

SESSION 2011

AGRÉGATION
CONCOURS EXTERNE

Section : SCIENCES PHYSIQUES
Option B : 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 : Hormis l'en-tête détachable, 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.

Autour de la synthèse stéréosélective de l'ingénol

L'ingénol, chef de file des ingénanes, est un diterpène présent naturellement dans le latex des cactus du genre *Euphorbia*, qui possède notamment des propriétés pharmacologiques antitumorales intéressantes.

Dans une première partie, nous aborderons la chimie des dérivés éthyléniques, en particulier celle de l'isoprène et du styrène, deux matières premières essentielles dans la fabrication de polymères, avant de s'intéresser dans une seconde partie à la synthèse totale de l'ingénol.

I Les dérivés éthyléniques.

Nous explorerons en premier lieu quelques aspects de la réactivité des dérivés éthyléniques, en admettant que celle-ci est intrinsèquement liée aux orbitales moléculaires de symétrie π ainsi qu'aux électrons qui peuplent ces orbitales, avant d'étudier certaines réactions classiques de la chimie des dérivés éthyléniques.

1) Étude de la réactivité de deux dérivés éthyléniques : l'isoprène et le styrène.

L'isoprène.

Afin de déterminer les orbitales moléculaires décrivant le système π de la molécule d'isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène), le groupe méthyle est assimilé à un hétéroatome de paramètres $\alpha_{\text{Me}} = \alpha + 2\beta$ et $\beta_{\text{CMe}} = 0,7\beta$. Les énergies des orbitales moléculaires ainsi que les coefficients des différentes orbitales atomiques dans ces orbitales moléculaires ont été déterminés par la méthode de Hückel simple et sont donnés dans le tableau 1.

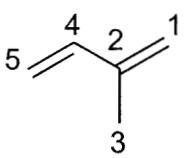
	Énergies	c_1	c_2	c_3	c_4	c_5
	$\alpha+2,35\beta$	0,18	0,43	0,85	0,22	0,09
	$\alpha+1,39\beta$	0,29	0,40	-0,46	0,60	0,43
	$\alpha+0,57\beta$	-0,65	-0,37	0,18	0,31	0,55
	$\alpha-0,64\beta$	0,56	-0,36	0,10	-0,40	0,62
	$\alpha-1,66\beta$	0,37	-0,62	0,12	0,58	-0,35

Tableau 1. Données pour l'isoprène.

I.1.a Nommer et donner la signification physique des paramètres α et β utilisés dans la méthode de Hückel.

I.1.b Justifier brièvement le fait que le groupe méthyle puisse être modélisé comme un hétéroatome selon la théorie de Hückel.

I.1.c Identifier les orbitales frontières de l'isoprène.

I.1.d L'isoprène est-il plus ou moins réactif que l'éthène vis-à-vis d'un électrophile? Justifier votre réponse.

I.1.e En pratique, citer un test qualitatif permettant de caractériser la présence d'alcène. Donner l'équation de réaction correspondant dans le cas du propène.

À une solution d'isoprène dans du chloroforme est additionné, goutte-à-goutte, sous atmosphère inerte, du dibrome (1,0 équivalent). Après évaporation sous pression réduite sans chauffage du solvant, le brut réactionnel est analysé. L'étude du brut réactionnel montre des produits différents si l'on effectue la réaction à $-25\text{ }^\circ\text{C}$ pendant cinq minutes, ou lorsque le mélange réactionnel est agité à $25\text{ }^\circ\text{C}$ pendant une heure.

I.1.f Préciser les précautions particulières à prendre lors de la manipulation d'une solution de dibrome.

I.1.g En considérant que la réaction est sous contrôle orbitalaire, écrire la structure du (des) intermédiaire(s) réactionnel(s) carbocationique(s) susceptible(s) de se former au cours de la première étape de cette réaction.

I.1.h Donner la structure des produits majoritairement formés à basse température et aux temps de réaction courts. Proposer un mécanisme réactionnel et préciser la relation d'isomérisation existant entre les différents composés créés.

I.1.i Commenter l'obtention majoritaire à une température plus élevée et/ou des temps de réaction plus longs, de deux autres produits dont vous donnerez la structure, en précisant leur relation d'isomérisie.

Le Styrène.

Les réactions d'addition de bromure d'hydrogène sur les alcènes dissymétriques et notamment sur le styrène (phényléthylène) s'effectuent de manière régiosélective.

I.1.j Proposer des conditions réactionnelles permettant d'obtenir le 1-bromo-1-phényléthane à partir de styrène, ainsi qu'un mécanisme réactionnel pour cette transformation. Justifier la régiosélectivité de la réaction.

I.1.k Proposer des conditions réactionnelles ainsi qu'un mécanisme réactionnel permettant d'obtenir le 1-bromo-2-phényléthane à partir de styrène. Justifier la régiosélectivité de la réaction.

Les réactions d'oxydation des alcènes sont des réactions importantes en chimie bio-organique, permettant d'accéder à des composés fonctionnalisés.

Une solution de styrène dans le dichlorométhane est placée à -78 °C sous atmosphère inerte. L'ozone, généré par un ozoniseur, est amené à barboter dans la solution jusqu'à apparition d'une couleur bleue persistante. L'excès d'ozone est alors éliminé en faisant barboter de l'argon dans le milieu réactionnel. Un premier produit très instable se forme, et se réarrange rapidement. De la triphénylphosphine (2,5 équivalents) est ensuite additionnée au mélange réactionnel. Après agitation pendant 20 minutes, la solution est laissée revenir à température ambiante. Après évaporation du solvant réactionnel et purification, le produit final est obtenu avec un rendement quantitatif, sous la forme d'une huile à odeur d'amande amère.

I.1.l Décrire la molécule d'ozone dans le formalisme de Lewis.

I.1.m Donner la structure du composé formé avant l'ajout de triphénylphosphine. Proposer un mécanisme pour expliquer sa formation. Préciser les précautions opératoires particulières à prendre lors de la manipulation des intermédiaires réactionnels formés avant addition de la triphénylphosphine.

I.1.n Donner la structure du produit odorant synthétisé. Préciser le rôle de la triphénylphosphine en proposant un mécanisme de réaction. Donner une alternative à l'utilisation de triphénylphosphine.

I.1.o La réaction d'ozonolyse du styrène s'accompagne de la formation d'un sous-produit. Donner sa structure et préciser sous quelle forme physique il existe à température ambiante et à pression atmosphérique. Ce composé est stable seulement en milieu aqueux. Proposer une structure pour les formes stables dans l'eau en précisant le mécanisme de leur formation. Préciser la ou les formes observées en milieu non aqueux.

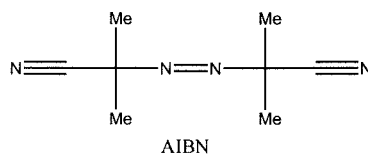
2) La polymérisation des alcènes.

Les alcènes ont un poids économique important de par leur implication dans la synthèse de polymères. En effet, un grand nombre de matériaux plastiques utilisés dans la vie courante sont issus de la polymérisation de dérivés éthyléniques. Les mécanismes mis en jeu impliquent des réactions d'addition de type ionique, radicalaire ou organométallique. La diversité des méthodes utilisées permet d'obtenir des matériaux variés, le choix de l'amorceur étant déterminant quant à la qualité et aux propriétés du polymère obtenu.

I.2.a Donner la définition générale d'un polymère.

I.2.b Citer deux polymères utilisés dans la vie courante.

Avec plus d'un million et demi de tonnes par an, le polystyrène constitue l'un des plus importants tonnages de polymère synthétiques. Un des modes de préparation requiert l'utilisation d'un initiateur. La polymérisation est réalisée de la manière suivante. Un mélange de styrène et d'azobisisobutyronitrile (AIBN, $1,2 \cdot 10^{-3}$ équivalent) est chauffé à $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 minutes. Après refroidissement à température ambiante, le polymère formé est lavé avec du toluène, puis le milieu réactionnel est versé très doucement dans une solution d'éthanol sous agitation vigoureuse. Après filtration, le polystyrène est obtenu sous la forme d'une poudre blanche.



I.2.c Donner les étapes d'amorçage et de croissance de la chaîne polymérique. Indiquer l'unité de répétition ou motif. Justifier la régiosélectivité de la réaction de polymérisation.

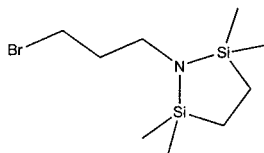
I.2.d L'analyse élémentaire d'un échantillon de polystyrène indique une teneur massique en azote égale à 0,08%. Déterminer la masse molaire moyenne en

nombre de ce polymère, en faisant l'hypothèse que les réactions de terminaison ont lieu uniquement par couplage.

I.2.e Préciser le rôle du toluène et de l'éthanol dans le traitement expérimental.

I.2.f Commenter la stéréorégularité du polystyrène ainsi obtenu. Présente-t-il des propriétés mécaniques intéressantes ? Justifier votre réponse.

L'isoprène peut être polymérisé en utilisant le *n*-butyllithium comme amorceur. Dans un ballon sous atmosphère inerte contenant du THF anhydre est additionnée, à -78 °C, une solution de *n*-butyllithium à 1,6 mol.L⁻¹ dans l'hexane (0,06 équivalent). Sous agitation, est additionné rapidement l'isoprène, préalablement distillé sur hydrure de calcium. La solution initialement jaune se colore en orange intense. Après agitation à 0 °C pendant dix minutes, le milieu réactionnel est à nouveau refroidi à -78 °C pour effectuer l'addition du 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tétraméthyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane (0,08 mmole). La solution se décolore rapidement, un produit intermédiaire est formé, puis le milieu réactionnel est laissé à température ambiante sous agitation pendant quatre heures. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 1,0 mol.L⁻¹ est ensuite ajoutée, puis le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante. Après traitement et purification, le polymère est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre.



1-(3-Bromopropyl)-2,2,5,5-tétraméthyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane

I.2.g Proposer un mécanisme pour la réaction d'amorçage entre le *n*-butyllithium et l'isoprène. De quel type de mécanisme de polymérisation s'agit-il ? Est-ce une polymérisation vivante ? Justifier.

I.2.h Proposer un mécanisme pour la réaction de propagation et commenter l'existence de plusieurs unités de répétition possibles. Ce polymère présente-t-il des propriétés mécaniques intéressantes ? Justifier.

I.2.i Expliquer pourquoi la solution se colore en orange et pourquoi l'ajout de 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tétraméthyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane entraîne une décoloration de celle-ci. Donner la structure du produit intermédiaire formé avant l'ajout de la solution d'acide chlorhydrique.

I.2.j L'utilisation de 1-(3-bromopropyl)-2,2,5,5-tétraméthyl-1-aza-2,5-

disilacyclopentane permet d'obtenir des polymères fonctionnalisés. Donner la structure du polymère final après ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et proposer un mécanisme réactionnel pour cette dernière étape.

La polymérisation de l'isoprène peut également être réalisée en utilisant un catalyseur titane/aluminium développé par Ziegler et Natta (Prix Nobel de chimie 1963). Elle conduit au (*Z*)-polyisoprène dont la structure est identique à celle du caoutchouc naturel. Le (*E*)-polyisoprène, appelé gutta-percha, ne possède pas de propriétés élastiques. Il intervient dans la fabrication des balles de golf ou du chewing-gum.

Un mélange équimolaire de tri-isobutylaluminium et de tétrachlorure de titane est agité dans le 1,4-dioxane à température ambiante pendant 48 heures. Après filtration et séchage du solide formé, celui-ci est additionné précautionneusement à l'isoprène contenu dans un réacteur scellé sous atmosphère inerte. Après 80 minutes d'agitation à 10 °C, du propan-2-ol est ajouté. Le polymère formé est ensuite évaporé et séché sous vide.

I.2.k Donner la configuration électronique du titane ($Z = 22$) dans son état fondamental. En déduire le nombre d'électrons de valence de ce métal.

I.2.l Donner l'équation de réaction entre le tri-isobutylaluminium et le tétrachlorure de titane qui conduit à l'espèce réactive.

I.2.m Proposer un mécanisme général du procédé catalytique permettant la synthèse du caoutchouc à partir de l'isoprène.

I.2.n Quel est l'état physique du polymère obtenu par la catalyse Ziegler-Natta ? Justifier le fait que le polymère obtenu par la catalyse Ziegler-Natta ait des propriétés d'élasticité différentes de la gutta-percha.

II Vers la synthèse de l'ingénol. Synthèse du composé B.

L'ingénol représenté sur la figure 1 est un composé tétracyclique polyoxygéné ayant la particularité de renfermer un système bicyclique ponté [4.4.1] de configuration *trans* ainsi que trois fonctions hydroxyles de configuration *cis*. Il a représenté un véritable défi pour les chimistes organiciens. John L. Wood et son équipe ont proposé récemment la première synthèse asymétrique du (+)-ingénol que nous avons choisie d'étudier ici.

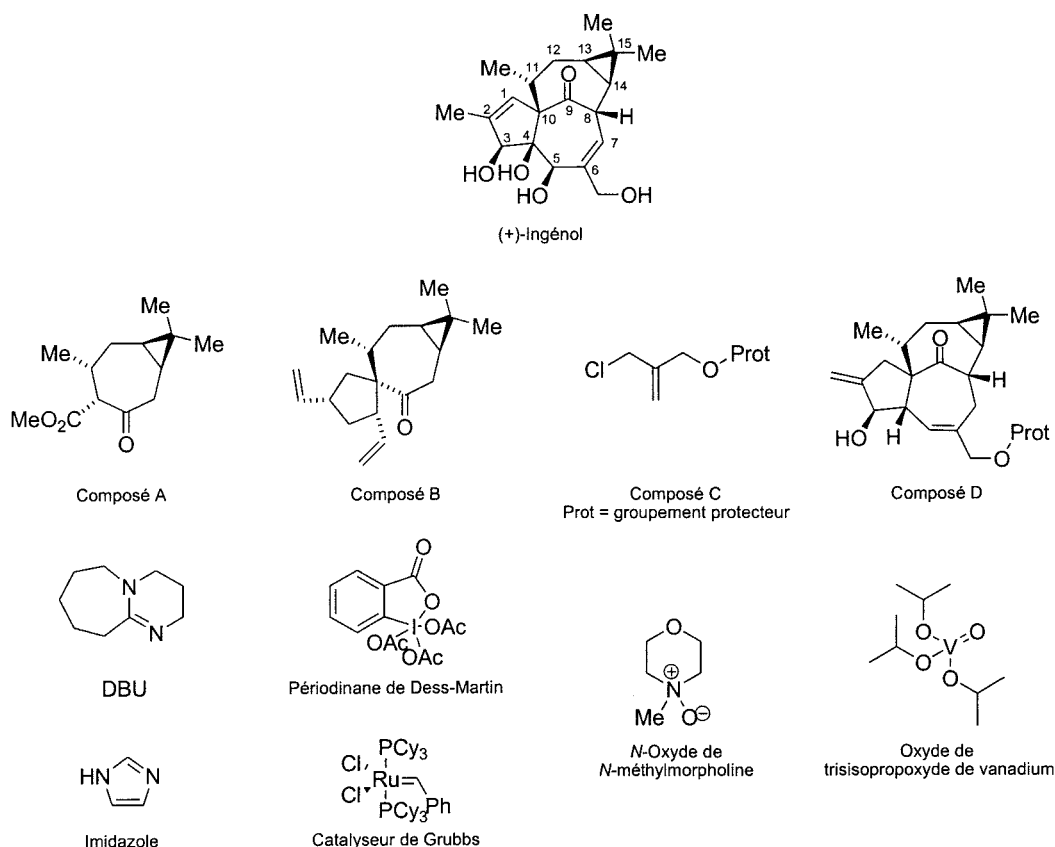


Figure 1.

1) Préparation du précurseur 3.

Le composé A, solubilisé dans le toluène en présence d'éthylène glycol (5,0 équivalents) et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (0,1 équivalent), est porté à reflux pendant 12 heures en utilisant un appareil de type Dean-Stark. Après traitement de la réaction, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice pour conduire au composé 1 avec un rendement de 90%. À une solution de ce composé dans l'éther anhydre est additionné du tétrahydroaluminate de lithium (2,0 équivalents). Le milieu réactionnel est agité sous atmosphère inerte, à température ambiante pendant deux heures. Après divers traitements le composé 2 est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 95% et engagé sans purification dans l'étape suivante. À une solution du composé 2 dans l'acétone est additionnée une solution d'acide chlorhydrique à 1,0 mol.L⁻¹ (1,0 équivalent). Après agitation du milieu réactionnel à température ambiante pendant 30 minutes, traitement et purification, le composé 3 est obtenu avec un rendement de 95% sous la forme d'une huile

incolore. Son spectre infra-rouge présente notamment une bande large d'absorption à 3430 cm^{-1} ainsi qu'une bande d'absorption intense à 1698 cm^{-1} .

II.1.a Donner la définition d'un terpène.

II.1.b Donner la structure du composé **1**, le nom de la nouvelle fonction formée et l'équation de réaction modélisant la transformation de **A** en **1**.

II.1.c Donner la structure du composé **2**. Pourquoi une réduction totale est-elle observée? Justifier votre réponse.

II.1.d Proposer une méthode de synthèse du tétrahydroaluminat de lithium. Justifier les conditions anhydres mises en jeu dans la synthèse de **2**.

II.1.e Donner la structure du composé **3** et proposer un mécanisme pour sa formation.

II.1.f À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour le composé **3** ?

2) Préparation du précurseur **5**.

À une solution du composé **3** dans la pyridine est additionné, sous atmosphère inerte, de l'anhydride acétique (5,0 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel à température ambiante pendant une demi-heure, traitement et purification sur colonne de gel de silice, le composé **4** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 96%. Ce composé, solubilisé dans le toluène, est ensuite mis en réaction avec un excès de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène, 3,0 équivalents, figure 1). Après agitation du milieu réactionnel à reflux pendant dix heures, traitement et purification, le composé **5** est isolé sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 88%. Le spectre RMN ^1H du produit **5** dans C_6D_6 (500 MHz) présente entre 0,57 et 2,69 plusieurs massifs intégrant au total pour 16 protons. Les signaux dont le déplacement chimique est supérieur à 3,0 ppm sont décrits dans le tableau 2 ci-dessous. Des données partielles concernant le spectre RMN ^{13}C dans C_6D_6 (125,8 MHz) sont également fournies dans le tableau 2.

RMN ^1H	6,07 (dd, $J = 2,0$ Hz et 0,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, $J = 2,0$ Hz et 1,0 Hz, 1H).
RMN ^{13}C	201,8; 155,0; 118,3; 29,0; 15,3.

Tableau 2.

II.2.a Donner la structure du composé **4** et proposer un mécanisme pour sa formation.

II.2.b Donner la structure du composé **5** et proposer un mécanisme pour sa formation.

II.2.c Attribuer les signaux de RMN ^1H du tableau 2 en précisant la multiplicité des signaux observés. Commenter l'ordre de grandeur des constantes de couplage observées.

II.2.d Attribuer les signaux de RMN ^{13}C du tableau 2.

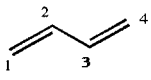
3) Préparation du composé **B**.

À une solution de composé **5** dans le toluène sous atmosphère inerte, refroidie à -78°C , sont additionnés l'adduit étherate diéthylique de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 2,0 équivalents) ainsi que du cyclopentadiène fraîchement distillé (10,0 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel pendant une heure, et traitements, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange d'éluants hexane:diéthyléther 150:1. Quatre stéréoisomères **6a**, **6b**, **6c** et **6d** de formule brute identique $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$ sont isolés l'un après l'autre dans un rapport 26:65:6:3. Le composé **6b** majoritairement obtenu avec un rendement de 60% est alors mis en solution dans du dichlorométhane en présence de catalyseur de Grubbs (0,05 équivalent). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante en présence d'éthylène gazeux pendant 12 heures. Après traitement du milieu réactionnel et purification, le composé **B** est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 98%.

II.3.a Pourquoi le cyclopentadiène doit-il être fraîchement distillé ? Pourquoi travaille-t-on à basse température ? Donner la structure des composés **6a** et **6b**.

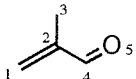
II.3.b Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation de **5** en **6b**. Modéliser en perspective l'approche des réactifs permettant de justifier, sans les nommer, l'obtention des stéréo-isomères **6a** et **6b**.

II.3.c Le cyclopentadiène est modélisé par le butadiène et le composé **5** par le 2-méthylpropénal. Les coefficients des différentes orbitales atomiques dans les orbitales moléculaires π ainsi que les énergies associées déterminés par la théorie de Hückel simple pour le butadiène et le 2-méthylpropénal sont donnés dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous. Justifier l'approche des réactifs du **II.3.b** en admettant que les effets orbitaux sont déterminants dans cette réaction. Détailler le raisonnement.



Énergies	$\alpha+1,62\beta$	$\alpha+0,62\beta$	$\alpha-0,62\beta$	$\alpha-1,62\beta$
c_1	0,37	-0,60	0,60	0,37
c_2	0,60	-0,37	-0,37	-0,60
c_3	0,60	0,37	-0,37	0,60
c_4	0,37	0,60	0,60	-0,37

Tableau 3. Données pour le butadiène.



Énergies	$\alpha+2,37\beta$	$\alpha+1,72\beta$	$\alpha+0,86\beta$	$\alpha-0,36\beta$	$\alpha-1,60\beta$
c_1	0,18	0,10	-0,62	-0,63	0,42
c_2	0,43	0,18	-0,53	0,22	-0,67
c_3	0,82	-0,44	0,33	-0,07	0,13
c_4	0,26	0,51	-0,07	0,60	0,56
c_5	0,19	0,71	0,47	-0,44	-0,21

Tableau 4. Données pour le 2-méthylpropénal.

II.3.d Donner finalement la structure du composé **6b** en justifiant votre réponse.

II.3.e Préciser le(s) rôle(s) de la catalyse par l'adduit étherate diéthylique de trifluorure de bore.

II.3.f Donner l'équation de réaction de la transformation de l'intermédiaire **6b** en composé **B**, ainsi que le nom de cette réaction. Préciser quelle est la force motrice de cette réaction.

III Synthèse du composé D.

1) Préparation du précurseur 11.

À une solution du composé **B** dans un mélange THF:H₂O 4:1 sont additionnés une solution à 2,5% de tétraoxyde d'osmium (0,03 équivalent) dans le 2-méthylpropan-2-ol ainsi que du *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (1,1 équivalent). Après traitement, le composé **7** ainsi obtenu, dont le spectre infra-rouge présente une bande large à 3330 cm⁻¹, est engagé sans purification dans l'étape suivante. À une solution du composé **7** dans un mélange MeOH/THF (4:1) est additionnée une solution aqueuse à 0,5 mol.L⁻¹ de méta-periodate de sodium (NaIO₄). Après traitement, le composé **8**, dont le spectre infra-rouge ne présente plus la bande large à 3330 cm⁻¹, est obtenu sans purification supplémentaire. À une solution dans le toluène

du composé **8** sont additionnés de l'éthylène glycol (1,0 équivalent) ainsi qu'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (0,1 équivalent). Le milieu réactionnel est alors porté à reflux pendant quatre heures en utilisant un appareil Dean-Stark. Après traitement de la réaction, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice pour conduire au composé **9** de formule brute $C_{20}H_{30}O_3$, avec un rendement global sur les trois étapes de 73%. Le spectre infra-rouge du composé **9** présente notamment une bande d'absorption intense à 1696 cm^{-1} .

III.1.a Donner la structure du composé **7**.

III.1.b Quel est le degré d'oxydation de l'osmium dans le tétraoxyde d'osmium ($Z(\text{Os}) = 76$) ? Quel sous-produit de l'osmium forme-t-on sans ajout de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine ? Préciser le rôle de cet additif.

III.1.c Donner la structure du composé **8** et proposer un mécanisme pour sa formation.

III.1.d Donner la structure du composé **9** et justifier la chimiosélectivité observée.

À une solution d'hydruure de potassium (2,0 équivalents) dans le THF anhydre portée à reflux sous atmosphère inerte est additionnée précautionneusement une solution du composé **9** et du composé **C** (1,6 équivalent, figure 1) préalablement solubilisés dans le THF. Le composé **C** possède un groupement protecteur nommé "Prot", qui sera clivé dans la dernière étape de synthèse de l'ingénol. Après agitation sous reflux une nuit, traitement et purification, le diène **10** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréo-isomère avec un rendement de 98%. À une solution du composé **10** dans le toluène sous atmosphère inerte, est additionnée une quantité catalytique de catalyseur de Grubbs (0,05 équivalent, figure 1). Après agitation du milieu réactionnel sous reflux pendant 30 heures, le milieu réactionnel est refroidi, puis purifié directement sur colonne de gel de silice pour conduire au composé **11** sous la forme d'une huile verte, avec un rendement de 76%. Le spectre infra-rouge de ce composé présente entre autre plusieurs bandes intenses à 1720 , 1612 , et 1248 cm^{-1} .

III.1.e Donner la structure du composé **10** et proposer un mécanisme pour sa formation.

III.1.f Préciser la configuration absolue du nouveau carbone asymétrique créé et justifier brièvement la stéréochimie de la réaction.

III.1.g Donner la structure du composé **11**, commenter la bande d'absorption observée à 1612 cm^{-1} .

III.1.h En réalité, le complexe de ruthénium introduit dans la solution est un précurseur du catalyseur, encore appelé pré-catalyseur. Donner la structure du catalyseur. Proposer un mécanisme pour expliquer la formation du catalyseur. Quel est le sous-produit formé au cours de cette réaction ?

III.1.i Proposer un mécanisme pour expliquer l'obtention du produit **11**.

III.1.j Quel est le sous-produit formé au cours de la réaction ? Cette réaction est-elle renversable dans les conditions opératoires précisées ci-dessus ?

2) Préparation du composé **D**.

Le composé **11** est solubilisé dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ et porté à reflux sous agitation pendant trois heures. Après traitement, l'intermédiaire huileux **12** dont le spectre infra-rouge présente une bande d'absorption intense à 1760 cm^{-1} , est engagé sans purification dans l'étape suivante. À une solution du composé **12** dans l'éthanol est additionné à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ du tétrahydroborate de sodium (0,3 équivalent). Après 15 minutes d'agitation, traitement du milieu réactionnel et purification, le composé **13**, de formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3$ -Prot et dont le spectre infra-rouge possède une bande large d'absorption à 3320 cm^{-1} ainsi qu'une bande intense à 1612 cm^{-1} , est obtenu avec un rendement global de 77%, pour ces deux dernières étapes. Ce composé est mis en solution dans le THF anhydre en présence de triphénylphosphine (1,3 équivalent), de diiode (1,2 équivalent) et d'imidazole (1,2 équivalent). Après traitement, l'intermédiaire **14** dont le spectre infra-rouge ne présente plus de bande infra-rouge large à 3320 cm^{-1} , est engagé sans purification dans l'étape suivante. À une solution de *tert*-butanolate de potassium (4,5 équivalents) dans le DMSO anhydre est additionné, sous atmosphère inerte, le composé **14** solubilisé dans le THF anhydre. Après agitation du milieu réactionnel à température ambiante pendant une nuit, traitement et purification, le composé **15** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement global sur deux étapes de 94%.

À une solution du composé **15** dans le dichlorométhane, sous agitation vigoureuse, sont additionnés du dioxyde de sélénium (0,2 équivalent, sélénium $Z = 34$) ainsi qu'une quantité catalytique d'acide acétique. Après agitation à température ambiante pendant dix minutes, le milieu réactionnel est refroidi à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ avant l'addition d'une solution dans le décane d'hydroperoxyde de *tert*-butyle à $5,5 \text{ mol.L}^{-1}$ (2,5 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel pendant deux heures à température ambiante, traitement et purification, le composé **D**, dont le spectre infra-rouge présente une bande d'absorption large à 2934 cm^{-1} , est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 49%.

III.2.a Donner la structure du composé **12**.

III.2.b Donner la structure du composé **13** obtenu avec une chimiosélectivité totale. À quelles vibrations de valence correspondent les signaux IR observés pour ce composé ?

III.2.c Donner la structure du composé **14** et proposer un mécanisme pour sa formation.

III.2.d Donner la structure du composé **15** et proposer un mécanisme pour sa formation.

III.2.e Donner la structure de Lewis du dioxyde de sélénium. Proposer un mécanisme simplifié pour la réaction d'oxydation allylique en ne faisant intervenir que le composé **15** et le dioxyde de sélénium.

III.2.f À quelle vibration de valence correspond le signal IR observé pour le composé **D** ? Proposer une explication quant à la valeur observée.

IV Synthèse de l'ingénol.

1) Préparation du composé E.

À une solution du composé **D** dans du dichlorométhane refroidie à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ est additionné du périodine de Dess-Martin (1,25 équivalent, figure 1). Après agitation à $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 90 minutes, traitement et purification, le composé **16** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 74%. La double liaison exocyclique est alors isomérisée en mettant le composé **16** en présence d'une quantité catalytique de trichlorure de rhodium hydraté ($\text{RhCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3$, 0,3 équivalent) en solution dans l'éthanol à reflux pendant 35 minutes. Après traitement et purification le composé **17** est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 74%. Une solution de chlorure de triméthylsilane (1,2 équivalent) de composé **17** et de triéthylamine (2,4 équivalents) dans le diméthylformamide est ensuite agitée à reflux pendant une nuit. Après traitement et purification par distillation, le diène conjugué **18** est obtenu et un rendement de 61%. À une solution de ce dernier dans le dichlorométhane est additionné par portion de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (1,1 équivalent). Après agitation du milieu réactionnel pendant 30 minutes, filtration rapide sur Célite[®], une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à $1,5\text{ mol.L}^{-1}$ est additionnée. Après agitation pendant 15 minutes à température ambiante, la phase organique est récupérée. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les différentes phases organiques sont ensuite regroupées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et le solvant est

éaporé. Après purification le composé **19**, de formule brute $C_{20}H_{25}O_4$ -Prot et dont le spectre infra-rouge présente une bande infra-rouge large à 3430 cm^{-1} , est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 94%. Cette dernière réaction est totalement stéréosélective, le seul carbone asymétrique nouvellement créé étant de configuration *R*.

IV.1.a Donner la structure du composé **16** et proposer un mécanisme pour sa formation.

IV.1.b Donner la structure du composé **17**. Proposer une méthode analytique permettant de différencier le composé **17** du composé **16**. Justifier votre réponse.

IV.1.c Donner la structure du composé **18** et proposer un mécanisme pour sa formation, en tenant compte de la régiosélectivité de la réaction observée.

IV.1.d Donner la structure du composé intermédiaire formé lors de l'ajout d'acide *méta*-chloroperbenzoïque en présence du composé **18**, et proposer un mécanisme pour sa formation.

IV.1.e Donner la structure du composé **19** et proposer un mécanisme pour sa formation.

2) Obtention de l'ingénol.

À une solution du composé **19** dans du toluène refroidie à 10 °C est additionnée une quantité catalytique d'oxyde de trisisopropoxyde de vanadium (0,09 équivalent, figure 1), puis un excès d'hydroperoxyde de *tert*-butyle (6,0 équivalents). Après agitation à température ambiante pendant dix heures, le milieu réactionnel est directement purifié sur colonne de gel de silice, pour fournir le composé **20** sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 73%. Ce composé est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane en présence d'imidazole (2,4 équivalents) et de chlorure de triméthylsilyle (1,4 équivalent). Après huit heures d'agitation à température ambiante, traitement de la réaction et purification, le composé **21**, ne possédant plus de bande infra-rouge large à 3430 cm^{-1} , est obtenu sous la forme d'une huile incolore avec 35% de rendement. Ce dernier est alors solubilisé dans du méthanol à 0 °C , avant ajout précautionneux de tétrahydroborate de sodium (2,0 équivalents). Après agitation du milieu réactionnel pendant une heure à température ambiante, et traitement, le brut réactionnel est solubilisé sans purification supplémentaire dans du THF, et agité en présence d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à $1,0\text{ mol.L}^{-1}$ (50,0 équivalents) à température ambiante pendant trois heures. Après traitement, le composé **22a** est obtenu accompagné d'un diastéréoisomère minoritaire **22b**, dans un rapport 80:20. Une régiosélectivité totale et particulière de la réaction mettant en jeu uniquement les fonctionnalités réactives du cycle le

moins tendu est encore observée ici. Une purification par chromatographie sur gel de silice permet l'isolement du composé désiré **22a**, dont le spectre infra-rouge présente une nouvelle bande d'absorption large à 3430 cm^{-1} , avec un rendement de 86%. À une solution refroidie à 0 °C du composé **22a** dans le THF est additionnée goutte à goutte, sous atmosphère inerte, une solution de diisopropylamidure de lithium (LDA; 3,1 équivalents) dans le THF. Après agitation à reflux pendant deux heures, traitement et purification, le composé **23** est obtenu avec un rendement de 61%. Une ultime étape de déprotection des groupements protecteurs présents permet l'obtention de l'ingénol avec un rendement de 86% après traitement et purification.

IV.2.a Donner la structure du composé **20** sans préciser la configuration des carbones asymétriques formés, ainsi que l'équation de réaction de la transformation du composé **19** en **20**.

IV.2.b Donner la structure du composé **21**.

IV.2.c Donner la structure des composés **22a** et **22b**.

IV.2.d Donner la structure du composé **23** ainsi que l'équation de réaction de la transformation du composé **22a** en **23**.

IV.2.e Proposer un mécanisme général de réactivité des oxydes de cyclohexène, en présence d'une solution de LDA. En représentant un modèle de l'état de transition, justifier la sélectivité de la réaction.