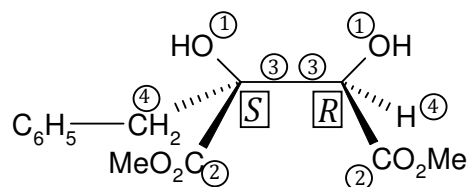


Corrigé problème 4

SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR D'INTÉRÊT BIOLOGIQUE

Séréodescripteurs

1) Descripteurs stéréochimiques de **A** :

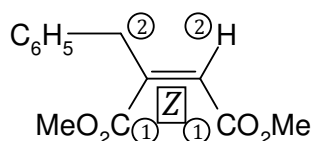


Rappel :

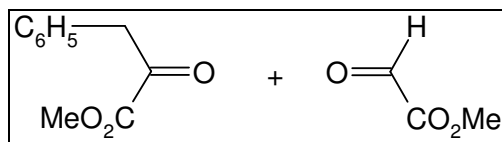


Synthèse de **A** à partir de 2-benzylmaléate de diméthyle

2) Descripteur stéréochimique de **B** :



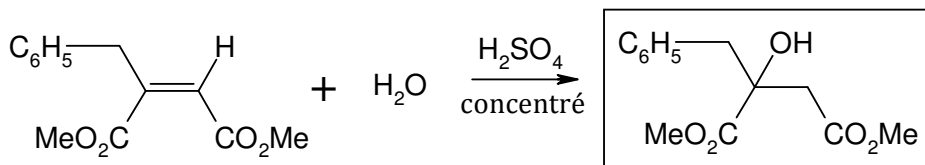
3) L'ozonolyse conduit à la coupure oxydante de la liaison double. Après ozonation, puis traitement réducteur par le sulfure de diméthyle, on obtient :



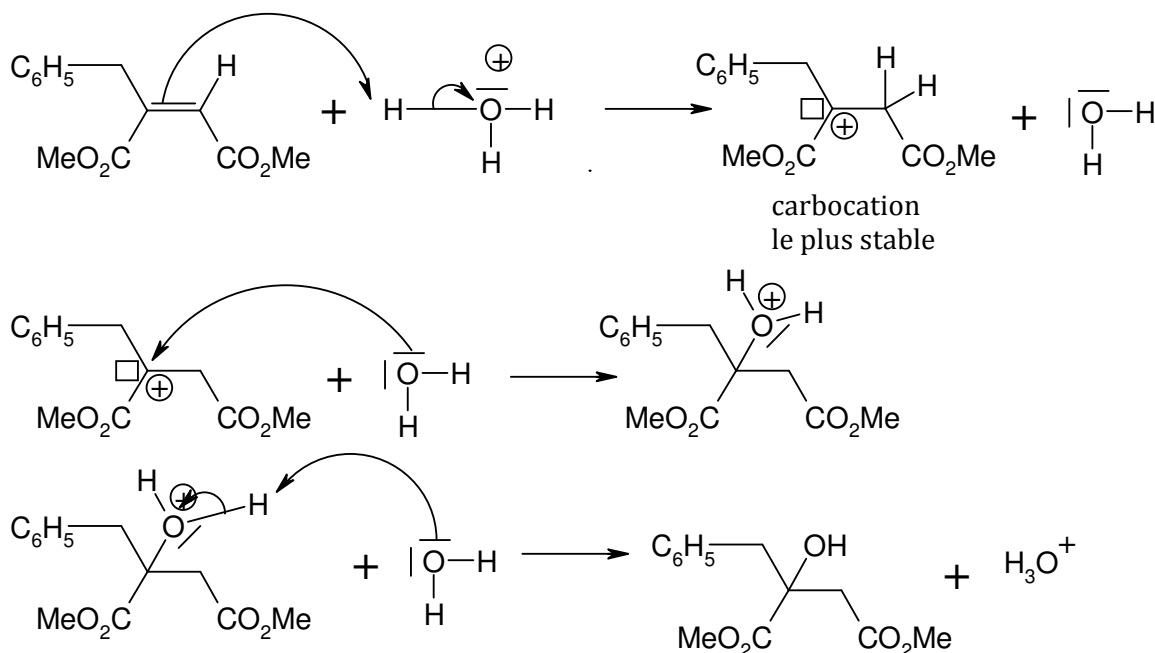
4) Hydratation de **B** :

a) Pour réaliser l'hydratation d'un alcène, on met en présence celui-ci avec une solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique (au moins 50% en masse, davantage si le carbocation est plus difficile à former) et on agite vigoureusement. Le milieu réactionnel est refroidi par un bain eau-glace car la réaction est très exothermique.

b) D'après la **règle de Markovnikov**, le produit majoritaire est celui qui provient du carbocation le plus stable, en l'occurrence le plus substitué.



Mécanisme réactionnel :



Remarque : Le mécanisme a été écrit ici avec l'ion oxonium comme fournisseur de protons. Ici, le carbocation est difficile à former, car il est secondaire et déstabilisé par l'effet inductif attracteur des oxygènes de la fonction ester voisine. Il faudrait donc se placer plutôt dans l'acide sulfurique à 90%, voire pur, pour réaliser cette réaction. Dans ce cas, c'est H_2SO_4 lui-même qui fournit les protons (meilleur que H_3O^+), le produit est un hydrogénosulfate d'alkyle, qui est ensuite hydrolysé en alcool en versant doucement le milieu réactionnel dans de l'eau.

5) L'osmium et le tétraoxyde d'osmium

a) Os : $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^2 4d^{10} 5p^6 6s^2 4f^{14} 5d^6$

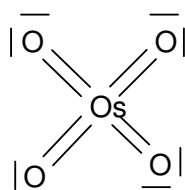
b) Numéro de ligne : 6, car le nombre quantique principal le plus élevé parmi les OA occupées de la configuration est $n_{max} = 6$

Numéro de colonne : 8, car la configuration se termine en $5d^6$, l'osmium est donc dans la sixième colonne du bloc d , celui-ci prenant place après les deux colonnes du bloc s . On rappelle que le bloc f est conventionnellement placé à part, bien qu'il s'intercale théoriquement entre les blocs s et d .

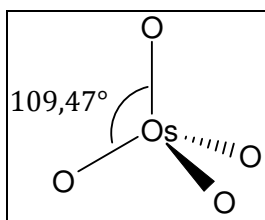
c) O ($Z = 8$) : $1s^2 2s^2 2p^4$

L'oxygène est plus électronégatif que l'osmium. Dans OsO_4 , c'est donc l'oxygène qui se comporte formellement comme un anion. Il tend à devenir O^{2-} car il lui manque deux électrons pour compléter sa couche de valence (l'oxygène a alors pour nombre d'oxydation - II). L'osmium tend à se comporter comme le cation Os^{8+} s'il perd ses huit électrons de valence, les plus faciles à arracher : les deux $6s$ et les six $5d$ (l'osmium a alors pour nombre d'oxydation +VIII). La neutralité s'obtient donc en associant quatre oxygènes pour un osmium.

d) Si on considère que l'osmium apporte huit électrons de valence (les deux $6s$ et les six $5d$) et qu'il peut être hypervalent, on aboutit à la structure de Lewis suivante (qui était fournie à la question 6 !) :

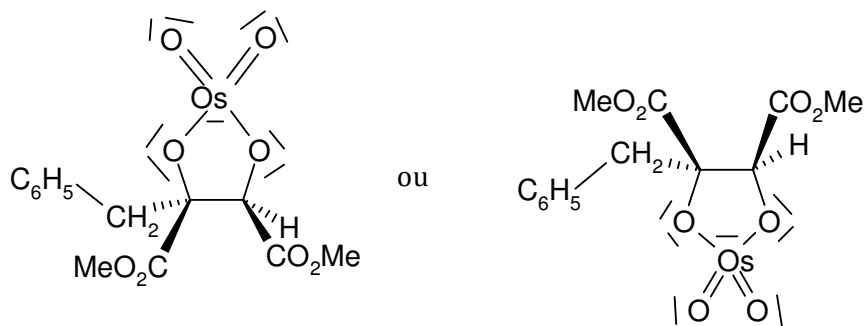


Cette molécule est du type VSEPR AX_4E_0 . Sa géométrie est donc celle d'un **tétraèdre régulier**, avec des angles tous rigoureusement égaux à $109,47^\circ$.

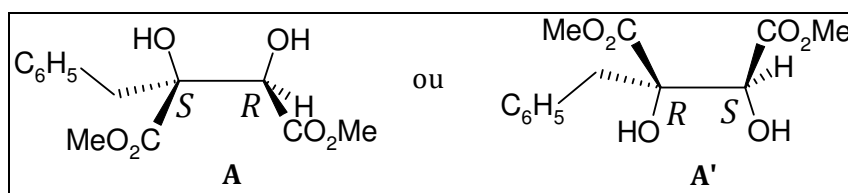


6) L'addition syn

a) On obtient deux produits possibles, selon que l'addition se fait sur l'une ou l'autre face de l'alcène **B** :



b) Le produit de gauche s'hydrolyse en **A**, celui de droite donne l'autre produit **A'** :



c) **A** et **A'** sont énantiomères car ils sont images dans un miroir non superposables. Les descripteurs stéréochimiques le montrent : les descripteurs, portés par des atomes asymétriques ayant des substituants différents, **s'inversent tous les deux**.

d) **B** et OsO_4 sont des molécules achirales. Il ne peut donc pas apparaître de pouvoir rotatoire lors de cette réaction. **A** et **A'** se forment donc en mélange **racémique** (c'est-à-dire en quantités égales). Ceci revient à dire que les deux faces de l'alcène **B** sont équivalentes quant à l'approche de OsO_4 .

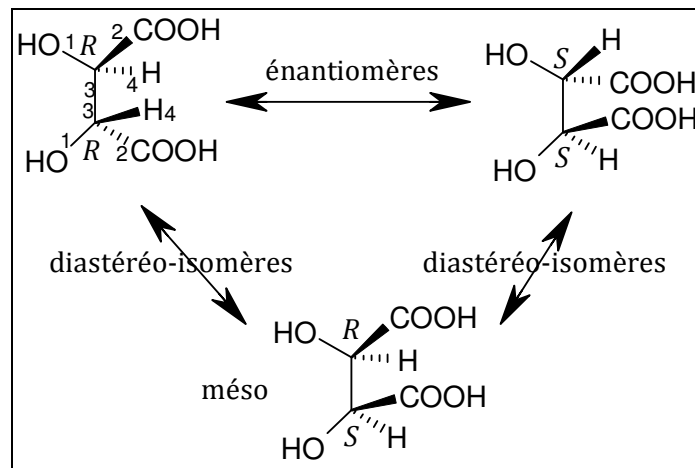
e) Deux énantiomères possèdent les mêmes propriétés physiques et chimiques. Il est donc impossible de les séparer par des méthodes directes. Par exemple, leur solubilité est identique dans tous les solvants courants, qui sont achiraux, la séparation par extraction est donc impossible.

La séparation d'énantiomères, appelée dédoublement ou résolution, nécessite une transformation en diastéréo-isomères par un agent de résolution chiral, ce qui n'est exploitable que dans un nombre restreint de cas.

Utilisation de l'acide tartrique naturel

7) Stéréo-isomères de l'acide tartrique

a) Il existe trois isomères de l'acide tartrique ; l'un d'entre eux est un composé méso.

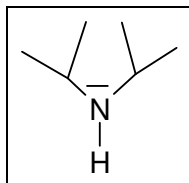


b) D'après l'énoncé, l'acide tartrique naturel est le $(2R,3R)$ et est dextrogyre, c'est le premier parmi les trois ci-dessus. Son énantiomère, le $(2S,3S)$ est donc lévogyre et son pouvoir rotatoire spécifique est opposé à celui de l'acide tartrique naturel.

Le composé méso est **achiral**. Dans la conformation ci-dessus, il possède un **plan de symétrie** perpendiculaire à la feuille et à la liaison C2-C3. Son pouvoir rotatoire est **nul**.

8) Réactions de C

a) Acide conjugué du LDA : la diisopropylamine.



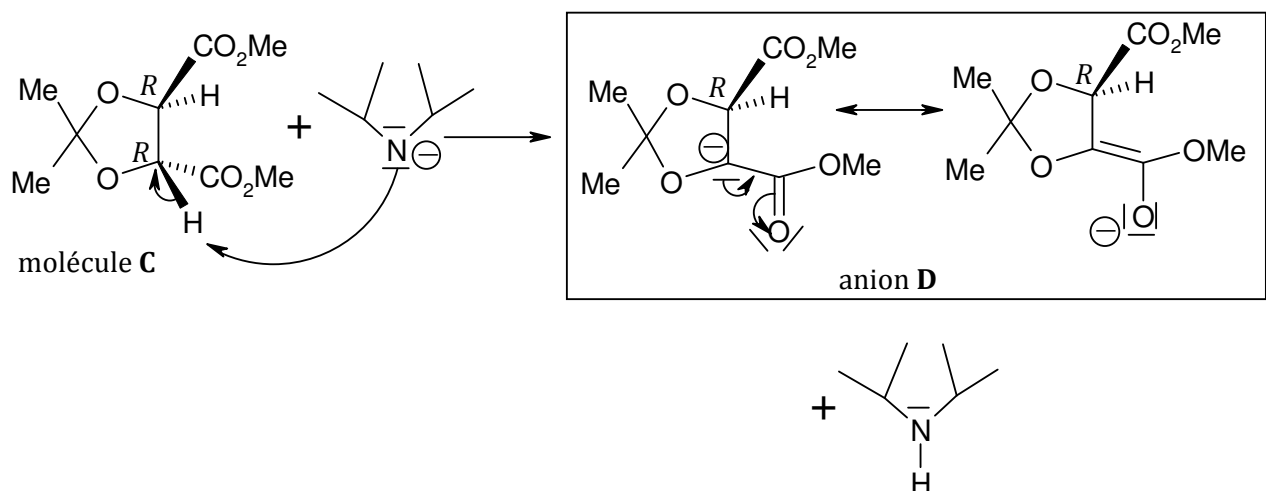
Le pK_a d'un couple amine/amidure est de l'ordre de 35. Le LDA est donc une base extrêmement forte.

Le butyllithium est un organométallique, tout comme un organomagnésien. C'est donc une base très forte (le couple butane/butyllithium a un pK_a de l'ordre de 50). Mais c'est aussi un bon **nucléophile**, qui s'additionnerait sur la fonction ester de **C**, ce qui n'est pas souhaité ici.

Revoir le TP sur la synthèse du triphénylméthanol pour se souvenir que les organomagnésiens s'additionnent aux esters...

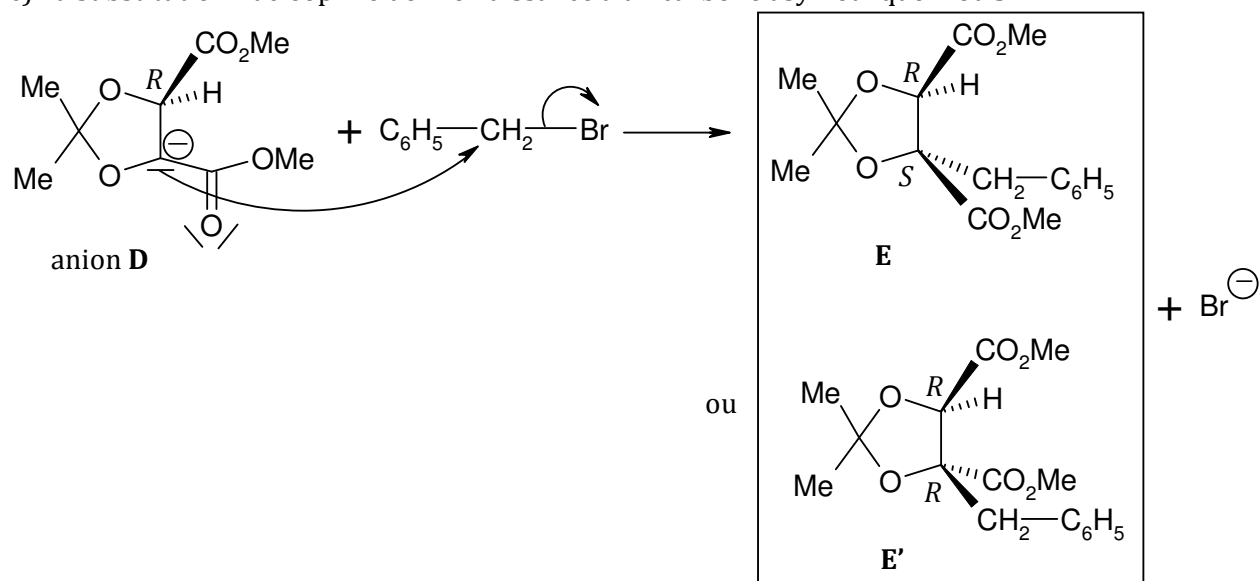
b) On préfère donc utiliser le LDA, qui est une base très forte mais un mauvais nucléophile à cause de l'encombrement des deux groupements isopropyle.

Les deux hydrogènes acides de **C** sont ceux portés par les carbones asymétriques. En effet, l'anion **D** obtenu est **stabilisé par mésomérie** :



Remarque : en arrachant l'hydrogène du haut, cela revient au même, car il reste de toutes façons un seul atome asymétrique dans **D** de configuration *R*.

c) La substitution nucléophile donne naissance à un carbone asymétrique *R* ou *S* :

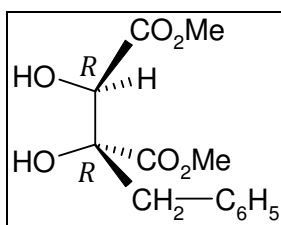


d) **E** et **E'** sont des **diastéréo-isomères** : ils ne sont donc pas au même niveau sur un profil énergétique, les profils énergétiques menant à **E** et **E'** ne sont pas les mêmes... ils ne se forment donc pas en quantités égales.

Pour des raisons d'encombrement stérique, on peut s'attendre à ce que le réactif $\text{Ph} - \text{CH}_2 - \text{Br}$ approche l'anion **D** plutôt du côté opposé au groupe CO_2Me de l'atome asymétrique, donc que **E** soit majoritaire sur **E'**.

9) a) L'hydrolyse de **E** et **E'** restaure les deux groupes hydroxyle : on obtient donc **A** à partir de **E** et un composé nommé **F** à partir de **E'**.

Molécule **F** :



Les descripteurs de **A** sont (*2S,3R*), ceux de **F** sont (*2R,3R*) ; les deux molécules sont donc différentes et non énantiomères : ce sont des **diastéréo-isomères**.

Des diastéréo-isomères ont des propriétés physiques différentes, on peut donc les séparer par des méthodes usuelles : extraction (à condition de trouver un solvant qui dissout mieux l'un que l'autre), chromatographie sur colonne...