

Le sujet comporte 37 questions pour un total de 100 points. Le candidat attachera la plus grande importance à la clarté, à la précision et à la concision de la rédaction.

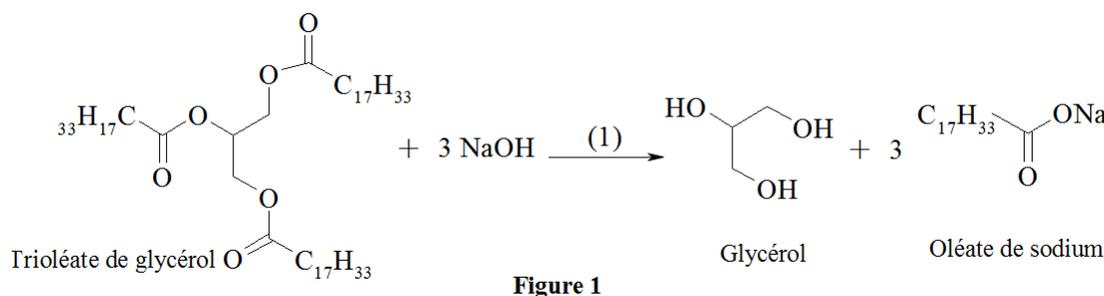
I) Le glycérol [Centrale PC 2014]

Synthèse du glycérol à partir des corps gras

Les huiles végétales sont constituées de triglycérides, c'est-à-dire de triesters formés à partir du glycérol et d'acides gras (acides carboxyliques à longue chaîne carbonée). Elles sont utilisées depuis l'Antiquité pour la fabrication des savons par hydrolyse basique des fonctions ester (hydrolyse basique appelée saponification dans ce contexte). La sous-partie A consiste en l'étude d'un protocole expérimental de saponification. La sous-partie B présente les expériences qui ont prévalu au choix du mécanisme de la réaction d'hydrolyse basique des esters.

A – Étude d'un protocole expérimental de saponification

La synthèse de l'oléate de sodium à partir du trioléate de glycérol peut être décrite par l'équation donnée figure 1.



On se propose d'étudier le protocole expérimental décrit ci-après.

- Dans un ballon tricol surmonté d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, introduire 10 g d'hydroxyde de sodium en pastilles, puis 30 mL d'eau. Agiter.
- Attendre que la température redescende à la température de la pièce, puis introduire 0,4 g de bromure de tétrabutylammonium (figure 2).

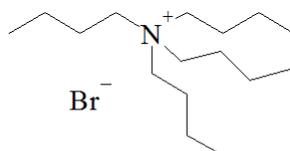


Figure 2 : Bromure de tétrabutylammonium

- Introduire enfin 40 g d'huile d'olive (assimilée à du trioléate de glycérol pur), puis chauffer à reflux sous agitation forte pendant 30 minutes.
- Laisser refroidir le milieu, puis verser le contenu du ballon dans un bécher contenant 100 mL de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Le savon solide apparaît. Écraser les morceaux de savon. Filtrer sur Büchner.

– Introduire à nouveau le savon dans 100 mL de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Agiter quelques minutes et filtrer sur Büchner.

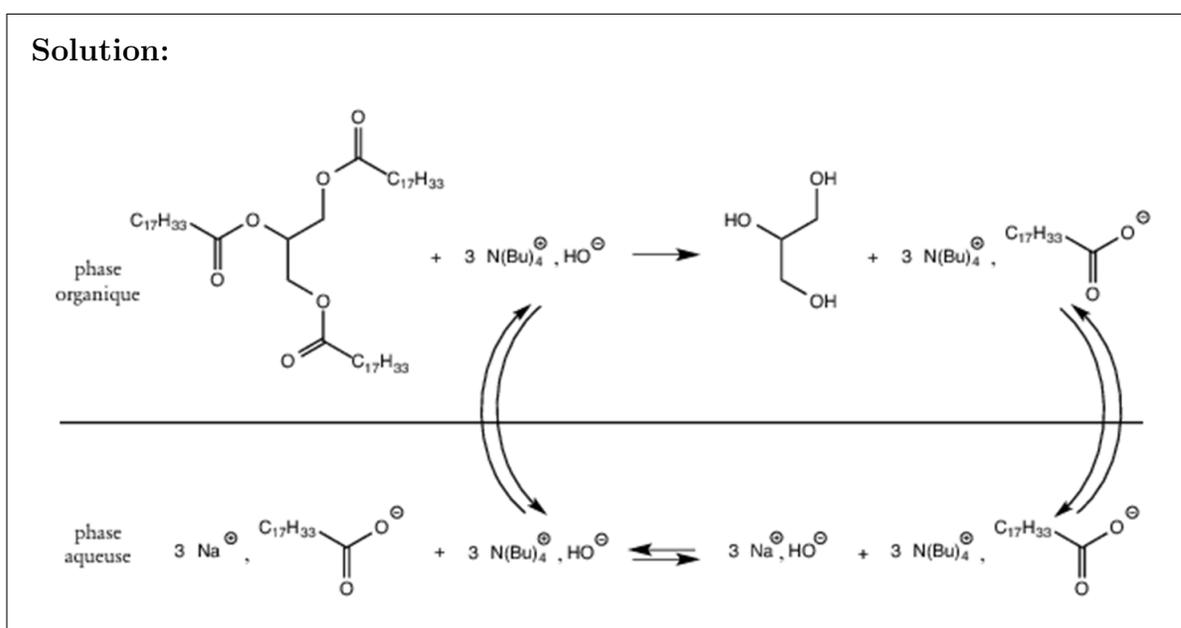
– Rincer le solide avec de l'eau glacée. L'eau de rinçage doit avoir un pH voisin de 9. Le savon (oléate de sodium) est ensuite laissé dans une étuve à 60 °C jusqu'à ce que sa masse n'évolue plus. La masse finale de produit obtenu est de 24,1 g.

1. Faire un schéma annoté du montage utilisé dans cette synthèse et justifier son choix. (3)

Solution: Schéma habituel de montage à reflux.

Le chauffage du ballon permet d'accélérer la réaction, le réfrigérant permet d'éviter la perte de matière.

2. Le bromure de tétrabutylammonium est ajouté au mélange réactionnel comme catalyseur. Il s'agit d'un catalyseur à transfert de phase, c'est-à-dire servant à transférer une espèce chimique d'une phase à une autre. Proposer un mécanisme, sous forme de schémas, permettant de rendre compte de cette propriété dans le cas de la synthèse considérée. (4)



3. Pourquoi l'utilisation d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium est-elle préférable à celle d'eau pure ? (1)

Solution: L'oléate de sodium est moins soluble dans la solution saturée en chlorure de sodium que dans l'eau pure, ce qui permet d'obtenir une quantité plus importante d'oléate de sodium solide (savon).

4. Quel est le rôle du rinçage à l'eau glacée ? (1)

Solution: Le rinçage à l'eau glacée permet d'éliminer les traces de catalyseur par transfert de phase.

5. Déterminer la valeur du rendement de cette synthèse. Proposer une interprétation à cette valeur. (4)

Solution: Les quantités de matière de réactifs sont les suivantes :

$$n_{ester} = \frac{40}{896} = 4,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol et } n_{NaOH} = \frac{10}{40} = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.}$$

Compte-tenu des coefficients stoechiométriques le trioléate de glycérol est le réactif limitant. Nous nous attendons donc à la formation de $3,4,5 \cdot 10^{-2}$ soit $13,5 \cdot 10^{-2}$ mol d'oléate de sodium au maximum. Cela correspond à la masse suivante :

$$m = n \cdot M = 41,0 \text{ g.}$$

Le rendement vaut donc $\frac{24,1}{41}$ soit 59%.

B – Mécanisme de la réaction d'hydrolyse basique des esters

L'élucidation du mécanisme de l'hydrolyse basique des esters a occupé les scientifiques pendant la première moitié du XXe siècle. Cinq mécanismes (reproduits dans le document réponse) ont été proposés pour cette réaction. Deux possibilités de rupture de liaison C-O y sont envisagées : soit au niveau du groupement acyle, voie notée (ac) ci-après, soit au niveau du groupement alkyle, voie notée (al).

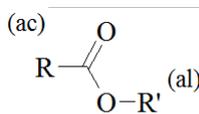


Figure 3

L'objectif de cette partie est d'analyser les résultats expérimentaux qui ont permis à la communauté scientifique de choisir un mécanisme pour rendre compte de cette réaction.

6. Pour les mécanismes 1, 2 et 3, attribuer à chaque étape un qualificatif parmi la liste suivante : réaction acido-basique (AB), addition nucléophile (AN) ou électrophile (AE), élimination (E), substitution nucléophile (SN) ou électrophile (SE) et l'indiquer dans la case correspondante sur le document réponse. (3)

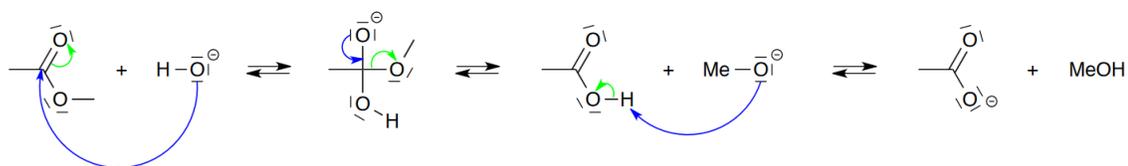
Solution: Mécanisme 1 : AN puis E puis AB.

Mécanisme 2 : SN .

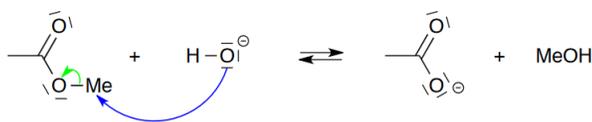
Mécanisme 3 : E puis AN puis AB.

7. Compléter par des flèches courbes les mécanismes 1, 2 et 3 représentés sur le document réponse. (6)

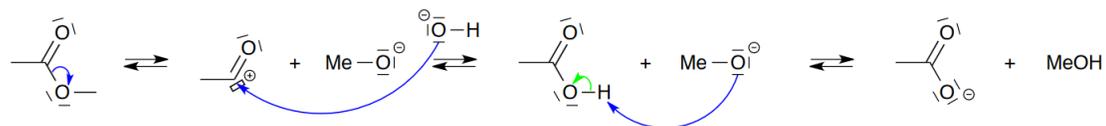
Solution: Mécanisme 1 :



Mécanisme 2 :

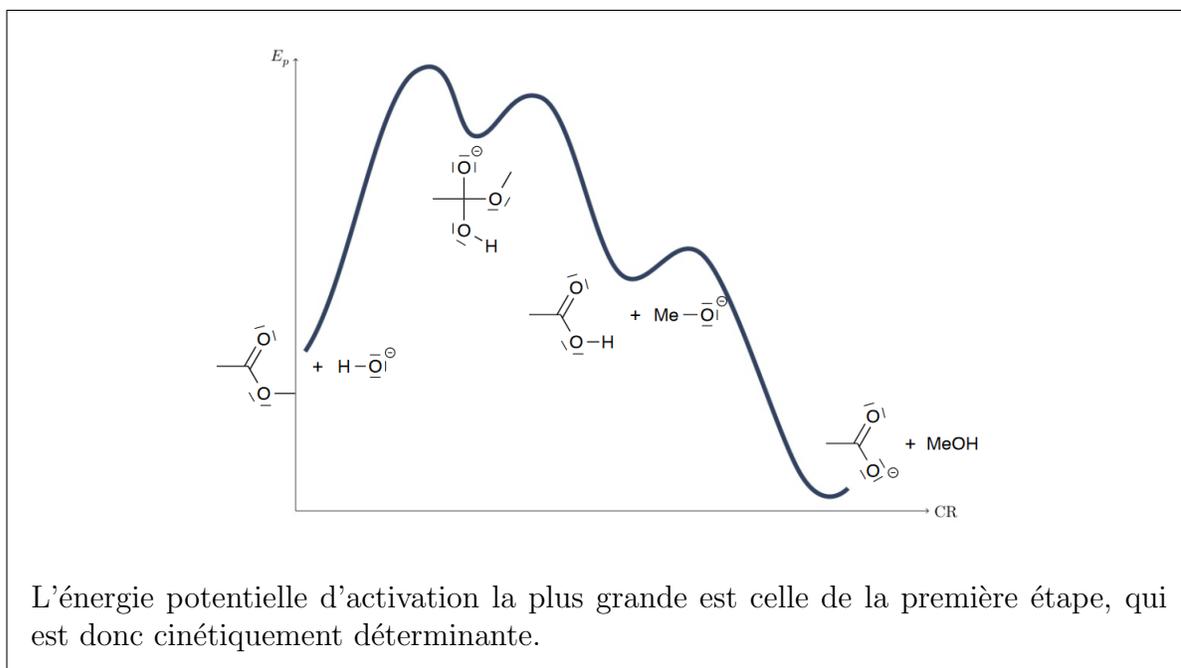


Mécanisme 3 :



8. Compléter, sur le document réponse, le plus précisément possible, le diagramme d'énergie potentielle associé au mécanisme 1. Comparer les énergies potentielles d'activation des différentes étapes. Conclure. (4)

Solution:



9. Parmi les cinq mécanismes proposés, indiquer ceux qui correspondent à une coupure acyle et ceux qui correspondent à une coupure alkyle. (1)

Solution: Les mécanismes 1, 3 et 5 correspondent à des coupures acyle, les mécanismes 2 et 4 à des coupures alkyle.

Les résultats de quelques études expérimentales réalisées entre 1900 et 1950 sont rassemblés ci-après.

- La cinétique de la réaction d'hydrolyse basique des esters a un ordre global égal à 2 (ordres partiels 1 pour l'ester et 1 pour l'ion hydroxyde).
- La saponification de l'ester cyclique de la figure 4 fournit un stéréoisomère unique de configuration R.

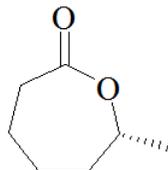


Figure 4

- L'hydrolyse basique de l'éthanoate de n-pentyle (éthanoate d'amyle) par une solution de soude concentrée à 70 °C est conduite soit avec de l'eau normale, soit avec de l'eau

enrichie en oxygène ^{18}O . Le temps de réaction est identique dans les deux cas. Après purification des produits, leurs densités sont comparées. Seule la densité de l'acide éthanoïque est augmentée dans le cas d'une utilisation d'eau enrichie en ^{18}O , celle de l'alcool amylique restant inchangée. Pour information, l'oxygène possède deux isotopes stables dont les abondances naturelles sont de l'ordre de 0,20% pour ^{18}O et 99,8% pour ^{16}O .

– Étude d'Ingold : l'hydrolyse basique menée sur le composé de la figure 5 fournit un alcool unique.

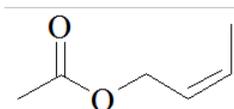


Figure 5

10. Montrer que les résultats de ces études expérimentales permettent d'invalider certains mécanismes proposés. Indiquer une étude invalidant chacun des mécanismes rejetés et rédiger une argumentation succincte. (4)

Solution: La première étape du mécanisme 3 étant cinétiquement déterminante, ce mécanisme conduit à un ordre égal à 1, puisque seul l'ester intervient dans cette étape, avec un coefficient stœchiométrique égal à un. Ceci contredit l'étude cinétique, ce mécanisme est donc rejeté.

Le mécanisme 4 conduit à la formation d'un carbocation plan, ce qui entraîne la perte de l'information stéréochimique sur cet atome de carbone. Cela contredit l'étude stéréochimique, ce mécanisme est également rejeté. Ce point est conforté par l'étude d'Ingold, puisque l'existence de formes mésomères sur le carbocation conduirait à deux alcools.

L'étude par marquage isotopique montre que l'atome d'oxygène de l'eau se retrouve dans l'acide, et non dans l'alcool. Ce point est incompatible avec le mécanisme 2, dans lequel l'atome d'oxygène de l'ion hydroxyde est après la substitution nucléophile présent dans l'alcool.

11. Montrer que deux mécanismes sont compatibles avec les résultats expérimentaux précédents. Une justification succincte est attendue. (2)

Solution: Les mécanismes 1 et 5 sont compatibles avec les 4 observations précédentes :

- les deux réactifs interviennent dans la première étape,
- aucune étape ne peut provoquer la racémisation de l'atome de carbone voisin de l'oxygène,
- les deux mécanismes conduisent à ce que l'atome d'oxygène du nucléophile finisse dans l'acide.

Étude de Bender

Bender a procédé à l'hydrolyse basique d'esters préalablement marqués par ^{18}O au niveau de l'atome d'oxygène de la double liaison $\text{C}=\text{O}$.

L'hydrolyse est réalisée en présence d'un défaut d'eau de manière à ne convertir qu'une partie de l'ester.

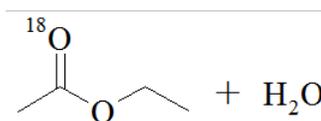


Figure 6

L'ester restant à la date t est isolé. Sa composition isotopique est alors comparée à celle de l'ester initialement utilisé. Bender constate une forte diminution du rapport $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ dans l'ester restant.

12. Quel mécanisme est compatible avec ce résultat ? (2)

Solution: L'étude de Bender montre qu'il est possible de former de l'ester avec l'oxygène 16 à partir de celui avec l'oxygène 18. Ce n'est pas envisageable par le mécanisme 5, dont aucune étape ne fait intervenir la liaison $\text{C}=\text{O}$.

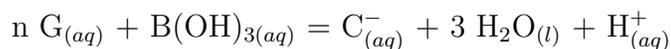
13. Justifier le fait que le mécanisme retenu est bien compatible avec la diminution du rapport isotopique dans l'ester. (1)

Solution: Le mécanisme 1 permet cette transformation, via l'ion carboxylate qui possède deux formes mésomères de même poids.

Quelques utilisations du glycérol

A – Utilisation du glycérol en analyse chimique

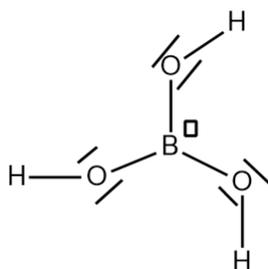
Le glycérol peut jouer le rôle de ligand et former des complexes. Il peut notamment former un complexe avec l'acide borique $B(OH)_3$. L'équation de la réaction de complexation, de constante β avec $\log(\beta) < 0$, est la suivante :



Dans cette question G désigne le glycérol et C^- le complexe formé.

14. Donner une représentation de Lewis ainsi que la géométrie de la molécule d'acide borique autour de l'atome de bore. (2)

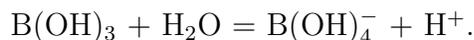
Solution:



La géométrie est de type AX_3E_0 : les trois atomes d'oxygène et celui de bore sont dans un même plan.

15. Ce composé est un acide faible dont la base conjuguée est l'ion borate $B(OH)_4^-$. Écrire l'équation de réaction dont la constante d'équilibre est la constante d'acidité K_A de ce couple. (2)

Solution: L'équation-bilan est :



L'objectif de cette partie est de montrer l'intérêt du glycérol pour titrer l'acide borique. La courbe de titrage d'une solution d'acide borique par une solution de soude, en l'absence ou en présence de glycérol, est donnée figure 7.

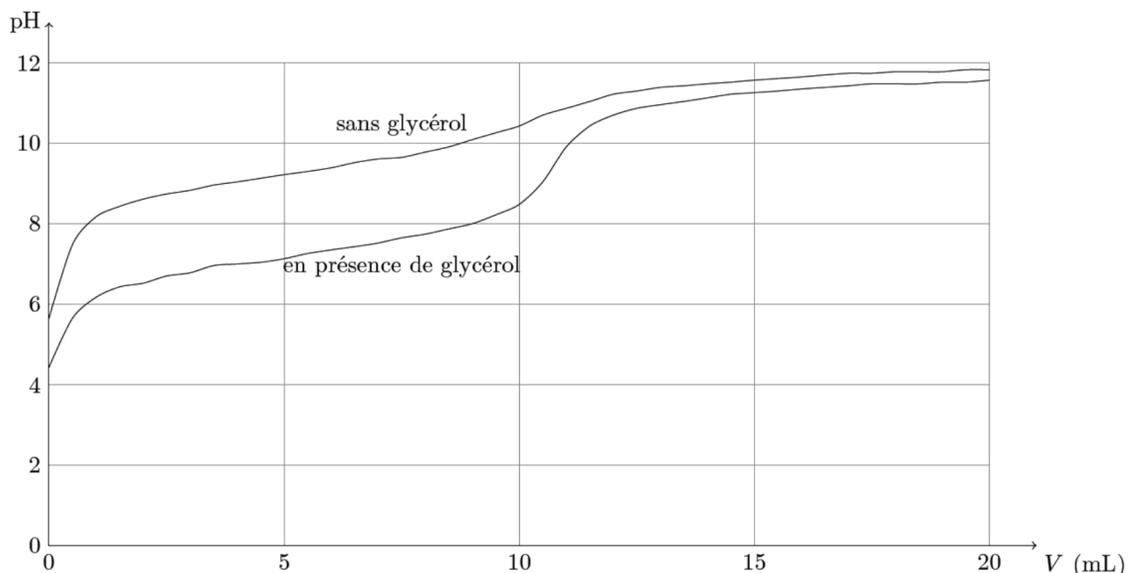


Figure 7

16. Proposer une explication à l'allure de la courbe dans le cas du titrage sans glycérol. (2)

Solution: Avant l'équivalence, on observe l'allure classique d'une courbe de titrage pH-métrique d'un acide faible par une base forte.. Le caractère acide de l'acide borique étant peu marqué, la réaction de titrage n'est pas vraiment quantitative, on n'observe donc pas un saut de pH au proche voisinage de l'équivalence.

17. En présence d'un excès de glycérol, écrire l'équation de la réaction support du titrage de l'acide borique par la soude. Déterminer l'expression de sa constante d'équilibre. (4)

Solution: Le bilan peut s'écrire :



La constante d'équilibre s'écrit : $K = \frac{\beta}{K_e}$.

On introduit une masse m de glycérol dans 100 mL de solution aqueuse d'acide borique de concentration molaire $C_0 = 1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$. On mesure, pour chaque valeur de m , la valeur du pH à la demi-équivalence.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

m (g)	3,0	5,0	10	15	20
$pH_{1/2}$	7,98	7,81	7,23	6,94	6,72

18. En considérant la réaction support du titrage comme quantitative et en négligeant la dilution, montrer comment l'exploitation des valeurs $pH_{1/2}$ du pH à la demi-équivalence du titrage permet de déterminer la valeur de la constante β de formation du complexe et le nombre n de molécules de glycérol G fixées sur le bore dans le complexe C^- .

Effectuer cette exploitation et en déduire les valeurs de β et de n .

(4)

Solution: Le glycérol est introduit en fort excès, sa concentration à l'équilibre peut donc être considérée égale à sa concentration initiale $[G]_0$.

La réaction étant considérée comme quantitative, à la demi-équivalence :



Dans ces conditions, on peut écrire : $\beta = \frac{[H^+]}{[G]_0^n} / [G]$.

On a donc : $pH_{1/2} = -\log(\beta) - n \cdot \log([G]_0)$.

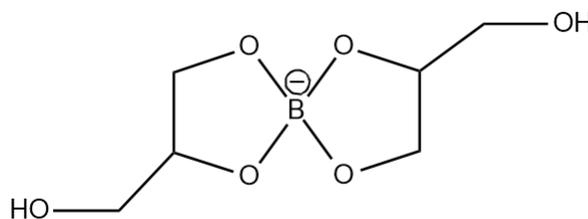
On réalise une régression linéaire en portant $pH_{1/2}$ en ordonnée et $\log([G]_0)$ en abscisse. Un coefficient de corrélation de 0,993 indique que la relation précédente est plutôt satisfaite.

On trouve $\beta = 5 \cdot 10^{-8}$ et $n = 1,6$.

19. Proposer une représentation de Lewis du complexe C^- . Expliciter votre démarche.

(2)

Solution: On va arrondir le nombre de ligands à 2 :



20. Quel intérêt présente l'utilisation du glycérol lors du titrage de l'acide borique ? Un argument quantitatif est attendu.

(2)

Solution: Avec la valeur de β trouvée plus haut, la réaction support de titrage a une constante d'équilibre $K = 5 \cdot 10^6$ ce qui la rend presque quantitative. L'excès de glycérol joue dans le même sens. Le saut de pH est plus marqué car le pH avant l'équivalence est plus faible.

B - Conversion du glycérol en acroléine

21. Écrire l'équation de la réaction de conversion du glycérol en acroléine, à 300 ° C, en considérant toutes les espèces chimiques gazeuses. Attribuer un nom à cette réaction.



Acroléine

(2)

Solution: L'équation de la réaction de conversion du glycérol en acroléine est :



Il s'agit d'une déshydratation.

22. À l'aide des données thermodynamiques des différentes espèces en présence, à 300 ° C, déterminer les valeurs de l'ensemble des grandeurs thermodynamiques caractéristiques de la réaction et commenter leur valeur.

(5)

Solution: Les grandeurs de réaction sont :

- Enthalpie libre standard de réaction : $\Delta_r G^\circ = -170 \text{ kJ/mol}$.
- Enthalpie standard de réaction : $\Delta_r H^\circ = 21 \text{ kJ/mol}$.
- Entropie standard de réaction : $\Delta_r S^\circ = 333 \text{ J/mol/K}$.

La réaction est endothermique.

L'entropie standard de réaction est positive, ce qui est cohérent avec l'augmentation du nombre de molécules en phase gazeuse lors de la réaction.

23. Un brevet déposé par la société française Arkema pour la conversion du glycérol en acroléine stipule qu'en phase gaz, la transformation est favorisée par l'utilisation de températures élevées et sous vide partiel. Commenter les informations contenues dans ce brevet.

(2)

Solution: La réaction étant endothermique, elle est favorisée dans le sens direct par une augmentation de température (loi de Van't Hoff), d'où l'indication du brevet.

De plus, une augmentation de pression déplace l'équilibre dans le sens d'une diminution de la quantité de matière de gaz, il faut donc ici travailler à basse pression.

Un mélange gazeux eau-glycérol (fraction massique en glycérol égale à 0,20), est injecté en continu dans un réacteur contenant un catalyseur solide, maintenu à 300 ° C. Le débit massique d'entrée du mélange eau-glycérol est réglé à 12 g.h⁻¹. En sortie du réacteur, les gaz sont liquéfiés et collectés dans un flacon. Un échantillon de liquide est ensuite prélevé dans le flacon à différentes dates pour effectuer une analyse chromatographique. On constate qu'en plus de l'acroléine, un produit secondaire est formé, l'hydroxypropanone. Après 3 h de fonctionnement du réacteur, les résultats suivants sont obtenus :

Taux de glycérol (X)	Rendement en acroléine (Y)	Sélectivité en acroléine (S)
95%	49%	52%

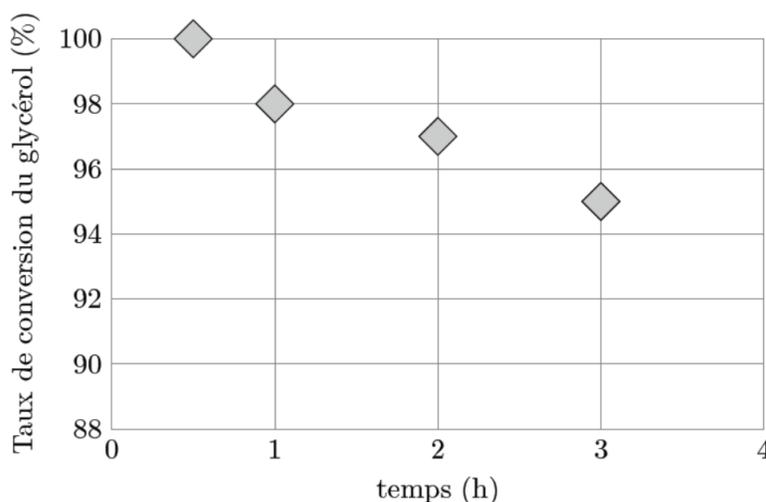


Figure 9

Le taux de conversion X représente le taux de glycérol qui a réagi. La sélectivité en acroléine S représente le taux de glycérol qui a été transformé en acroléine. La figure 9 donne l'évolution du taux de conversion du glycérol en fonction du temps.

24. Déterminer les quantités de matière des constituants présents dans le flacon collecteur au bout de 3 h de fonctionnement du réacteur. (4)

Solution: Après 3 heures, 36 grammes de réactifs ont été introduits d'après le débit massique, soit 7,2 grammes de glycérol et 28,8 grammes d'eau d'après la fraction massique du mélange d'entrée. Ce qui correspond à :

$$n(\text{glycerol}) = \frac{7,2}{92} = 7,8 \cdot 10^{-2} \text{ mol et } n(\text{eau}) = \frac{28,8}{18} = 1,6 \text{ mol.}$$

D'après le taux de conversion X, il reste 5% de glycérol soit $3,9 \cdot 10^{-3}$ mol dans le flacon. Parmi les $7,4 \cdot 10^{-2}$ mol ayant réagi, 52%, soit $3,8 \cdot 10^{-2}$ mol sont devenus de l'acroléine, le reste ($3,6 \cdot 10^{-2}$ mol) de l'hydroxypropanone.

25. Proposer une interprétation à l'évolution du taux de conversion du glycérol en fonction du temps. (2)

Solution: L'acroléine et l'hydroxypropanone peuvent s'hydrater pour former du glycérol, cette réaction inverse ne se déroule pas durant les 30 premières minutes car les quantités présentes ne sont pas suffisantes, mais elle diminue le taux de conversion ensuite

Données

Élément	H	B	C	N	O	Na	S	Br
Numéro atomique Z	1	5	6	7	8	11	16	35
Masse atomique molaire ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	1,0	10,8	12,0	14,0	16,0	23,0	32,1	79,9

Constante des gaz parfaits : $R = 8,314 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$

On rappelle que : $T(\text{K}) = \theta(^{\circ}\text{C}) + 273$

	Eau = (1)	Glycérol = (2)
Température de fusion T_{fus} (K), $P^{\circ} = 1 \text{ bar}$	273	291
Température d'ébullition T_{eb} (K), $P^{\circ} = 1 \text{ bar}$	373	563
Masse molaire M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	18,01	92,09
Enthalpie standard de fusion ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) à 298 K	6,00	19,06

Constante d'acidité du couple $\text{B}(\text{OH})_3/\text{B}(\text{OH})_4^-$, à 298 K : $K_A = 10^{-9,2}$

Produit ionique de l'eau à 25 °C : $K_e = 10^{-14}$

Données thermodynamiques

à 300 °C	M ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	$\Delta_f H^{\circ}$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	$\Delta_f G^{\circ}$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)
Glycérol $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (g)	92	-597	-318
Acroléine $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$ (g)	56	-88,1	-29,8
Eau H_2O (g)	18	-244	-229

II) Synthèse totale de l'aigialomycine D [Mines PC 2024]

L'aigialomycine D (Figure 1), un macrolide résorcinolique à 14 chaînons, a été isolé à partir du champignon de mangrove *Aigialus parvus*. Ce composé fait partie d'une grande famille de produits naturels qui possèdent une structure de macrolide à 14 chaînons fusionnée à une unité benzénoïde. Les macrolides résorcinoliques présentent un fort potentiel thérapeutique. Par exemple, il a été montré que l'aigialomycine D possédait une très forte activité antipaludique (IC₅₀ : 6,6 µg/mL contre *Plasmodium falciparum*) ainsi qu'une cytotoxicité importante contre le carcinome épidermoïde humain (IC₅₀ : 3,0 µg/mL contre les cellules KB).

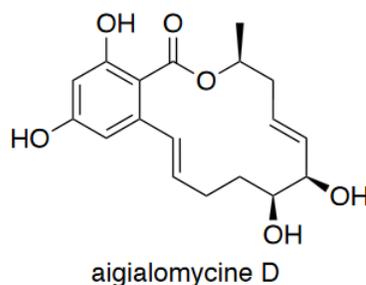
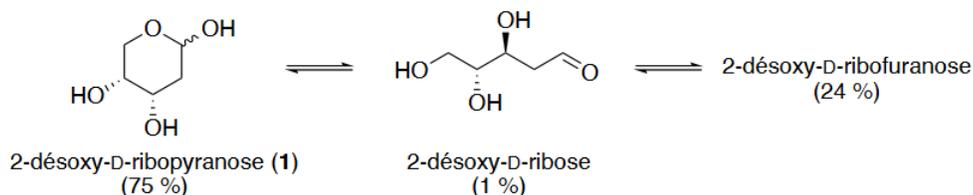


Figure 1. Structure de l'aigialomycine D.

Ces propriétés biologiques intéressantes ont stimulé les travaux de synthèse orientés vers les macrolides résorcinoliques et leurs analogues. Une synthèse de l'aigialomycine D (Figure 1), publiée par le groupe de Danishefsky en 2004, utilise comme produit de départ le 2-désoxy-D-ribopyranose (1). Ce composé existe en solution aqueuse sous trois formes différentes (Schéma 1) : la forme ouverte minoritaire (environ 1%), et deux formes cycliques comportant respectivement un cycle à 6 atomes (environ 75 %) et un cycle à 5 atomes (environ 24 %).



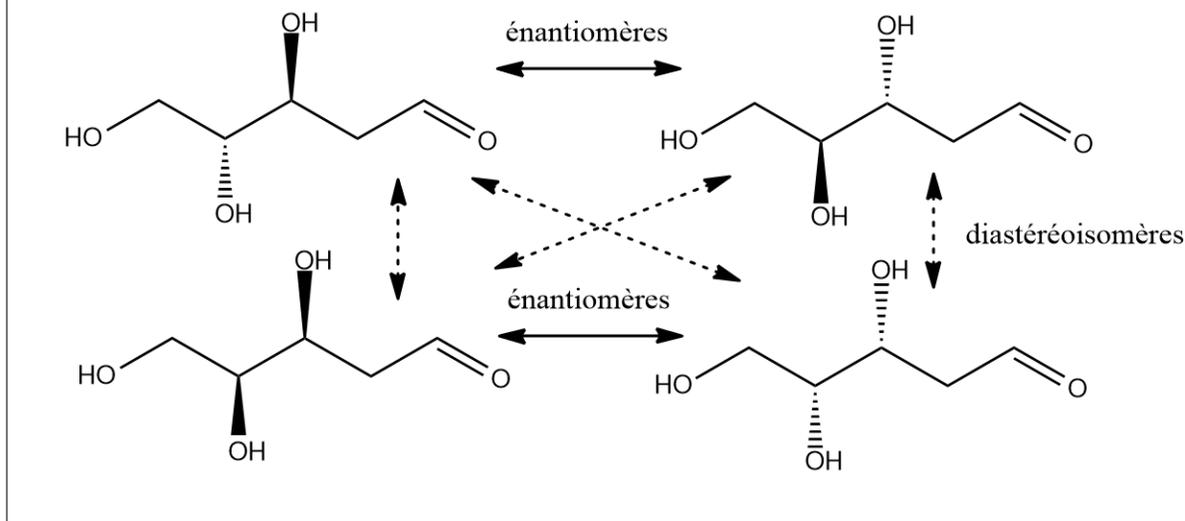
Les pourcentages des différentes formes sont donnés à 25 °C.

Schéma 1. Différentes formes du substrat de départ 1 en solution aqueuse.

26. Représenter tous les stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribose (forme ouverte) et donner les relations de stéréoisomérisie entre chaque paire de structures.

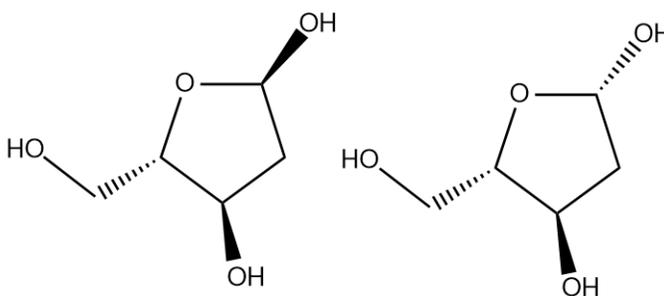
(4)

Solution:



27. Représenter la forme cyclique à 5 atomes appelée 2-désoxy-D-ribofuranose, en indiquant sans ambiguïté la position des différents groupements par rapport au plan du cycle. Combien de stéréoisomères du 2-désoxy-D-ribofuranose existe-t-il en solution ? (3)

Solution: On peut former deux stéréoisomères (addition nucléophile suivant les deux cotés de la C=O)



28. Quelle réaction permet de passer de la forme linéaire à la forme 2-désoxy-D-ribofuranose ? Proposer un mécanisme en milieu acide pour cette transformation. (4)

Solution: Il s'agit d'une esterification intramoléculaire : AB, AN, AB et E.

L'alcyne 8, un précurseur de l'aigialomycine D, a été préparé à partir du 2-désoxy-D-ribofuranose (1). Sa synthèse débute par deux réactions qui conduisent successivement aux composés 3 et 4 (Schéma 2).

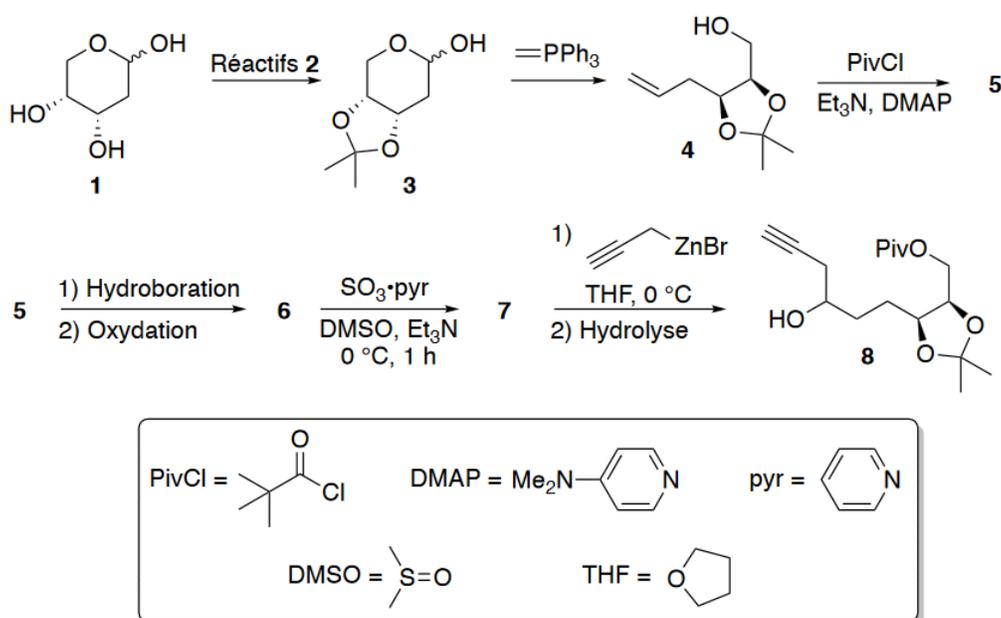


Schéma 2. Synthèse du précurseur 8 de l'aigialomycine D.

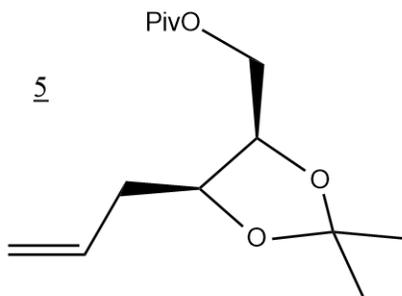
29. Proposer des réactifs et des conditions réactionnelles pour préparer le composé 3 à partir du composé 1. (2)

Solution: On peut utiliser l'acétone en milieu acide.

Le composé 4, mis en présence de chlorure de pivaloyle (PivCl ou chlorure de 2,2-diméthylpropanoyle) avec de la triéthylamine et de la N,N-diméthylpyridin-4-amine (DMAP) dans le dichlorométhane, conduit à la formation du composé 5. Ce dernier subit une séquence hydroboration-oxydation pour donner le composé 6 (Schéma 2).

30. Donner la structure du composé 5 et proposer un mécanisme justifiant sa formation à partir du composé 4 (sans faire intervenir la DMAP dans le mécanisme). (4)

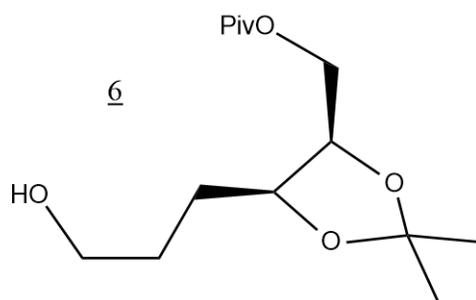
Solution:



Le mécanisme est : SN de l'alcool sur Piv-Cl, AB de Cl⁻ sur le H de l'alcool.

31. Donner la structure du composé 6. On précise que la réaction transforme l'alcène en alcool primaire. (1)

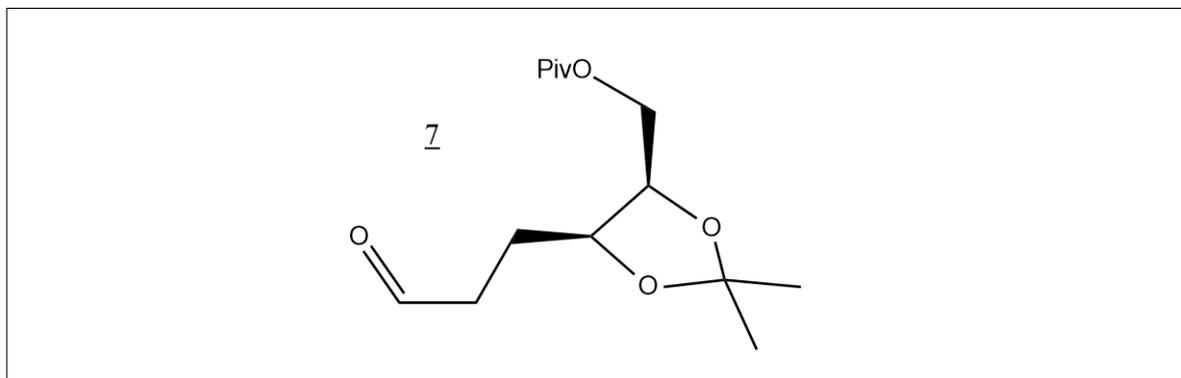
Solution:



Le composé 6 est alors oxydé en aldéhyde 7 via une réaction de Parikh-Doering2 (Schéma 2).

32. Donner la structure de l'aldéhyde 7. (1)

Solution:



Le traitement du composé 7 par un organozincique, un organométallique dont la réactivité est analogue à celle d'un organomagnésien mixte, tout en étant moins nucléophile et moins basique, conduit à la formation de l'alcyne vrai 8 après hydrolyse (Schéma 2).

33. Par analogie avec la réactivité des organomagnésiens mixtes, proposer un mécanisme pour la transformation de l'aldéhyde 7 en alcyne 8. (4)

Solution: AN de l'organozincique sur la C=O (départ de Zn^{2+} et Br^-) AB par l'hydrolyse pour obtenir l'alcool.

L'alcyne 8 est ensuite transformé en l'acide carboxylique 10 en plusieurs étapes, avec l'obtention intermédiaire du composé 9 (Schéma 3).

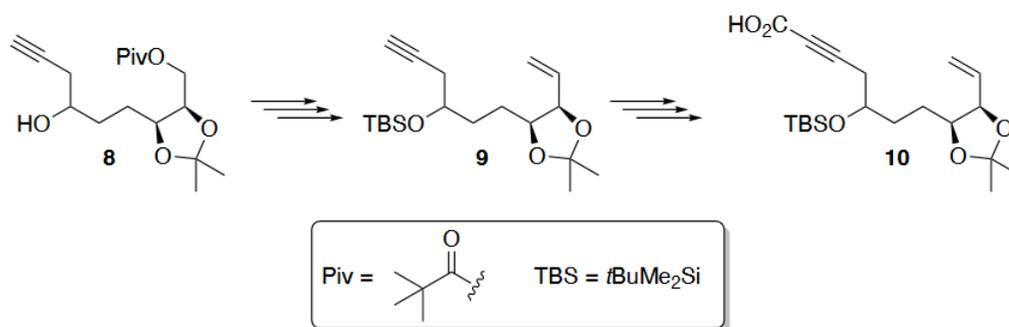


Schéma 3. Formation de l'acide carboxylique 10 à partir de l'alcyne 8.

34. Avec l'aide du Document 1, proposer un enchaînement de plusieurs réactions afin d'obtenir le composé 9 à partir de l'alcyne 8. (3)

Solution:

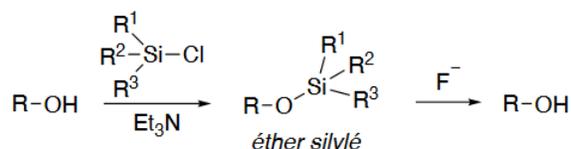
On protège l'alcool de gauche avec du TBSCl.

On déprotège l'alcool de droite de en milieu acide.

L'alcool en milieu acide permet de deshydrater et former l'alcène en haut à droite.

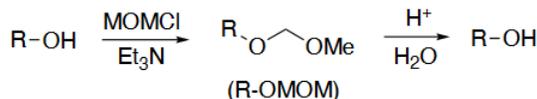
Document 1. Protection de la fonction alcool.

Dans une synthèse, les groupements hydroxyles sont, la plupart du temps, protégés. Parmi les groupements protecteurs couramment utilisés, on rencontre les éthers silylés ($R-O-SiR^1R^2R^3$) qui sont formés via des réactions de substitution.



Les éthers silylés sont retirés en présence d'ions fluorure (comme Bu_4NF), afin de régénérer la fonction alcool. Parmi les éthers silylés courants on rencontre le *tert*-butyldiméthylsilyle ($R^1 = tBu$, $R^2 = R^3 = Me$) abrégé TBS, le triéthylsilyle ($R^1 = R^2 = R^3 = Et$) abrégé TES ou le triméthylsilyle ($R^1 = R^2 = R^3 = Me$) abrégé TMS.

Le groupement MOM (méthoxyméthyle) est également un groupement protecteur très utile en synthèse. La fonction alcool est protégée en présence de MOMCl en milieu basique (Et_3N), et ce groupement protecteur peut être retiré en milieu acide aqueux.



35. Proposer des conditions pour former l'acide 10 à partir du composé 9.

(3)

Solution: On utilise une base forte pour enlever le H de l'alcyne.

Ajout de CO_2 .

Hydrolyse acide.

Quelques étapes, non décrites ici, ont ensuite permis d'obtenir le diène 11 à partir de l'acide 10. Par réaction de métathèse cyclisante en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération, le diène 11 a conduit au macrolide à 14 atomes 12 (Schéma 4).

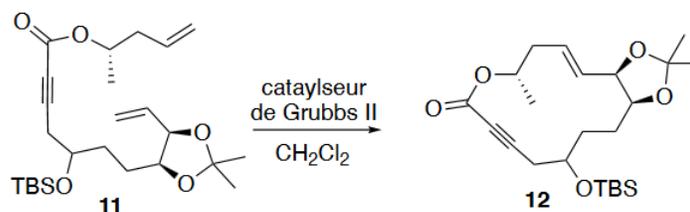


Schéma 4. Obtention du macrolide **12** par métathèse cyclisante.

36. Seul le stéréoisomère de configuration E du composé 12 est obtenu lors de cette réaction. Quelle méthode expérimentale a permis de confirmer la configuration E de la double liaison formée ? (1)

Solution: La RMN permet de distinguer les H cis/trans d'un alcène.

Dans la publication décrivant cette synthèse,¹ les auteurs indiquent que le composé 12 est un mélange de deux stéréoisomères, notés 12a et 12b, pour lesquels les valeurs suivantes sont rapportées dans la partie expérimentale :

$$12a : [\alpha]_D^{25} = -124,6 \text{ (c 0,17, CHCl}_3\text{)} \text{ et } 12b : [\alpha]_D^{25} = -173,3 \text{ (c 0,41, CHCl}_3\text{)}$$

37. Commenter les valeurs de $[\alpha]_D^{25}$ et la présence de deux stéréoisomères 12a et 12b. (1)

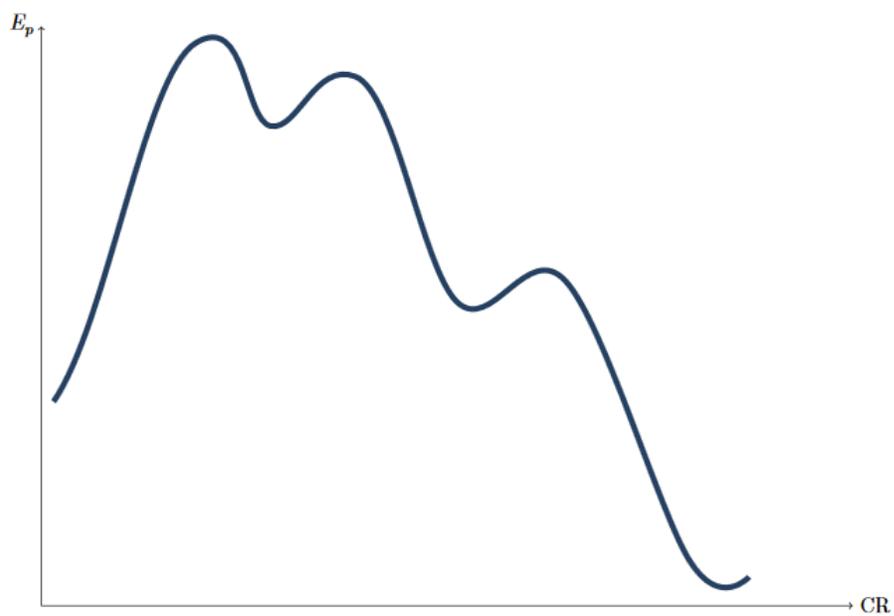
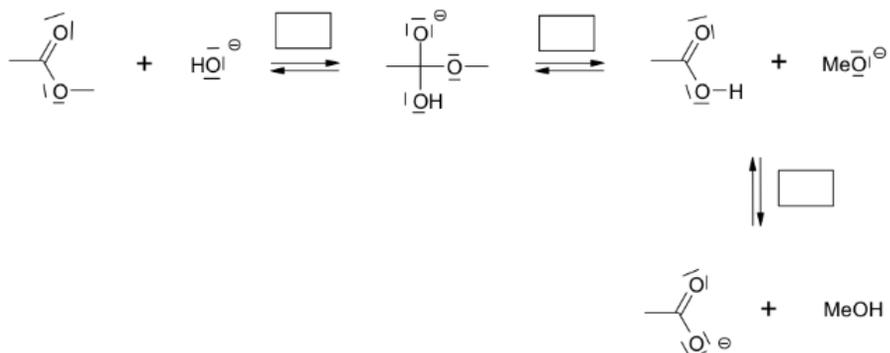
Solution: On a deux diastéréoisomères.

Annexes à rendre avec la copie

Mécanismes postulés pour l'hydrolyse basique de l'éthanoate de méthyle

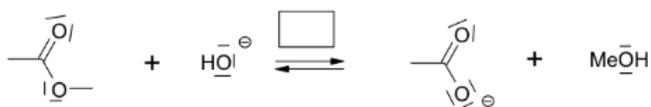
Toutes les étapes de ces mécanismes ont été représentées.

Mécanisme 1

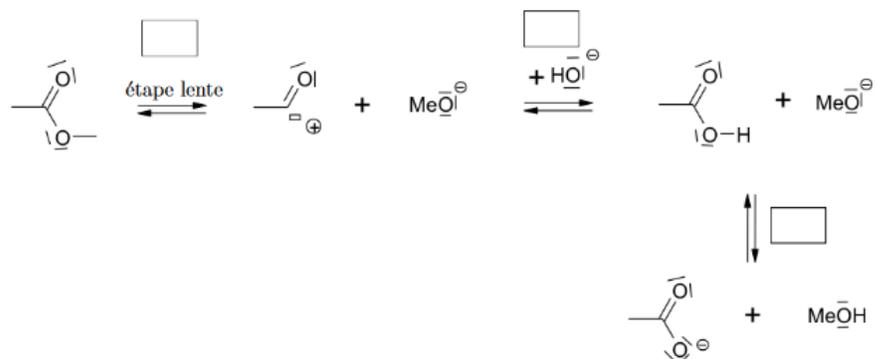


Allure du diagramme d'énergie potentielle en fonction de la coordonnée de réaction pour le mécanisme 1

Mécanisme 2



Mécanisme 3



Mécanisme 4



Mécanisme 5

