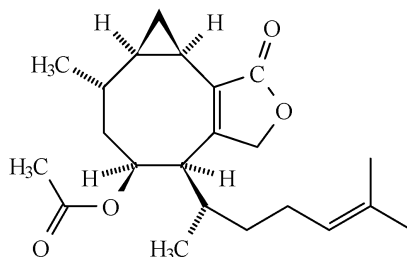


Problème 1 : synthèse de l'acétoxycrénulide

1. Chiral car non superposable à son image spéculaire :



(-)-acétoxycrénulide

Composé dextrogyre, dont les molécules dévient le plan de polarisation d'une radiation électromagnétique vers la droite (à longueur d'onde, température et solvant donnés)

2. Il y a 4 atomes de carbone asymétriques à configurations géométriques indépendantes et deux atomes de carbone asymétriques dont les configurations sont liées (inclus dans le cycle cyclopropanique). Donc il y a 32 ($2^4 \cdot 2$) structures tridimensionnelles possibles et, par conséquent, 31 stéréo-isomères de configuration pour le (+)-acétoxycrénulide.
3. Le principe repose sur la transformation plus ou moins temporaire de la relation d'énantiomérisation en une relation de diastéréoisomérisation. Pour cela, les deux énantiomères doivent interagir avec un agent chiral énantiomériquement pur (de préférence), dans des conditions non racémisantes. Peuvent être envisagées :

Une chromatographie sur colonne chirale (CPG, HPLC)

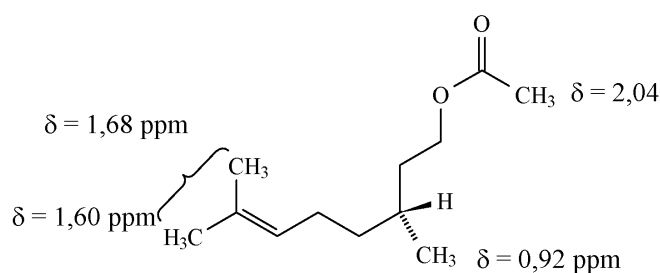
Le dosage par RMN en présence d'un agent chiral (sel d'euprium chiral, voir pb 3)

La transformation en esters diastéréoisomères (avec un chlorure d'acyle chiral – esters de Mosher) et l'analyse chromatographique sur colonne achirale

La mesure du pouvoir rotatoire (mais pureté optique et pureté énantiomérique peuvent différer...)

4. Le composé est un ester (bande de vibration d'élongation de la liaison C=O)

5.



Un ester se forme par réaction d'un alcool avec un anhydride d'acide. Il s'agit donc d'un ester méthylique.

Les groupes méthyle donnent des singulets (protons isolés, à plus de trois liaisons des autres protons) ou un doublet (0,92 ppm) par couplage de type 3J avec le proton porté par l'atome de carbone.

6. Il y a successivement (et schématiquement...) addition nucléophile sur l'atome de carbone électrophile de l'anhydride, avec formation d'un intermédiaire tétraédrique instable thermodynamiquement, départ d'un groupe acétate et réaction acide base.

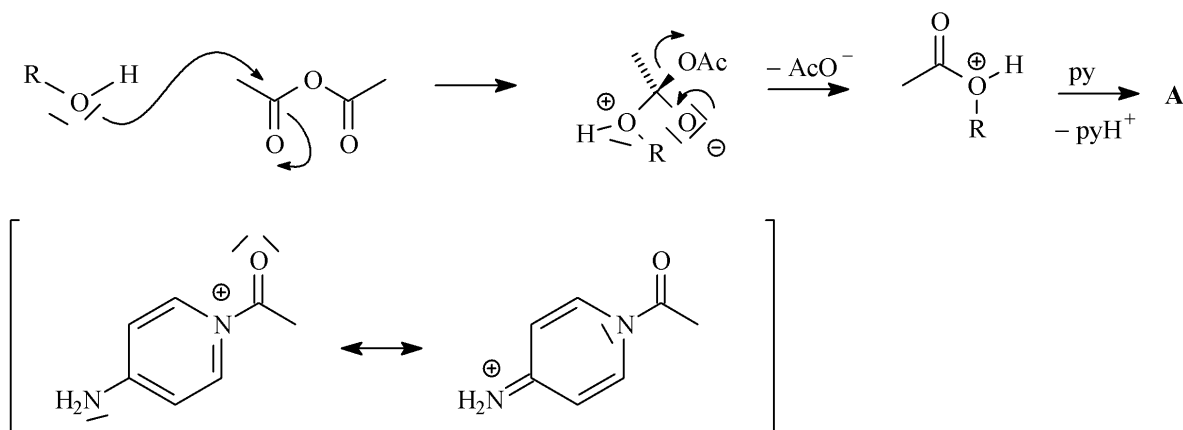
NOM

La pyridine joue le rôle de base dans la dernière étape.

Mais elle joue aussi (vraisemblablement) un rôle d'activateur nucléophile de l'anhydride par formation d'un ion acylpyridinium plus électrophile que l'anhydride.

NB : en fait ce rôle est joué par la DMAP utilisée en quantité catalytique et recyclée par l'intermédiaire de la pyridine : l'acylpyridinium issu de la DMAP est plus stable (délocalisation sur le groupe amino de la charge positive) et le groupe partant est meilleur car légèrement moins basique)

RQ : ces deux points n'étaient pas demandés...

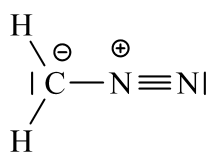
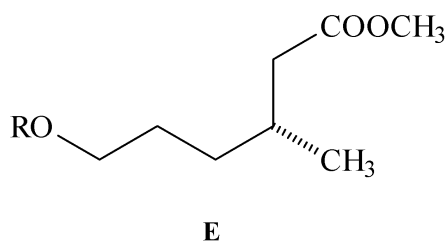
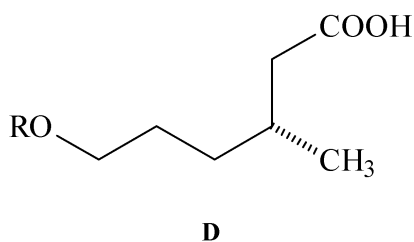


ion acylpyridinium issu de la DMAP

7. Le lavage à l'acide chlorhydrique permet d'éliminer la pyridine présente dans la phase organique : elle se protone et passe en solution aqueuse sous forme d'ion pyridinium, bien solvato par liaisons hydrogène et interactions charge-dipôle.

Le lavage avec la solution d'hydrogénocarbonate permet d'éliminer de la phase organique toutes les espèces acides moléculaires solubles qui auraient pu se former (AcOH, HCl)

8. **D** est un acide carboxylique : bande de vibration d'élongation de la liaison O-H, large, caractéristique, associée à la présence de la bande de vibration d'élongation de la liaison C=O. Par ailleurs, **D** est soluble en milieu basique aqueux (sous forme d'ion carboxylate solvato par l'eau).
9. Compte tenu de la disparition de la bande O-H et de la position de la bande C=O, **E** est un ester.

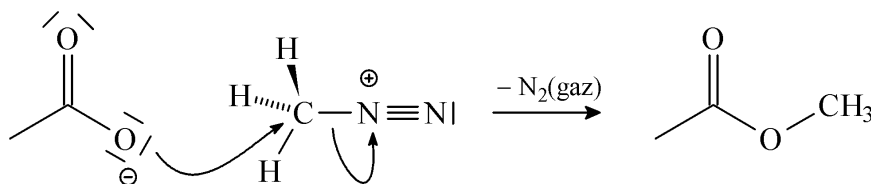


10.

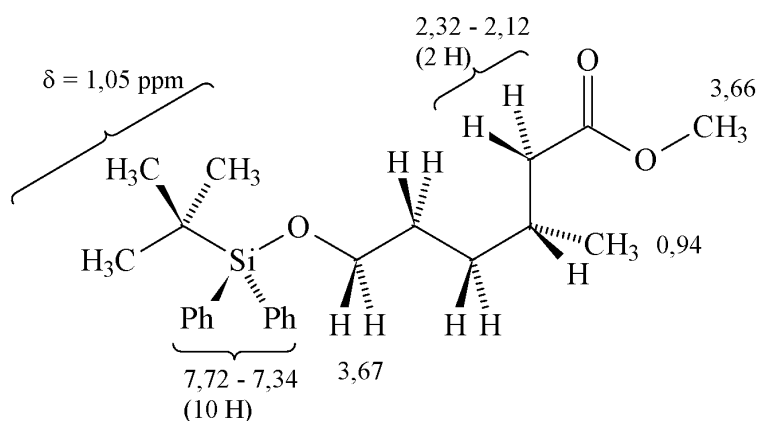
11. $\text{RCOOH} + \text{H}_2\text{C}^- - \text{N}_2^+ \rightleftharpoons \text{RCOO}^- + \text{H}_3\text{C} - \text{N}_2^+$

NOM

12. La suite est une simple substitution nucléophile bimoléculaire : l'atome de carbone est dégagé, le groupe partant est excellent (diazote). Le gaz dégagé est bien entendu N_2 .



13. Pas de sous-produit, pas de chauffage en milieu acide, par de nécessité de passer par l'intermédiaire d'un chlorure d'acyle.



14.

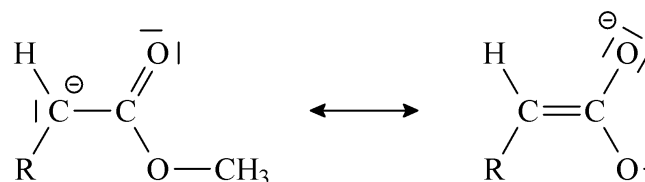
Les signaux non attribués concernent les protons de la chaîne aliphatique, dont les déplacements chimiques sont trop proches pour être attribués avec certitude (systèmes fortement couplés, donc allure des massifs imprévisible)

La présence de l'atome de carbone asymétrique rend chimiquement différents les deux protons portés par l'atome de carbone en α du groupe méthoxycarbonyle. Ils sont diastéréotopiques et, par conséquent, dans des environnements électroniques distincts. Ils ont des déplacements chimiques a priori différents et sont couplés entre eux (forte constante de couplage $^2J = 14,5$ Hz), et couplés différemment au proton sur l'atome en β (courbe de Karplus).

15. Réaction acide base entre la diisopropylamine et le butyllithium, avec formation de butane.

Le diisopropylamidure est une espèce fortement basique, encombrée donc peu nucléophile, et soluble dans les solvants organiques usuels (au contraire de l'amidure de sodium, qui n'est soluble pratiquement que dans l'ammoniac liquide)

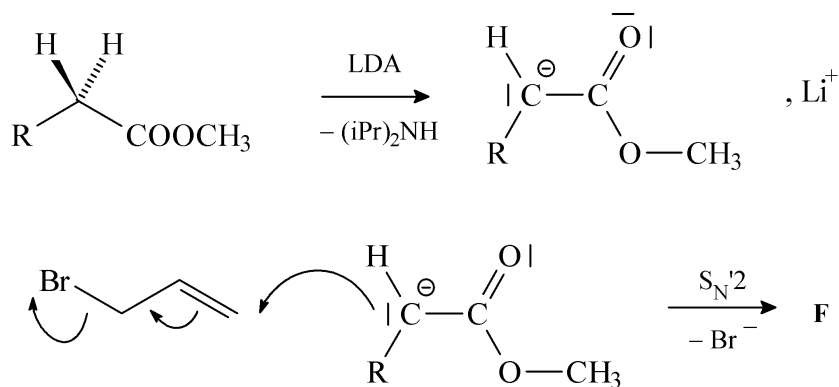
16. La base conjuguée est plane, à électrons délocalisés (la charge négative est partiellement portée par un atome d'oxygène, plus électronégatif que l'atome de carbone). Il s'agit d'un énolate d'ester :



Le pKA du couple est voisin de 25.

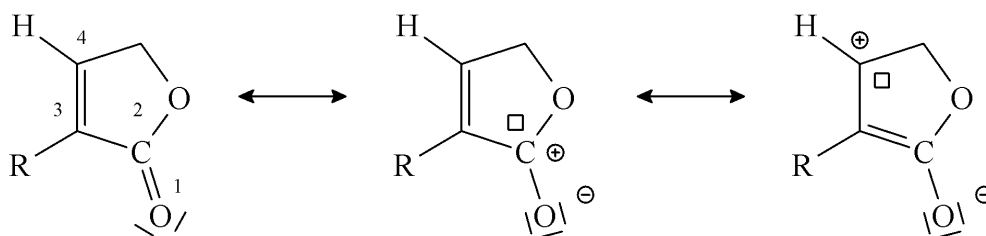
17.

NOM



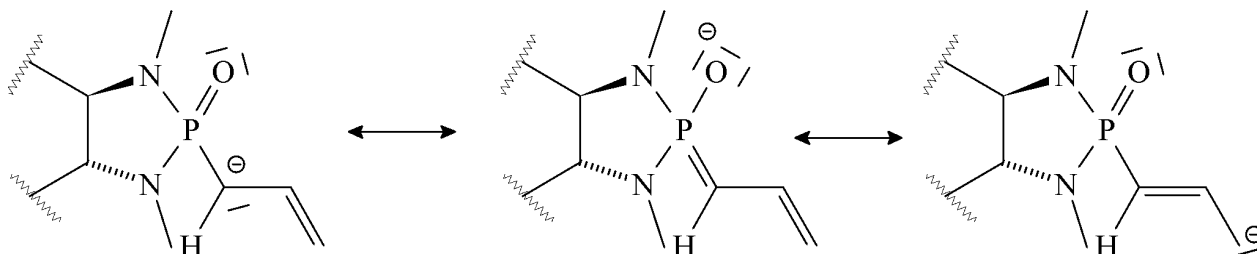
NB : Une S_N2 est évidemment possible (et attendue...). Le mécanisme bimoléculaire est privilégié, vraisemblablement (HMPA, bon nucléophile, atome de carbone réactionnel très dégagé en S_N2 comme en S_N2).

18.



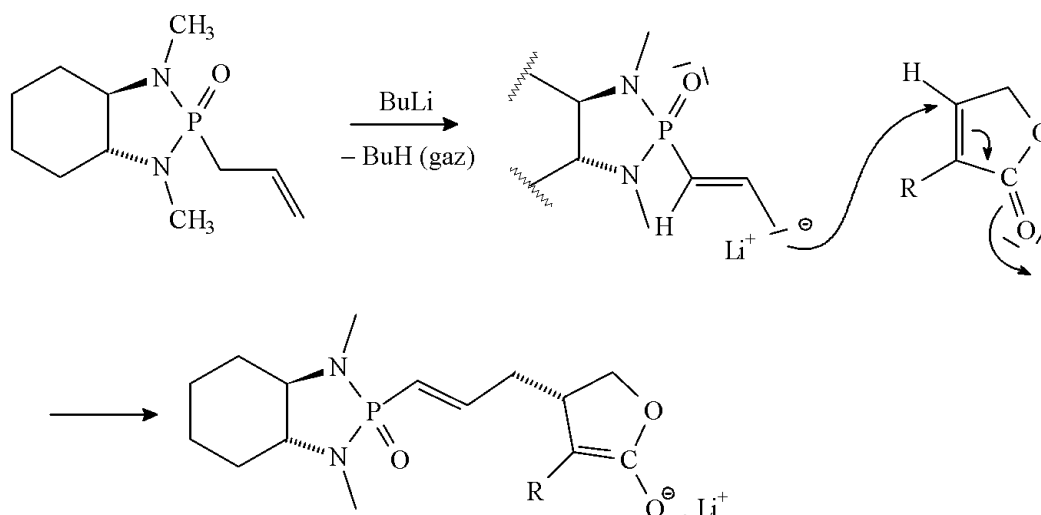
Les atomes 2 et 4 portent une lacune électronique : ce sont des sites électrophiles.

19.



La base conjuguée est plane, à électrons délocalisés (la charge négative est partiellement portée par un atome d'oxygène, plus électronégatif que l'atome de carbone, comme pour un énolate).

20. Il y a tout d'abord déprotonation sur l'atome de carbone en position α de l'atome de phosphore, puis addition nucléophile sur l'atome de carbone 4 du cycle lactonique, avec formation de l'énolate correspondant.



L'hydrolyse conduit directement à la lactone (protonation sur l'atome de carbone 3) ou à l'énol correspondant, qui se tautomérise instantanément et quantitativement en lactone en présence d'un milieu acide aqueux.

La position trans des substituants résulte d'un moindre encombrement.

- 21.** Chauffage du mélange aldéhyde-alcool (ou diol) en présence d'acide (APTS), avec entraînement hétéroazéotropique de l'eau formée par le toluène (déplacement d'équilibre car la réaction est thermodynamiquement défavorable).

Équation de la réaction : $R-CHO + 2 H_3COH \rightleftharpoons RCH(OCH_3)_2 + H_2O$

Rôle de l'APTS : catalyser la réaction en augmentant le caractère électrophile du composé carbonyle (formation de $R-CHOH^+$) et en augmentant le caractère nucléofuge du groupe OH.

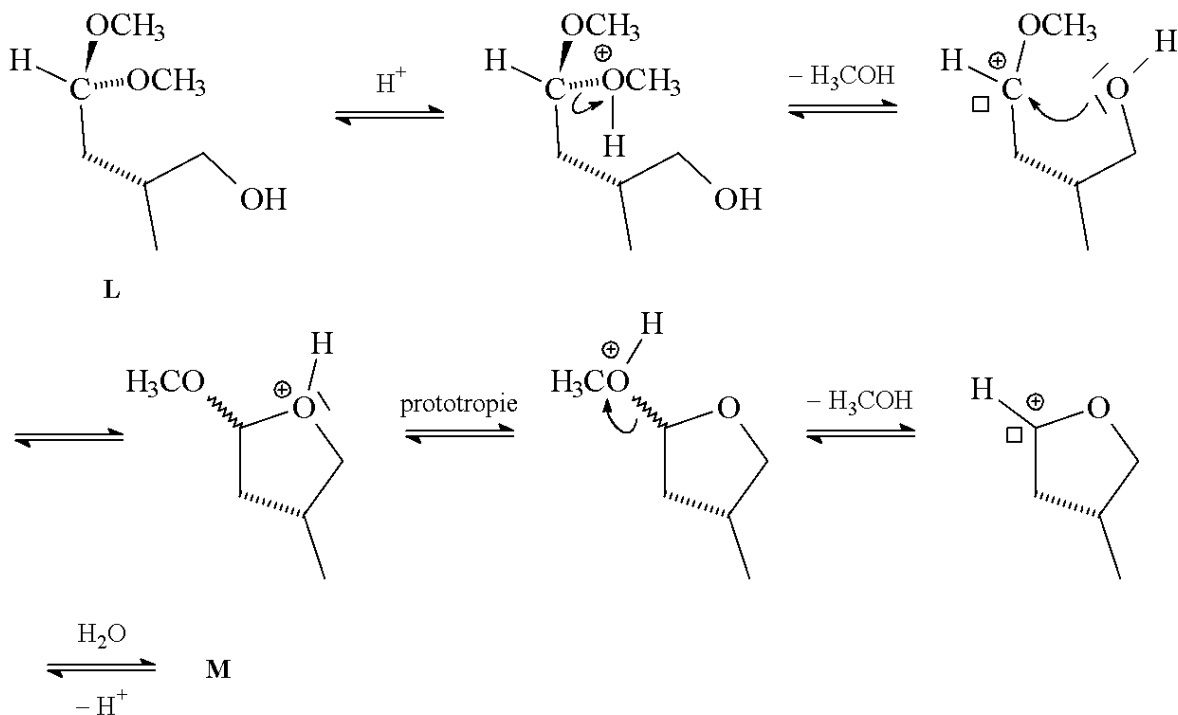
Risque des conditions usuelles : épimérisation en α du groupe carbonyle de la lactone.

- 22.** Équation de la réaction : $R-CHO + (H_3CO)_3CH \rightleftharpoons RCH(OCH_3)_2 + HCOOCH_3$

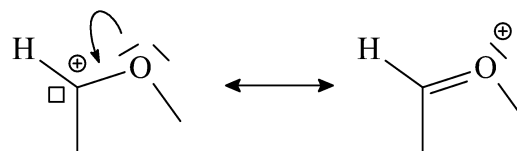
Le bilan est celui d'une trans-acétalisation, sans formation d'eau. Donc la réaction devient thermodynamiquement favorable (la formation du méthanoate de méthyle à partir du triméthoxyméthane est favorable et compense l'acétalisation défavorable). Ajouter aussi l'effet entropique (passage de 2 molécules à 2 molécules, alors que dans la réaction classique, passage de 3 molécules à 2 molécules).

- 23.** Il s'agit encore d'une trans-acétalisation.

NOM



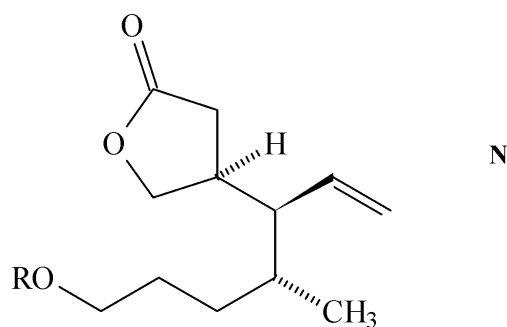
Les cations intermédiaires sont stabilisés par délocalisation, l'une des formules mésomères ne faisant pas apparaître de lacune électronique :



NB : le remplacement du groupe méthoxy par le groupe hydroxy peut aussi avoir lieu avant la fermeture du cycle.

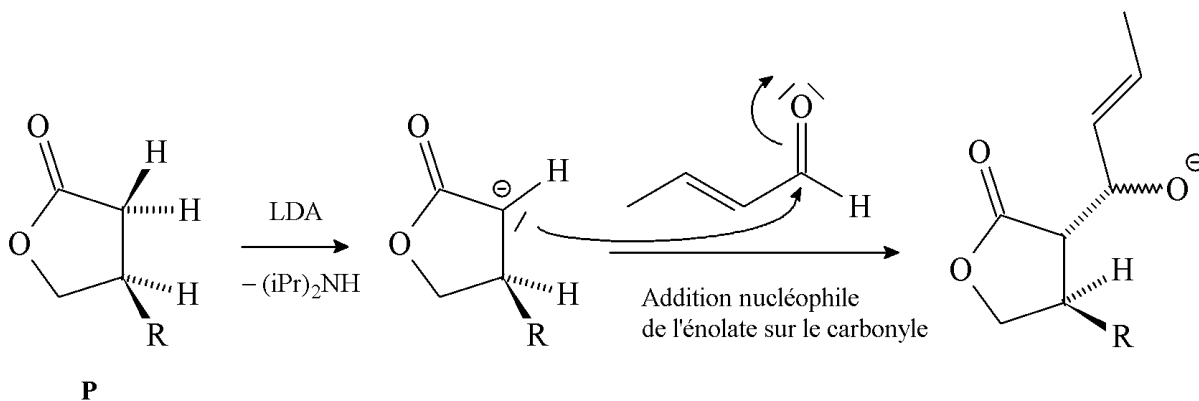
24.

N est un composé carbonylé, manifestement un ester cyclique (lactone).



25. Il y a eu création d'une liaison C-C, manifestement par réaction électrophile de l'aldéhyde (ils subissent des additions nucléophiles) sur un site nucléophile issu de la lactone, en position α , donc par déprotonation préalable de celle-ci. C'est une réaction analogue à l'aldolisation.

NOM



La réaction acide base terminale conduit à l'alcool. Il se forme les deux diastéréoisomères (épimères) au niveau de l'atome asymétrique portant le groupe OH. La face la moins encombrée de l'énolate plan attaque le composé carbonyle.

L'anion initial est un énolate d'ester (voir question 16)

26. **R** est un acétal, **S** est un éther-oxyde cyclique. On peut imaginer la décomposition de l'acétal en acétone et alcool, suivie d'une étherification par substitution nucléophile de type éventuellement monomoléculaire, compte tenu de la stabilité notable de l'ion carbénium susceptible de se former (en position allylique).

En fait c'est sûrement plus compliqué...

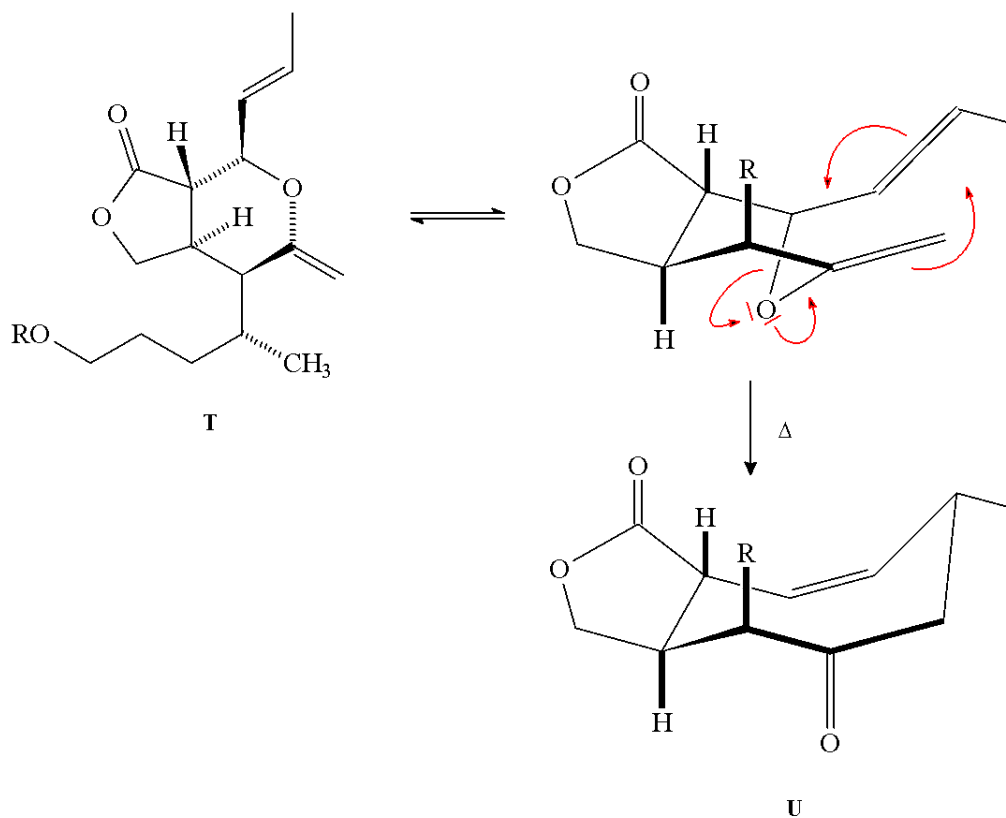
L'APTS permet la décomposition de l'acétal par protonation des groupes partants et la formation de l'ion carbénium (amélioration de l'aptitude nucléofuge du groupe hydroxy).

27. Lorsque qu'un système évolue sous contrôle thermodynamique, il se forme le composé le plus stable (thermodynamiquement) dans le milieu réactionnel.

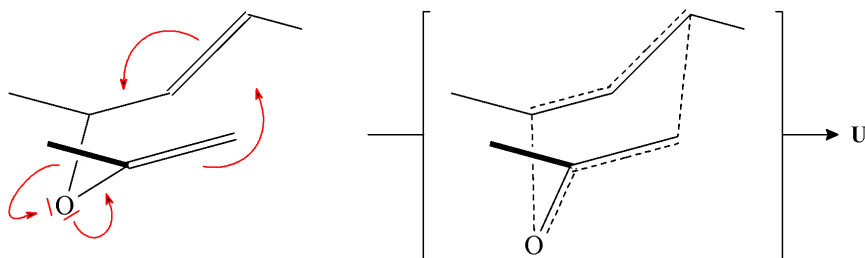
La seule expérience permettant de vérifier le caractère thermodynamique du contrôle consiste à placer le composé minoritaire (le moins stable, ici) dans les conditions de la réaction et à observer s'il se transforme en le composé le plus stable.

28.

NOM



La conformation est de type pseudo-chaise, plus stable que la conformation bateau ou bateau croisée (les transferts ont lieu dans un état de transition cyclique à 6 centres).

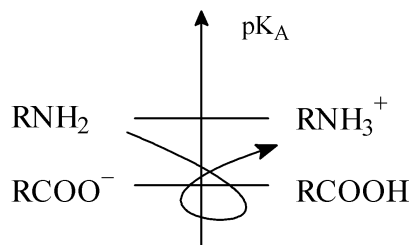


NOM

Problème 2 : complexation des ions calcium

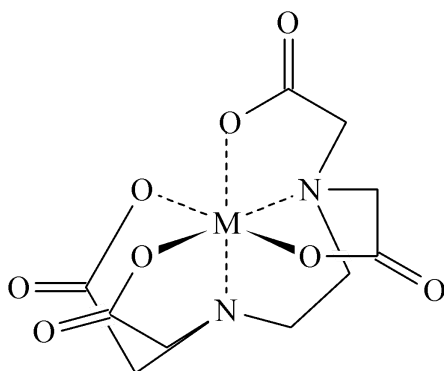
I. Dosages des ions calcium par l'EDTA ou l'EGTA

1.

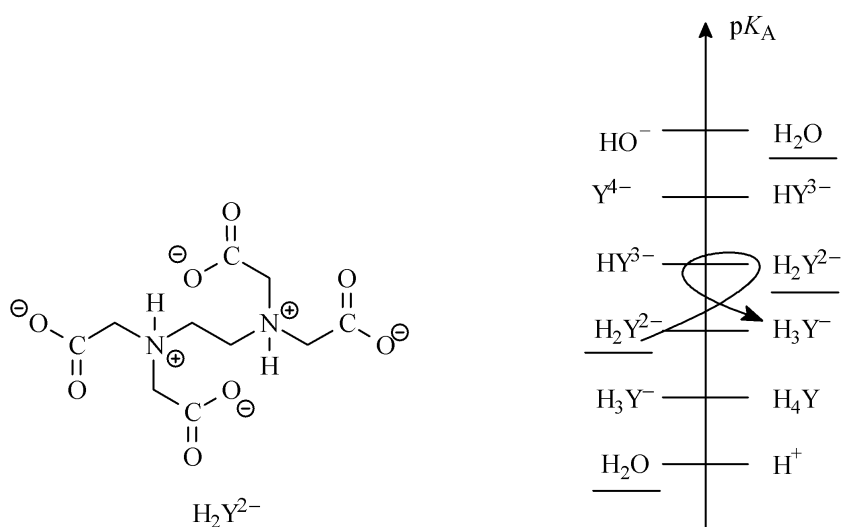


La réaction entre les groupes COOH et les groupes amine est quantitative. Il se forme donc l'espèce (1), stable en milieu aqueux acide. Les groupes carboxylate chargés sont a priori le plus éloigné possible.

2. Les sites de complexation sont les 4 atomes d'oxygène chargés négativement (des groupes carboxylate) et les 2 atomes d'azote de la chaîne.



3.



NOM

Toutes les réactions possibles entre H_2Y^{2-} et l'eau sont peu avancées, tout comme la réaction de H_2Y^{2-} sur lui-même. Donc H_2Y^{2-} est l'espèce majoritaire issue de l'EDTA dans l'eau.

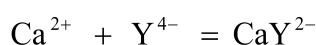
4. On calcule le produit quotient de réaction de dispersion des ions pour les valeurs des concentrations

$$\text{apportées : } \Pi = \frac{c(Ca^{2+})}{c^o} \omega^2 \quad \text{avec} \quad \omega = \frac{c(HO^-)}{c^o} \quad \text{et} \quad c^o = 1 \text{ mol} \cdot L^{-1} \quad \text{Ici}$$

$$\Pi \approx 5 \times 10^{-3} \times 10^{-3} = 5 \times 10^{-6} \quad \text{et} \quad \Pi < K_s = 6,3 \times 10^{-6} \quad \text{donc l'hydroxyde de calcium ne précipite pas.}$$

5. D'après le diagramme de prédominance des espèces en fonction du pH, c'est Y^{4-}

En considérant, ce qui est raisonnable au vu des quantités mises en jeu, que le pH de la solution ne varie pas au cours du titrage, on peut alors admettre, pour simplifier le raisonnement, que l'équation bilan de réaction est simplement :



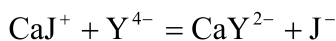
6. La réaction de titrage est quantitative et consomme le réactif limitant (les ions Y^{4-} avant l'équivalence et les ions calcium après l'équivalence.

7. À l'équivalence : $c_T \cdot V_E = c_1 \cdot V_1$ donc $c_1 = 8,94 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot L^{-1}$

8. Initialement, les ions calcium sont en excès par rapport à J^- . Il se forme le complexe CaJ^+ et il y a disparition des ions J^- . La solution contient les ions calcium et le complexe CaJ^+ , c'est lui qui impose la coloration rose.

Par suite, les ions J^- imposent une coloration bleue à la solution (après l'équivalence, il ne reste plus d'ions calcium libres et la solution contient le complexe CaY^{2-} (incolore) et les ions J^- .

9. Juste avant le changement de coloration, la solution contient des ions CaY^{2-} , des ions CaJ^+ et quasiment plus d'ions Ca^{2+} . Pour que le titrage soit correct, il faut que tous les ions calcium soient dosés, y compris ceux inclus dans le complexe CaJ^+ . Le changement de couleur se traduit par l'équation :



Elle doit être thermodynamiquement favorable donc sa constante $K^o = \beta_{Ca}^Y / \beta_{Ca}^J$ doit être supérieure à 1, donc la constante de formation de CaJ^+ doit être plus faible que celle de CaY^{2-} .

10.

On reproduit le même calcul qu'à la question 4 : $\Pi_{Mg} = \frac{c(Mg^{2+})}{c^o} \omega^2$ Ici $\Pi_{Mg} \approx 5 \times 10^{-6}$ et $\Pi > K'_s = 1,6 \times 10^{-11}$ donc l'hydroxyde de magnésium précipite.

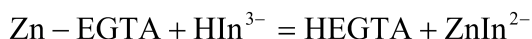
La concentration résiduelle en ions magnésium est : $c(Mg^{2+}) = K'_s / \omega^2$ soit $c(Mg^{2+}) = 1,6 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot L^{-1}$. Comme la constante de formation du complexe est plus faible que pour

NOM

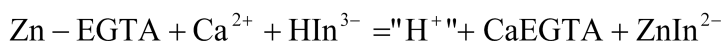
les ions calcium, et que la concentration résiduelle en ions magnésium est négligeable devant celle des ions calcium, le dosage sélectif est a priori possible.

11. Réaliser la complexation des autres ions métalliques (notamment des ions des métaux de transition), pour éviter les interférences pendant le titrage (masquage des ions gênants).

12. La coloration de la solution est due au complexe ZnIn^{2-} , qui se forme selon l'équation bilan :

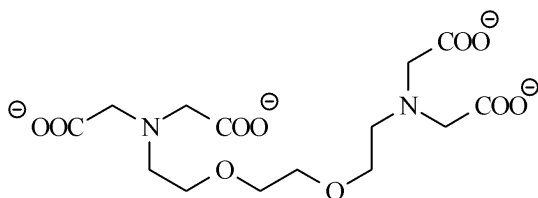


HEGTA est capté par les ions calcium présents en solution donc au final :



13. L'EGTA ajouté avant l'équivalence complexe les ions calcium préférentiellement aux ions zinc. Lorsque l'on est au voisinage de l'équivalence, l'EGTA en léger excès recomplexe les ions zinc selon l'équation bilan opposée à la précédente et la coloration passe à l'orange.

14.



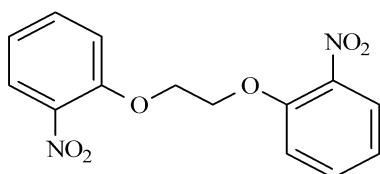
EGTA

Les sites de complexation sont les 4 atomes d'oxygène des groupes carboxylate et les deux atomes d'azote.

15. Les ions calcium, plus volumineux que les ions magnésium, peuvent se loger dans la cavité analogue à celle formée par l'EDTA. Les ions magnésium ne peuvent « s'accrocher » aux sites de coordination (il semblerait que l'EGTA puisse complexer simultanément deux ions magnésium).

II. Synthèse d'un dérivé du BAPTA

16. Au vu des formules brutes, il y a eu remplacement des ions bromure dans le dibromoéthane par des groupes 2-nitrophénolate. La structure de A est donc :



A

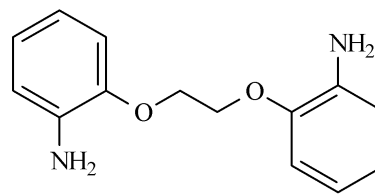
Le mécanisme de sa formation est une succession de deux substitutions nucléophiles bimoléculaires (nucléophile chargé, atome de carbone fonctionnel primaire, bon groupe partant).

17. C'est un solvant polaire non protogène, qui ne solvate pratiquement pas les anions et augmente donc considérablement leur nucléophilie (d'un facteur pouvant aller jusqu'à quelques millions de fois par rapport à la nucléophilie observée dans un solvant polaire protique comme le méthanol).

18.

NOM

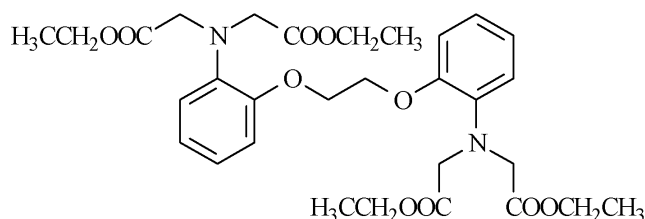
Les noyaux aromatiques ne sont pas affectés par l'hydrogénation (8 protons aromatiques comme dans A). Le singlet élargi (4H), disparaissant en présence d'eau lourde, est caractéristique de protons échangeables par liaison hydrogène (portés par O ou N). L'IR indique la présence de liaisons N-H (amine primaire, deux bandes). La structure de B est la suivante :



B

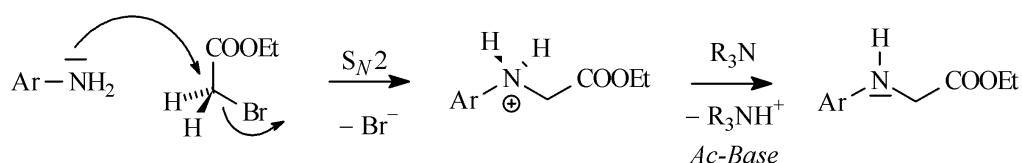
19. Compte tenu des formules brutes, on voit que H ont été remplacés par des groupes H_2CCOOEt . Les signaux RMN sont compatibles avec ce résultat (système A_2X_3 pour le groupe $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$, donc triplet pour les protons X couplés aux deux protons A et quadruplet pour les trois protons X couplés aux 2 protons A).

Les singulets sont dus aux groupes CH_2 isolés.



C

20. La réaction est en fait une dialkylation d'Hofmann, suite de substitutions nucléophiles bimoléculaires et de réactions acide-base, régénérant l'amine nucléophile. L'amine tertiaire introduite est moins nucléophile que l'amine primaire et l'amine secondaire intermédiaire (plus encombrée), elle ne joue d'onc qu'un rôle basique face aux ammoniums formés in situ.



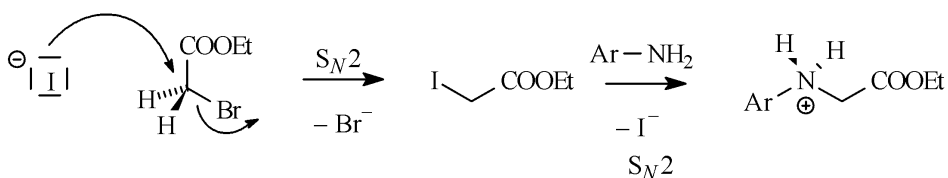
Le processus recommence de façon analogue pour conduire au produit C.

Le mécanisme est de type bimoléculaire (atome de carbone primaire, dégagé, bon groupe partant car liaison polarisable).

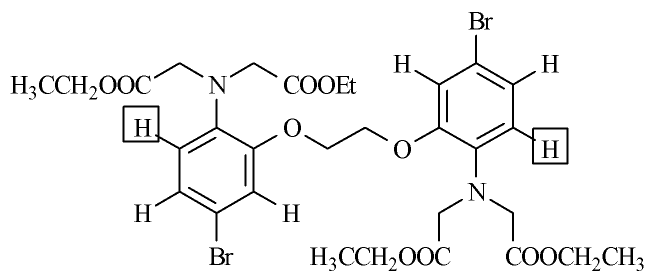
NB : les α -bromoesters sont plus réactifs que des composés primaires « classiques » par suite de la participation des orbitales π à l'état de transition, ainsi abaissé en énergie. D'où leur caractère lacrymogène (hydrolysés rapidement dans l'œil avec production de bromure d'hydrogène aqueux, irritant).

21. Les ions iodure sont à la fois plus nucléophiles que l'amine et plus nucléofuges que les ions bromure. Il y a catalyse nucléophile par la formation de l'iodoacétate d'éthyle comme intermédiaire réactionnel, formé plus facilement que le produit d'alkylation par l'amine et consommé plus facilement que le bromoacétate d'éthyle.

NOM



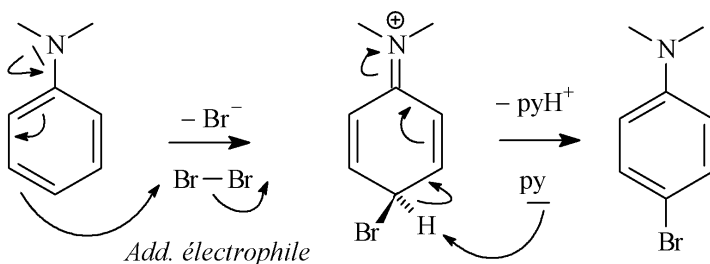
22. Les protons aromatiques sont passés de 8 à 6, donc l'atome de brome est fixé sur le cycle. Il s'en fixe un par cycle, compte tenu de la parité des intégrations (symétrie).

**D**

Le composé **D** est le suivant :

Le proton encadré donne un signal doublet (couplage uniquement avec le proton adjacent).

23. Il s'agit d'une substitution électrophile aromatique : addition électrophile suivie d'une réaction acide base. L'intermédiaire de Wheland formé par addition se réaromatise en perdant un proton.



L'orientation est dictée par la plus grande stabilité de l'intermédiaire de Wheland (la formule mésomère sans lacune a été représentée). L'intermédiaire ortho est formé moins vite à cause de l'empêchement stérique.

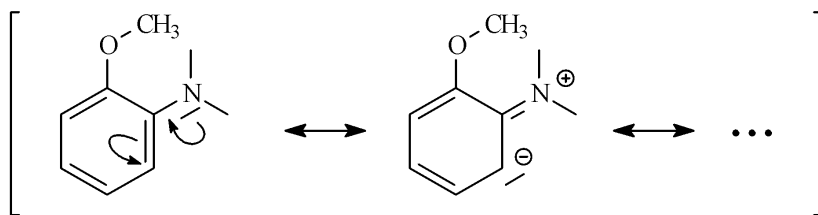
Ici la présence d'un catalyseur électrophile est inutile, compte tenu de la grande réactivité du cycle, activé par la présence du groupe amino.

24. Neutraliser le milieu (déprotonation de l'IW par la pyridine au lieu de la formation de bromure d'hydrogène volatil)

III. Étude spectroscopique du système calcium-bapta

25. L'augmentation de la délocalisation électronique, traduite par l'écriture de nouvelles formules mésomères, entraîne une diminution de la différence d'énergie entre la HO et la BV. Ainsi, la transition électronique nécessite une énergie plus faible, donc une longueur d'onde plus grande.

NOM



NB : un calcul Hückel simple donne une différence d'énergie entre HO et BV de 2β pour la 2-hydroxyaniline contre $1,83\beta$ pour le phénol, ce qui est en accord avec l'étude qualitative.

26. La protonation des sites azotés supprime la délocalisation électronique présente dans la forme non protonée, analogue à la 2-méthoxy-N,N-diméthylaniline et on revient au spectre du méthoxybenzène.
27. Les atomes d'azote de la chaîne font partie des sites de coordination du BAPTA. En présence d'ions calcium, les doublets correspondants ne sont plus disponibles pour la délocalisation électronique et on observe un décalage de l'absorption vers les courtes longueurs d'onde (effet hypsochrome).
28. Il s'agit du point isobestique, pour la longueur d'onde duquel les coefficients d'extinction molaire de l'espèce A et de l'espèce B sont égaux. D'après la loi de Beer-Lambert : $A = \varepsilon_A l c_A + \varepsilon_B l c_B$ avec $c_A = c_T \cdot x$ et $c_B = c_T \cdot (1 - x)$ et $A = \varepsilon l c_T$, valeur indépendante de la valeur de x .

L'existence d'un point isobestique montre qu'il n'y a que deux espèces en présence (la probabilité que 3 espèces aient le même coefficient d'extinction molaire à une longueur d'onde donnée est pratiquement nulle (on observe souvent deux points isobestiques, si les absorptions se font à des longueurs d'onde assez différentes).

IV. Détermination de la constante de formation d'un complexe

29. On se place dans l'état où un volume V de solution d'ions calcium de concentration c_T a été ajouté à la solution de volume V_0 . La conservation de la matière en ions calcium s'écrit :

$$c(\text{Ca} - \text{EGTA}) + c(\text{Ca}) = c_T \cdot V / V_0$$

La réaction est quasi totale donc $c(\text{Ca} - \text{EGTA}) \approx c_T \cdot V / V_0$

La conservation de l'EGTA s'écrit : $c(\text{Ca} - \text{EGTA}) + c(\text{EGTA}) = c_0$ soit :

$$c(\text{Ca} - \text{EGTA}) = c_0 - c(\text{EGTA}) \quad \text{avec} \quad c(\text{EGTA}) = \frac{c(\text{Ca} - \text{EGTA}) \cdot c^\circ}{c(\text{Ca}) \cdot K_{app}}$$

$$\text{Nous en déduisons :} \quad \frac{c(\text{Ca} - \text{EGTA})}{c(\text{Ca})} = \frac{K_{app}}{c^\circ} \cdot [c_0 - c(\text{Ca} - \text{EGTA})]$$

$$\text{La courbe} \quad \frac{c(\text{Ca} - \text{EGTA})}{c(\text{Ca})} = f(c(\text{Ca} - \text{EGTA}))$$

est une droite dont le coefficient directeur vaut

$$-c_0 \cdot \frac{K_{app}}{c^\circ}$$

30.

V. Cinétique de formation du complexe Ca-EGTA

31.
$$\frac{d}{dt} c(\text{Ca}^{2+}) = k_1 \cdot c(\text{EGTA}) \cdot c(\text{Ca}^{2+})$$

32. On considère que $c(\text{EGTA}) \approx c_G$ (dégénérescence de l'ordre) donc
$$\frac{d}{dt} c(\text{Ca}^{2+}) = k_1 \cdot c_G \cdot c(\text{Ca}^{2+})$$

et :

$$c(\text{Ca}^{2+}) = c(\text{Ca}^{2+})_0 \exp(-k_1 \cdot c_G \cdot t)$$

33. Pour $t = \tau$, $c(\text{Ca}^{2+}) = c(\text{Ca}^{2+})_0 / 2$ donc
$$\tau = \frac{\ln 2}{k_1 \cdot c_G}$$

34. La relation précédente s'écrit :
$$\frac{\ln 2}{c_G} = k_1 \cdot (\tau' + t_d)$$
. La représentation graphique est une droite ce qui valide le modèle. On en déduit la valeur de k_1 à l'aide du coefficient directeur de la droite et celle de t_d par la valeur de l'abscisse du point d'intersection de la courbe avec l'axe des temps.

AN :

35. En tenant compte de la vitesse de la réaction de décomplexation, nous avons la relation :

$$\frac{d}{dt} c(\text{Ca}^{2+}) = k_1 \cdot c(\text{EGTA}) \cdot c(\text{Ca}^{2+}) - k_{-1} \cdot c(\text{Ca} - \text{EGTA})$$

On a dans l'étude précédente négligé le second terme.

À l'équilibre thermodynamique :
$$\frac{d}{dt} c(\text{Ca}^{2+}) = 0$$
 ce qui donne

$$K_{app} = \left(\frac{c(\text{Ca} - \text{EGTA}) \cdot c^\circ}{c(\text{Ca}) \cdot c(\text{EGTA})} \right)_{eq} = \frac{k_1}{k_{-1}} c^\circ$$

On en déduit la valeur de k_{-1} ,

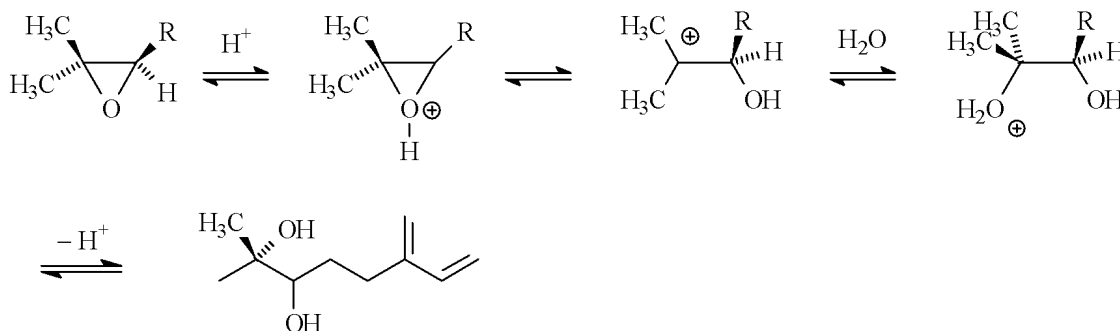
NOM

Problème 3 : synthèse énantiosélective de l'acide hippospongique

1. Configuration absolue R

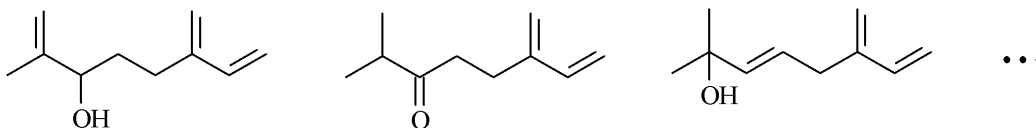
$2^5 - 1 = 31$ stéréo-isomères (32 structures tridimensionnelles pour la formule plane correspondante)

2.



NB Le mécanisme reste en fait bimoléculaire mais dans l'état de transition, l'ouverture du cycle est presque achevée (état de transition voisin de l'ion carbénium le plus stable).

sous-produits possibles:



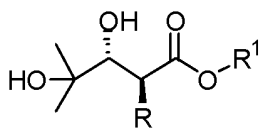
(issu d'une transposition
pinacolique)

3. Un alcool tertiaire ne peut s'oxyder sans rupture de la chaîne carbonée.

4. Réduction d'un groupe carbonyle

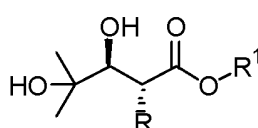
5. 10 : 2*S*,3*R* ; 11 : 2*R*,3*R*

6. (Produit 10a majoritaire)

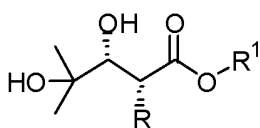


10a

+

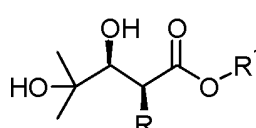


énantiomère de 10 a



11a

+

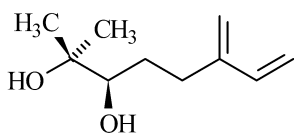


énantiomère de 11a

NOM

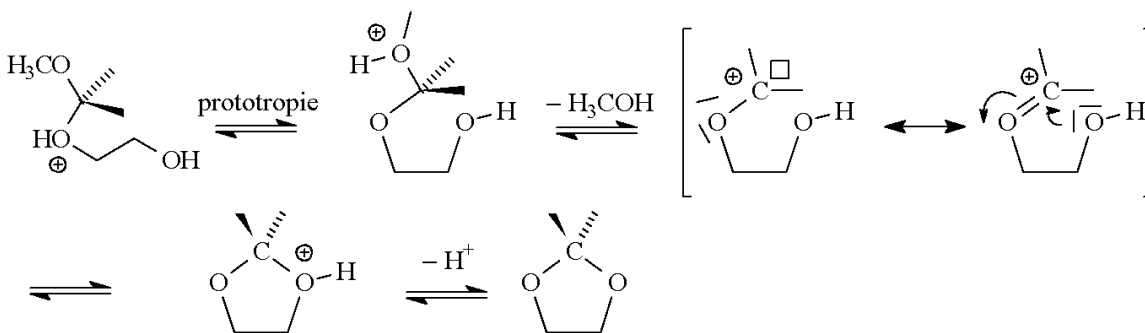
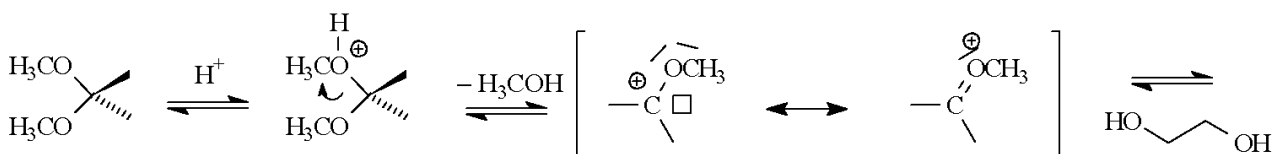
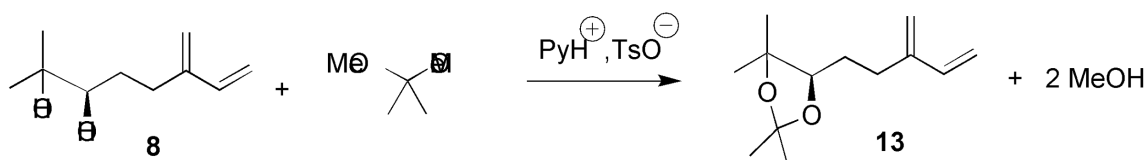
7. On admet que le produit majoritaire dans cette réduction possède la même configuration géométrique que **10a** au niveau de l'atome de carbone asymétrique créé.

La structure 3D de **8** est la suivante :

**8***configuration absolue R*

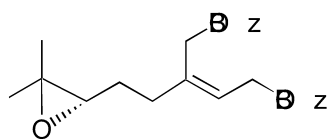
8. **7** est un composé prochiral, qui réagit avec un réactif chiral énantiomériquement pur (l'enzyme) pour donner via deux états de transition diastéréoisomères, deux énantiomères. Sous contrôle cinétique, les deux vitesses de réaction sont différentes (le réactif chiral différencie les deux faces énantiotopiques du groupe carbonyle) donc les proportions des produits sont différentes (la réduction par NaBH₄ aurait donné le mélange racémique).

9.



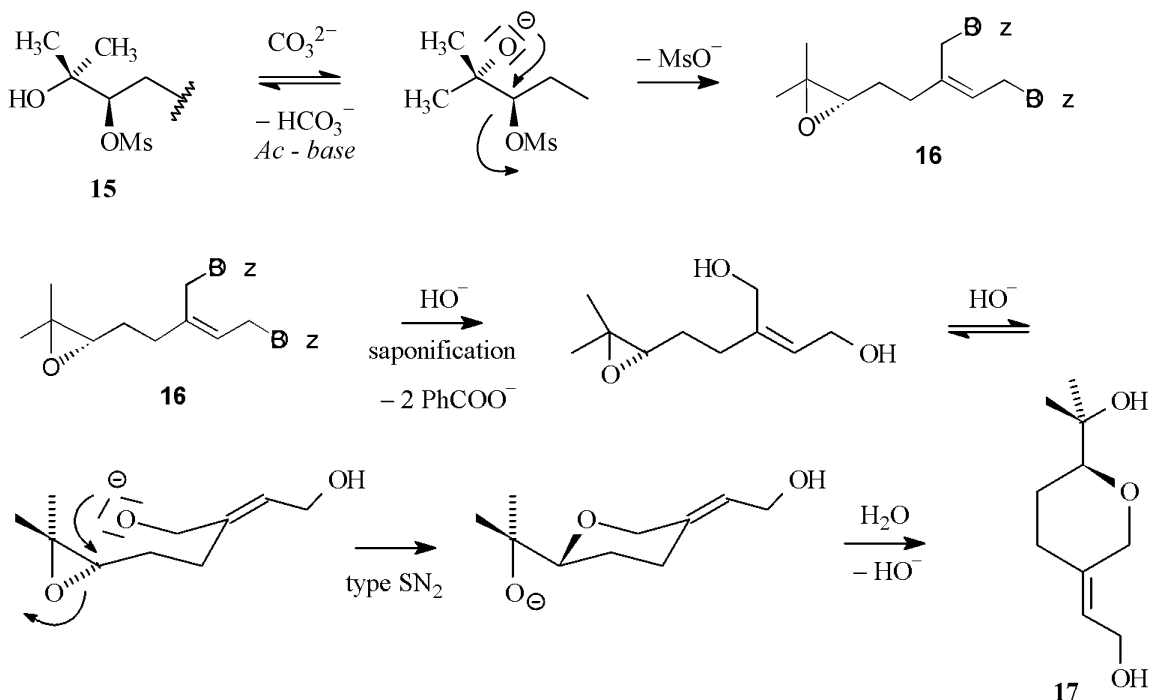
Trans-cétalisation thermodynamiquement favorable, alors que la cétalisation ne l'est pas. Effet entropique (on augmente le nombre de molécules entre l'état initial et l'état final, au vu de l'équation bilan, alors que dans le cas de l'utilisation de la propanone, le nombre de molécules reste constant).

10.

**16***configuration absolue S*

11. Fermeture nucléophile d'époxyde suivie d'une ouverture du même type (bimoléculaire, avec inversion de configuration)

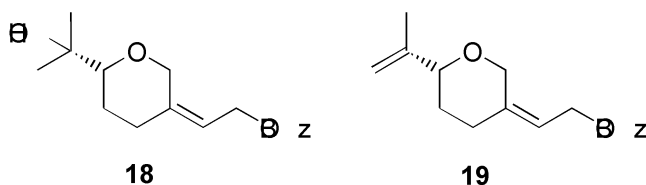
NOM



12. Le groupe hydroxy le plus réactif est le moins encombré.

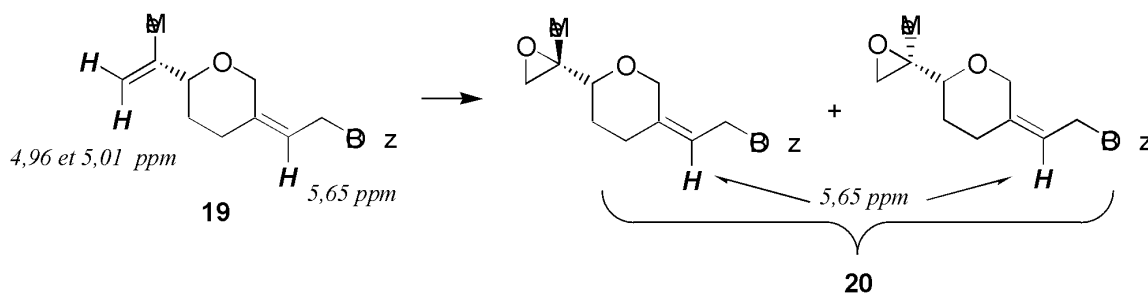
Il se forme un cycle à 6 chaînons bien plus facilement qu'un cycle à 7 chaînons (la conformation chaise de la molécule est « préformée » dans l'état de transition).

13.



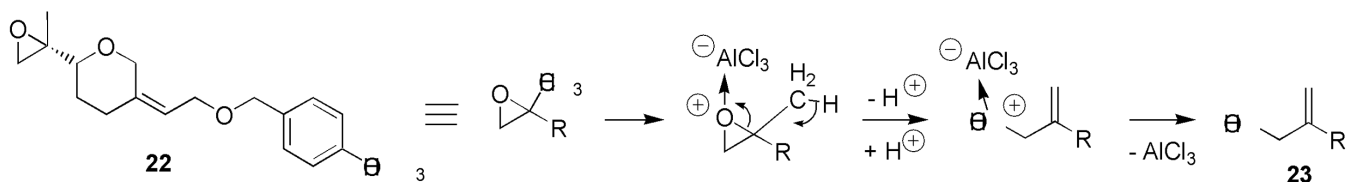
14. Il y a formation du mésylate (addition nucléophile suivie d'élimination, puis réaction acide-base, analogue à une acylation, avec catalyse nucléophile, cf pb 1), puis élimination bimoléculaire en présence de la base. La mésylation a amélioré l'aptitude nucléofuge du groupe OH, initialement très faible. Cette méthode permet d'éviter le milieu fortement acide et les transpositions inévitables associées à la formation d'ions carbénium.

15. La double liaison la moins encombrée est époxydée par le peroxyacide, ce qui est compatible avec l'analyse par RMN (il ne reste qu'un seul proton éthylénique). Les deux époxydes diastéréoisomères sont formés.



16.

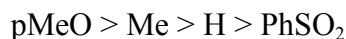
NOM



17. Le centre asymétrique de l'époxyde disparaît lors de formation de la double liaison dans la transformation **22** → **23**.

18. Oxydation.

La réactivité augmente avec le caractère électron donneur du substituant R :



19. Après avoir effectué une réaction avec l'alcool B on peut enlever le groupement para-méthoxybenzyle en utilisant un excès de DDQ. La déprotection sélective des autres groupes hydroxy est également possible : le groupe benzyle par hydrogénation et l'acétal par hydrolyse en milieu acide. Les quatre groupes hydroxyle sont ainsi accessible d'une manière indépendante ce qui permet des réactions différentes et successives avec le but de la synthèse d'une molécule très complexe.