 Hz, 1H) ; 6,89 (dd, *J* = 5,1 et 8,1 Hz, 1H) ; 5,12 (s, 2H) ; 5,00 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H) ; 1,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 166,0 ; 151,3 ; 141,7 ; 135,1 ; 128,9 ; 127,6 ; 126,4 ; 123,7 ; 122,9 ; 118,7 ; 73,8 ; 44,9 ; 17,0.

II.5.a À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR fournis pour ce composé ?

II.5.b Interpréter au mieux les différents signaux des spectres de RMN ¹H et ¹³C de ce composé.

II.5.c Proposer un mécanisme pour expliquer cette réaction.

II.5.d En rappelant les caractéristiques de l'acétonitrile (aucune donnée chiffrée n'est demandée), justifier le fait qu'un tel solvant soit optimal pour cette réaction.

II.5.e Proposer une explication quant à la nature de la base utilisée.

Partie B. Application synthétique.

L'oxydation de dérivés phénoliques comme point de départ pour la synthèse de composés naturels

Pour des raisons de toxicité et de protection de l'environnement, les réactions d'oxydation catalysées par les métaux tels que le plomb (IV), le thallium (IV) ou le mercure (II) ont été délaissées par l'industrie pharmaceutique et agro-alimentaire au profit, notamment, des réactifs iodés hypervalents possédant des propriétés oxydantes douces et extrêmement sélectives. Nous nous intéresserons dans cette partie à la synthèse racémique de la nisamycine mettant en jeu une réaction d'oxydation d'un dérivé phénolique.

III Étude autour de la synthèse de la (±)-nisamycine.

La (-)-nisamycine est un antibiotique découvert en 1993 par l'équipe de K. HAYASHI dans une souche bactérienne non pathogène du genre *Streptomyces*. Elle possède un cœur structural époxycyclohexénone substitué par deux chaînes polyinsaturées (Figure 6).

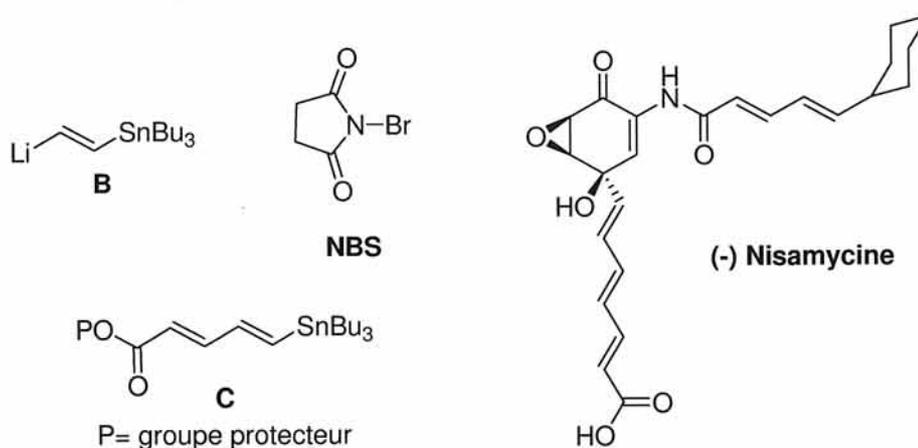


Figure 6

III.1

Une solution de 2,5-diméthoxyaniline et d'anhydride de *tert*-butyloxycarbonyle (1,2 équivalent) dans le THF (tétrahydrofurane) est chauffée à reflux pendant deux jours. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire de manière quantitative au composé **1** sous la forme d'une huile incolore.

III.1.a Déterminer, en justifiant les ordres de priorité, la configuration absolue des centres stéréogènes de la (-)-nisamycine. Préciser la signification du symbole (\pm).

III.1.b Préciser les deux intérêts majeurs liés à l'utilisation d'un système de « chauffage à reflux ». Faire un schéma annoté en précisant les différents éléments du montage.

III.1.c Donner la structure du composé **1** et proposer un mécanisme pour sa formation.

III.1.d Proposer une voie de synthèse de la 2,5-diméthoxyaniline à partir du 1,4-diméthoxybenzène.

III.2

Du diacétate d'iodobenzène ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$; 1,2 équivalent) est additionné lentement durant une heure à une solution de **1** dans le méthanol anhydre, préalablement placée sous agitation à 0 °C et sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est ensuite agité durant six heures à 0 °C avant d'être dilué avec un mélange de dichlorométhane et d'eau (2:1, v/v). Après neutralisation de la phase aqueuse par ajout d'hydrogénocarbonate de sodium, la phase organique est prélevée et lavée successivement avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, avant d'être séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation sous pression réduite du solvant, le brut réactionnel est purifié sur gel de silice pour conduire au composé **2**. Ce composé de formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ est obtenu sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 78 %. Le spectre infra-rouge du composé **2** présente une bande à 1672 cm^{-1} .

III.2.a Donner la valence et le nombre d'oxydation de l'iode dans le diacétate d'iodobenzène. Justifier la terminologie « réactif iodé hypervalent », et proposer une géométrie autour de cet atome.

III.2.b Donner la structure d'un réactif d'oxydation fréquemment utilisé en chimie organique qui possède un atome d'iode pentavalent.

III.2.c Proposer une méthode pour synthétiser le diacétate d'iodobenzène à partir de l'iodobenzène.

III.3

La synthèse du composé **2** met en jeu une réaction d'oxydation des composés aromatiques riches en électrons par un réactif iodé hypervalent. Le mécanisme s'inspire de celui décrit pour l'oxydation d'un phénol par le diacétate d'iodobenzène dans le méthanol.

III.3.a Proposer une structure pour l'intermédiaire formé entre le 4-méthoxyphénol et le diacétate d'iodobenzène, par analogie avec l'oxydation conventionnelle d'alcools par un réactif iodé hypervalent.

III.3.b Lorsque le 4-méthoxyphénol est mis en présence de diacétate d'iodobenzène, en solution dans le méthanol, le produit majoritaire obtenu a pour formule brute $C_8H_{10}O_3$. Donner la structure de ce composé et proposer un mécanisme où le méthanol joue le rôle de l'espèce nucléophile.

III.3.c Ce même produit est également obtenu par oxydation du *para*-diméthoxybenzène par le diacétate de iodobenzène dans le méthanol. Proposer un mécanisme pour son obtention.

III.3.d Au regard de la structure de la (-)-nisamycine, donner la structure du composé **2**.

III.3.e Quel sous-produit formé lors de cette réaction nécessite l'ajout d'hydrogénocarbonate de sodium ?

III.4

À une solution de **2** dans le THF et de peroxyde d'hydrogène aqueux à 29 % (30,0 équivalents), placée sous agitation à 0 °C, est additionnée goutte à goutte une solution aqueuse de carbonate de potassium à 0,8 mol.L⁻¹ (1,0 équivalent). Après agitation pendant six jours à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle. Après traitement et purification, le composé **3**, un solide blanc, est obtenu sous la forme de deux stéréo-isomères avec 49 % de rendement.

III.4.a Donner la structure des deux stéréo-isomères du composé **3** obtenus dans la réaction décrite ci-dessus, en précisant la relation de stéréochimie existant entre eux.

III.4.b Proposer un mécanisme pour leur formation.

III.4.c Proposer une stratégie qui permettrait de favoriser la synthèse d'un des deux stéréo-isomères.

III.4.d Justifier la régiosélectivité observée dans cette réaction.

III.5

À une solution de **3** et de tamis moléculaire activé de porosité 4 Å dans le dichlorométhane anhydre à 0 °C est additionnée, goutte-à-goutte et sous agitation, une

solution de l'éthérate diéthylique de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; 1,5 équivalent) dans le dichlorométhane. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice, l'énamine **4** est obtenue sous la forme d'un mélange de deux stéréo-isomères avec un rendement de 72 %. Les données concernant le spectre de RMN ^1H de l'énamine dans CDCl_3 (500 MHz) sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1.

RMN ^1H	3,24 (dd, $J = 2,0$ Hz et 4,0 Hz, 1H) ; 3,35 (s, 3H) ; 3,56 (s, 3H) ; 3,84 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H) ; 5,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H) ; 6,42 (s large, 2H).
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

III.5.a Justifier l'utilisation de tamis moléculaire.

III.5.b Donner la structure du composé **4** et attribuer les signaux de RMN ^1H du tableau 1.

III.5.c Proposer un mécanisme pour sa formation.

III.5.d Proposer une méthode usuelle pour effectuer ce type de transformation et justifier l'emploi de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans le protocole proposé ci-dessus.

III.6

Une solution de *tert*-butanolate de lithium à $1,0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (1,1 équivalent) dans le THF est additionnée goutte-à-goutte à une solution de **4** dans le THF anhydre, préalablement placée à 0°C sous atmosphère inerte et sous agitation. Après agitation pendant une heure à cette température, une solution de **A** (1,2 équivalent) dans le THF est ajoutée goutte-à-goutte sur une période d'une heure, puis le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant trois heures. Après traitement et purification du brut réactionnel, le composé **5** est obtenu sous la forme de deux stéréo-isomères avec un rendement de 73 %.

III.6.a Au regard de la structure de la nisamycine, proposer une structure pour le composé **A**.

III.6.b Donner la structure du composé **5**, en proposant un mécanisme pour sa formation.

III.7

Une solution de (2-(tributylstannyl)vinyl)lithium **B** dans l'hexane (1,1 équivalents ; Figure 6) est additionnée lentement grâce à une seringue à une solution refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de **5** dans le THF anhydre. Après agitation à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 70 minutes, traitement du milieu réactionnel et purification, le composé **6** est isolé sous la forme de deux stéréo-isomères de formule brute $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{NO}_5\text{Sn}$, avec un rendement de 52 %.

III.7.a Proposer une voie de synthèse du (2-(tributylstannyl)vinyl)lithium **B**.

III.7.b Donner la structure des stéréo-isomères **6**, en précisant la relation de stéréochimie existant entre eux. Le mélange des deux stéréo-isomères possède-t-il une activité optique ?

III.7.c Proposer un mécanisme pour la formation des différents stéréo-isomères, ainsi qu'un modèle permettant de justifier la stéréosélectivité observée.

III.8

À une solution à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le dichlorométhane du dérivé stannylé **6**, est additionné en une fois du *N*-bromosuccinimide solide (Figure 6 ; 1,0 équivalent). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure avant ajout d'une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium. Après traitement et purification du brut réactionnel, le composé **7** est obtenu sous la forme de deux stéréo-isomères, avec un rendement de 88 %.

III.8.a Donner la structure du composé **7** obtenu ainsi que l'équation de réaction correspondant à sa formation.

III.8.b Justifier l'utilisation d'une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium.

III.9

Une solution de **7** et de *para*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS ; 2,5 équivalents) dans un mélange acétone/eau (2:1, v/v) est chauffée à $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous agitation pendant quatre heures. Après concentration sous pression réduite, le brut réactionnel est directement purifié par chromatographie sur gel de silice pour fournir le composé **8**, sous la forme de deux stéréo-isomères, avec un rendement de 47 %.

III.9.a Donner la structure du composé **8** obtenu, en proposant un mécanisme pour son obtention.

III.9.b Le rendement modeste observé est lié à l'obtention d'un produit secondaire de formule brute $C_{10}H_{11}BrO_4$. Proposer une structure pour ce sous-produit.

III.10

Une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (DiBAL-H, 0,9 équivalent) dans l'hexane est additionnée à une solution de dichlorobis(triphénylphosphino)palladium ($PdCl_2(PPh_3)_2$, 0,45 équivalent) dans du THF anhydre dégazé, puis agitée à température ambiante durant 20 minutes. La moitié de cette suspension noire est alors additionnée à une solution dégazée du composé stannylé **C** (1,5 équivalent, Figure 6) et du composé **8** dans le DMF. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures, avant d'être traité et purifié sur gel de silice. Le composé **9** est ainsi obtenu, sous la forme de deux stéréo-isomères, avec un rendement de 70 % sous la forme d'une huile visqueuse.

III.10.a Citer à titre d'exemple un autre couplage pallado-catalysé permettant la formation de liaison C-C et en donner une équation de réaction.

III.10.b Donner le nombre d'électrons de valence et le nombre d'oxydation du palladium ($Z = 46$) dans $PdCl_2(PPh_3)_2$.

III.10.c Donner la structure de l'intermédiaire formé après réaction entre le DiBAL-H et $PdCl_2(PPh_3)_2$, ainsi que le nombre d'oxydation du palladium dans ce composé.

III.10.d Donner la structure du composé **9** formé, en proposant un mécanisme pour son obtention.

III.10.e Proposer un groupe protecteur P ainsi qu'un schéma synthétique pour la dernière étape permettant l'obtention de la (\pm)-nisamycine.

Fin du sujet