

SESSION 2021

AGRÉGATION CONCOURS EXTERNE

Section : PHYSIQUE-CHIMIE
Option : CHIMIE

COMPOSITION DE CHIMIE

Durée : 5 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.

Si vous repérez ce qui vous semble être une erreur d'énoncé, vous devez le signaler très lisiblement sur votre copie, en proposer la correction et poursuivre l'épreuve en conséquence. De même, si cela vous conduit à formuler une ou plusieurs hypothèses, vous devez la (ou les) mentionner explicitement.

NB : Conformément au principe d'anonymat, votre copie ne doit comporter aucun signe distinctif, tel que nom, signature, origine, etc. Si le travail qui vous est demandé consiste notamment en la rédaction d'un projet ou d'une note, vous devrez impérativement vous abstenir de la signer ou de l'identifier.

Tournez la page S.V.P.

A

INFORMATION AUX CANDIDATS

Vous trouverez ci-après les codes nécessaires vous permettant de compléter les rubriques figurant en en-tête de votre copie.

Ces codes doivent être reportés sur chacune des copies que vous remettrez.

Concours	Section/option	Epreuve	Matière
EAE	1500B	101	0386

La chimie durable

Synthèse d'une molécule bioactive à partir de « molécules plateformes » issues de la biomasse

Les énergies fossiles représentent aujourd'hui plus de 95 % de l'énergie primaire consommée. La combustion des hydrocarbures fossiles est donnée comme principale source des émissions anthropiques cumulées de gaz à effet de serre, responsables principaux du changement climatique déjà amorcé¹.

Une transition énergétique, modification structurelle profonde des modes de production et de consommation d'énergie, est donc nécessaire. Pour ce qui concerne la chimie, une transition depuis la pétrochimie vers une chimie du carbone renouvelable, c'est-à-dire issue de la biomasse, majoritairement végétale, est une priorité.² Les recherches scientifiques sur la composition et la transformation chimique de la biomasse ont permis d'étendre le domaine d'application de cette matière première initialement tournée vers la valorisation énergétique. En particulier, la biomasse devient progressivement une source variée de synthons, appelés « molécules plateformes »³, utilisables en synthèse totale.

Les « molécules plateformes » sont des « produits » bruts obtenus à partir des matières premières de la biomasse : production agricole et forestière (biomasse primaire) ainsi que les déchets et les produits en fin de vie (biomasse secondaire).

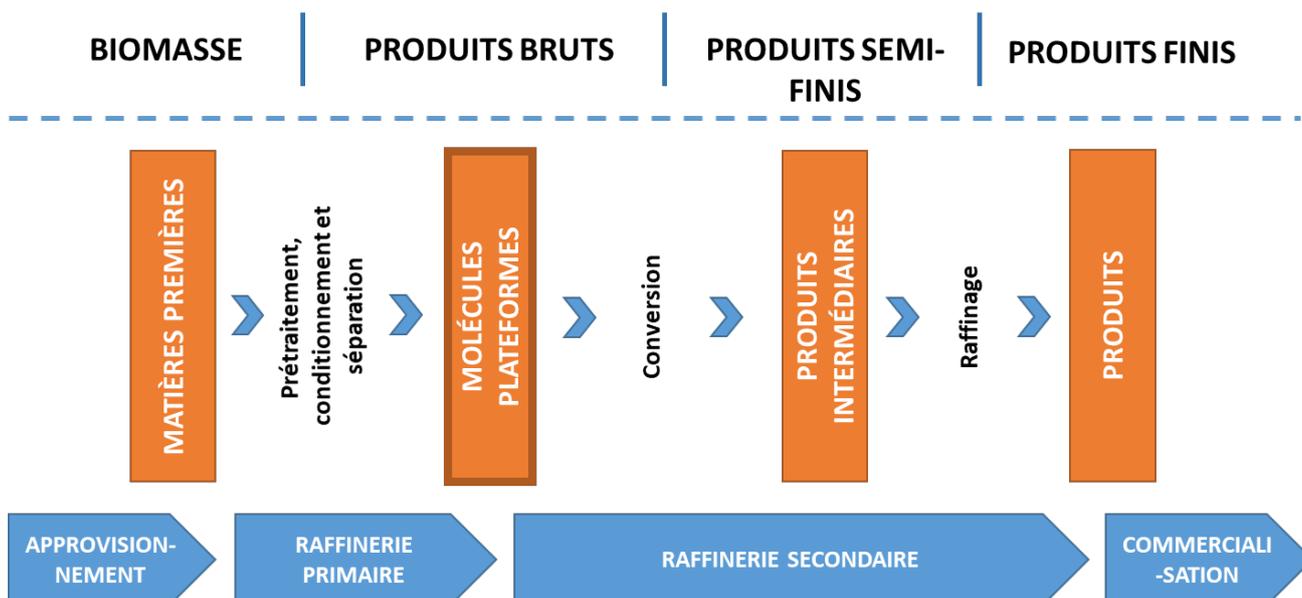


Figure 1 - Étapes de conversion de la biomasse.²

La Figure 1 représente les étapes de conversion de la biomasse, depuis les ressources renouvelables jusqu'aux produits finis commerciaux. Les ressources renouvelables mentionnées précédemment constituent l'approvisionnement de la bioraffinerie. Dans la bioraffinerie dite « primaire », des étapes de séparation plus ou moins complexes sont réalisées afin de générer une matière première plus exploitable pour les procédés chimiques. Ainsi, les grands polymères que sont la cellulose, la lignine et l'hémicellulose sont, par exemple, dissociés par « fractionnement ». Les composés obtenus sont dans la majorité des cas transformés à l'aide d'étapes biochimiques. On obtient ainsi un ensemble

limité de « molécules plateformes », correspondant aux « molécules de commodités » d'une pétrorefinerie. Ces molécules sont ensuite converties, raffinées, formulées dans la bioraffinerie secondaire, dans laquelle la chimie au sens large (catalyse, biocatalyse, thermochimie, etc.) possède un rôle majeur. Des arbres de produits sont ainsi développés pour aboutir *in fine* à des produits finis aux propriétés d'usage ciblées, répondant à des objectifs commerciaux et de rentabilité de la filière.

La Figure 2 recense ainsi un ensemble de « molécules plateformes » de C1 à C6. Elles sont pour la plupart dérivées du glucose, lui-même pouvant être issu de la cellulose.

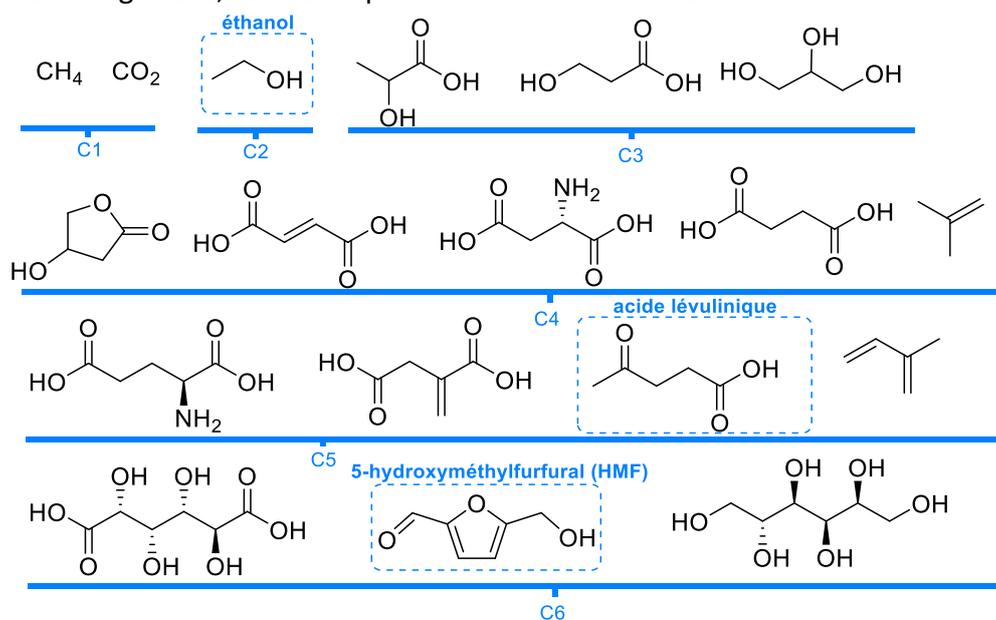


Figure 2 - Quelques exemples de « molécules plateformes » importantes.²

Les « molécules plateformes » constituent des objets d'études extrêmement intéressants dans le cadre de développements méthodologiques en synthèse organique, notamment lorsqu'il s'agit de développer des molécules aux fonctionnalités nouvelles destinées à des secteurs à moyenne ou haute valeur ajoutée tels que l'industrie pharmaceutique, cosmétique ou encore agrochimique.

Ce sujet propose l'étude de la synthèse organique totale d'une molécule complexe, l'aspergillide A, pour laquelle l'intégralité de la chaîne carbonée a été obtenue à partir de différentes « molécules plateformes » issues de la biomasse. La déconnexion rétrosynthétique de l'aspergillide A est représentée sur la Figure 3. Les « molécules plateformes » utilisées pour sa synthèse sont l'acide lévulinique, le 5-hydroxyméthylfurfural (HMF) et l'éthanol⁴. Dans un premier temps, l'obtention de ces trois « molécules plateformes » est abordée avant d'étudier la synthèse de l'aspergillide A.

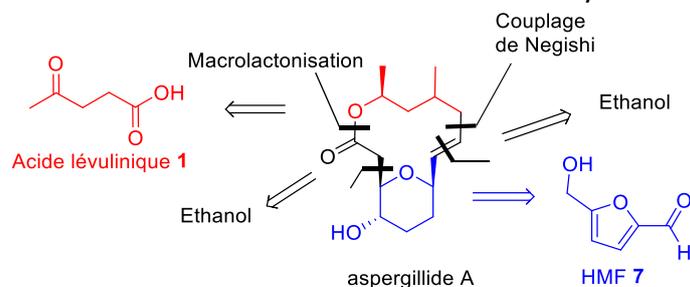


Figure 3-Déconnexion rétrosynthétique de l'aspergillide A à partir des « molécules plateformes »

Plan du sujet :

1	Obtention de « molécules plateformes » à partir de la biomasse.....	3
1.1	Le bioéthanol.....	3
1.1.1	Obtention du bioéthanol par fermentation alcoolique.....	3
1.1.2	Le bioéthanol comme source d'énergie	4
1.2	Obtention du HMF et de l'acide lévulinique à partir de la biomasse ⁷⁻⁸	5
1.2.1	Cinétique de la synthèse du HMF à partir du fructose sans catalyseur	5
1.2.2	Synthèse du HMF à partir du fructose avec de l'acide sulfurique comme catalyseur	7
1.2.3	Obtention du HMF à partir du fructose en milieu diphasique CO ₂ -H ₂ O	8
2	Synthèse de l'aspergillide A ⁴	8
2.1	Synthèse du fragment A à partir de l'acide lévulinique.....	9
2.2	Synthèse du fragment B à partir du HMF	11
2.3	Assemblage des fragments par couplage de Negishi en phase micellaire ¹⁴	18
2.4	Fin de la synthèse de l'aspergillide A	19

L'astérisque en début de question indique une question fondamentale.

1 Obtention de « molécules plateformes » à partir de la biomasse

Dans cette partie, l'obtention, à partir de la biomasse, des trois « molécules plateformes » utilisées dans la synthèse de l'aspergillide A (Figure 3) est étudiée.

1.1 Le bioéthanol

1.1.1 Obtention du bioéthanol par fermentation alcoolique

L'éthanol obtenu à partir de la biomasse est généralement appelé « bioéthanol ». Tous les sucres possédant 6 carbones fermentescibles, principalement le glucose, peuvent être convertis en éthanol et en dioxyde de carbone après fermentation. Celle-ci s'effectue de manière anaérobie et est catalysée par une enzyme produite par une levure, *Saccharomyces cerevisiae*.

Le « bioéthanol » sert principalement d'additif aux carburants traditionnels (essence et gazole), mais il devient également une « molécule plateforme » essentielle pour la chimie des grands intermédiaires biosourcés comme le « bioéthylène » ou le « biobutadiène » permettant de fabriquer des « biopolymères »¹.

A l'issue de la fermentation du glucose, obtenu à partir de la cellulose, le fractionnement du mélange obtenu, dont le titre est d'environ 12-14% d'éthanol en volume, conduit à séparer l'éthanol du reste des constituants. La technologie appliquée comprend deux étapes : la distillation et l'élimination de l'eau résiduelle⁵.

1. *Comment obtenir le glucose à partir de la cellulose ?
2. On parle couramment de « bioéthanol » de première et de deuxième génération. Expliquer la différence entre les modes d'obtention du « bioéthanol » de première génération et de deuxième génération.
3. *Ecrire l'équation chimique simplifiée de la réaction (1) modélisant la fermentation anaérobie du glucose solide en éthanol liquide catalysée par *Saccharomyces cerevisiae*.
4. *Déterminer la valeur de l'enthalpie standard de cette réaction (1) à 298 K. Quelles sont les conséquences sur le processus industriel de fermentation anaérobie ?

Pasteur a montré que d'autres composés que l'éthanol et le gaz carbonique sont également synthétisés durant la fermentation. Les principaux sous-produits formés sont le glycérol, l'ion succinate et les huiles de fusel (mélange d'alcools amylique et propylique et de leurs isomères),

auxquels vient s'ajouter la production des cellules de microorganismes capables de fermenter les sucres en éthanol. Le rendement en éthanol de la réaction (1) (appelé rendement de Pasteur⁶), généralement considéré comme la valeur maximale que l'on peut atteindre en fermentation alcoolique, est égal à 94,7 %.

5. *Déterminer la valeur de la masse d'éthanol produite au maximum à partir de 100 g de glucose.

Le mélange obtenu à l'issue de la fermentation des sucres subit une distillation fractionnée. Le distillat obtenu présente un titre en éthanol compris entre 82 et 87 % en volume. La rectification mise en œuvre par la suite permet d'obtenir un titre volumique en éthanol à environ 97 %. Enfin, l'élimination de l'eau résiduelle permet d'obtenir de l'éthanol quasi-pur (>99,7 % en masse).

6. *Expliquer pourquoi, ni la distillation fractionnée du mélange obtenu à l'issue de la fermentation, ni la rectification suivante ne permettent d'obtenir directement de l'éthanol pur à pression atmosphérique. *On pourra s'appuyer sur un schéma.*

7. Décrire une méthode permettant d'éliminer l'eau contenue dans le distillat pour obtenir de l'éthanol absolu à partir du mélange issu de la rectification.

1.1.2 Le bioéthanol comme source d'énergie

L'éthanol peut être utilisé comme carburant. Le Tableau 1 indique les principales caractéristiques de différents carburants.

Le pouvoir calorifique inférieur (PCI) est une propriété des combustibles. Il indique l'énergie libérée par la combustion complète d'une unité de masse ou de volume d'un combustible, la vapeur d'eau étant supposée non condensée. La connaissance de la valeur du PCI est utile lorsqu'il s'agit de comparer des combustibles pour lesquels la condensation des produits de combustion est difficile ou qu'une température plus basse que 150 °C ne peut être mise en œuvre.

Le PCI est une grandeur surtout utilisée en Europe. Aux États-Unis et au Canada, c'est le pouvoir calorifique supérieur (PCS) qui est surtout utilisé. Le pouvoir calorifique supérieur (PCS) est l'énergie libérée par la combustion à laquelle se rajoute l'énergie libérée lors de la condensation de la vapeur d'eau contenue dans les fumées. Grâce à la récupération de l'énergie libérée lors de la vaporisation et à la référence au PCI, les chaudières à condensation affichent des rendements supérieurs à 100 % par rapport au PCI.

Caractéristiques	Supercarburant	Éthanol	ETBE	Gazole	Huile végétale	Ester méthylique d'huile de colza
Masse volumique (kg/m ³)	748 à 762	794	745	835 à 845	916	870 à 900
Température d'ébullition (°C)	30 à 190	78,3	72,8	180 à 360		
Pression de vapeur Reid (1) (bar)	0,7 à 0,9	1,54	0,4			
PCI massique (kJ/kg)	42836	26807	36120	42335	37445	37556
PCI volumique (kJ/L)	32020	21285	26910	35350	34300	33200
Indice d'octane IOR (2)	95 à 98	120	118			
Indice de cétane (2)	49	32 à 36,5	49 à 54
Viscosité à 20 °C (mm ² /s)	4,2	77	6,9 à 8,4

ETBE : éthyl-tertiobutyl-éther
 PCI : pouvoir calorifique inférieur
 IOR : indice d'octane recherche (en anglais RON : *Research Octane Number*)
 (1) La pression de vapeur Reid (PVR) est mesurée à une température de 37,8 °C (100 °F).
 (2) Les indices d'octane et de cétane des composés oxygénés ne sont pas toujours établis avec une grande précision. Ceci est dû aux méthodes appliquées aux produits pétroliers, mal adaptées dans les zones de valeurs non usuelles aux produits oxygénés considérés (alcools, éthers, huiles végétales).

Tableau 1 - Principales caractéristiques des biocarburants et comparaison avec celles de l'essence et du gazole⁵.

8. *Pourquoi dit-on que le « bioéthanol » ne contribue pas à aggraver certains impacts environnementaux globaux, comme par exemple l'effet de serre ? Justifier.

9. *Retrouver, par le calcul, la valeur du pouvoir calorifique inférieur (PCI) volumique de l'éthanol (Tableau 1) et déterminer la valeur de son pouvoir calorifique supérieur (PCS) volumique.
10. Expliquer pourquoi des rendements supérieurs à 100 % peuvent être annoncés pour certaines chaudières à condensation.

1.2 Obtention du HMF et de l'acide lévulinique à partir de la biomasse ⁷⁻⁸

Parmi l'ensemble des « molécules plateformes », le 5-hydroxyméthylfurfural (HMF) et l'acide lévulinique (Figure 4) tiennent une place majeure puisqu'elles ont été répertoriées par le département de l'Énergie des États-Unis (DoE) comme deux des douze molécules à produire prioritairement par les bioraffineries⁹.

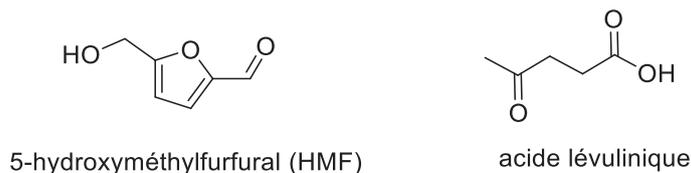


Figure 4 - Structures du 5-hydroxyméthylfurfural (HMF) et de l'acide lévulinique

En effet, le HMF est un intermédiaire à forte valeur ajoutée qui peut, par exemple, être oxydé en acide 2,5-furandicarboxylique (FDCA), monomère de choix dans la synthèse d'un polyester 100 % biosourcé, le polyfuranoate d'éthylène, nommé PEF, qui peut être utilisé pour la fabrication de bouteilles (à la place du polytéréphtalate d'éthylène, PET)¹⁰.

Le HMF est également le précurseur de l'acide lévulinique, qui, par estérification avec des alcools légers, fournit des solvants. Cet acide a aussi été utilisé comme intermédiaire dans la synthèse de résines thermodurcissables et comme synthon pour la préparation de principes actifs.

Le glucose et le fructose sont les deux précurseurs classiquement utilisés pour obtenir du HMF. Par triple déshydratation à hautes températures et en présence d'un catalyseur acide, ces deux monosaccharides sont transformés en HMF. Les rendements en HMF sont meilleurs lorsque le substrat est le fructose car il possède déjà une structure cyclique à cinq chaînons (appelée furanose) qui est la même que celle du HMF (Figure 5).

1.2.1 Cinétique de la synthèse du HMF à partir du fructose sans catalyseur

Le HMF peut être obtenu à partir du fructose avec un rendement de 17 % en 2 heures, à 150°C et sans catalyseur (Figure 5). Le rendement progresse à 40 % en 7 heures à 150°C. L'évolution temporelle des concentrations des réactifs et des produits est présentée dans le Tableau 2 et sur la Figure 6

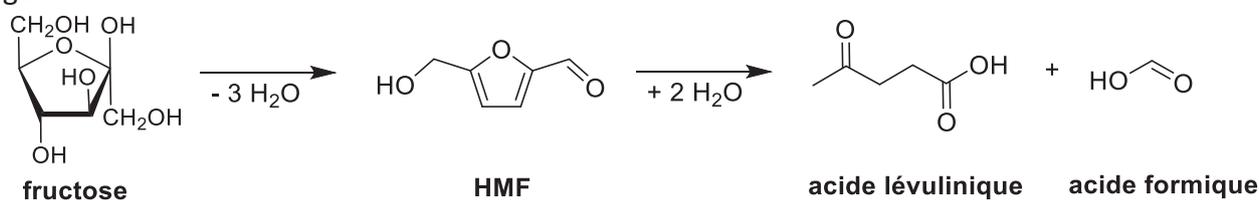


Figure 5 - Schéma de synthèse du HMF à partir de fructose considéré dans cette étude

t / min	0	60	100	180	240	300	360
[Fructose] / mol.L ⁻¹	0,340	0,263	0,225	0,169	0,132	0,100	0,0813
[HMF] / mol.L ⁻¹	0	0,0125	0,0313	0,0594	0,0825	0,100	0,113

Tableau 2 - Concentrations du fructose et du HMF à différentes dates, à 150°C

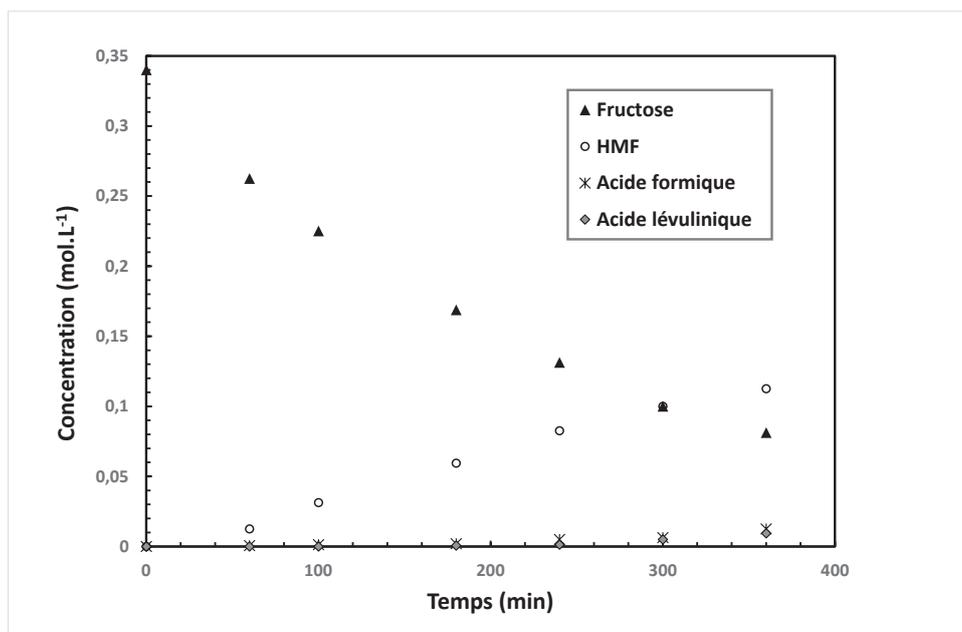


Figure 6 – Evolution temporelle des concentrations en réactifs et en produits de la conversion du fructose en HMF à 150°C, à pression saturante de vapeur d'eau¹⁰

L'obtention du HMF à partir du fructose, en absence de catalyseur, peut s'expliquer par deux phénomènes :

- l'auto-ionisation de l'eau à haute température qui libère des protons jouant le rôle de catalyseur acide de Brönsted, également appelée dans la littérature conditions hydrothermales,
 - la formation de coproduits acides au cours de la réaction, tels que l'acide formique et l'acide lévulinique, dont la dissociation en solution aqueuse libère des protons agissant comme catalyseurs.
- Dans un premier temps, on étudie la réaction d'auto-protolyse de l'eau comme source de protons à 150°C. La Figure 7 représentant l'évolution du produit ionique de l'eau K_e en fonction de la température, à la pression de 25 MPa, sera utilisée à cette fin.

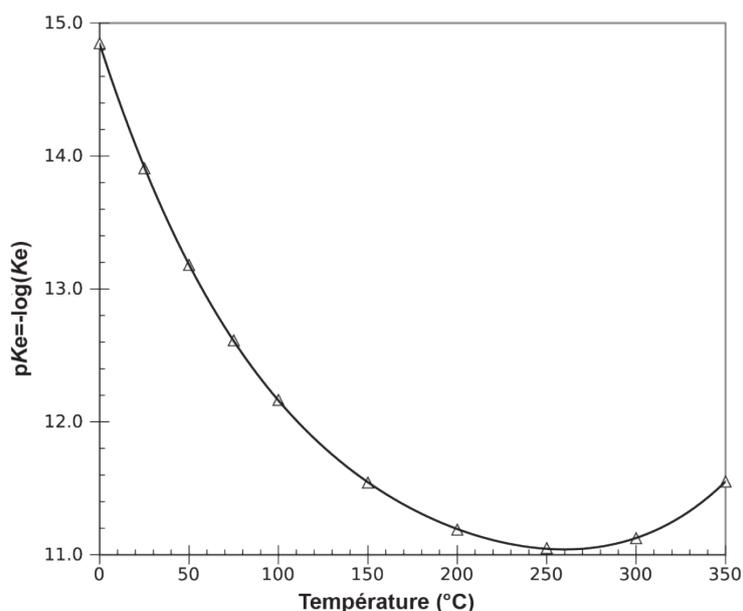


Figure 7 - Évolution du produit ionique de l'eau K_e en fonction de la température, à la pression de 25 MPa

11. Effectuer une étude thermodynamique portant sur l'influence de la pression sur la valeur du produit ionique de l'eau K_e et montrer que cette influence est négligeable.
12. Estimer la valeur du pH de l'eau à 25°C et à 150°C. Conclure.

La formation de sous-produits acides, acide lévulinique et acide formique, contribue également à la production de protons catalysant la déshydratation du fructose en HMF.

En 1 heure, à 150°C, il s'est formé 0,0026 mol.L⁻¹ d'acide formique et 0,00015 mol.L⁻¹ d'acide lévulinique.

13. *En précisant clairement toutes les hypothèses formulées, déterminer la valeur du pH à 150°C du mélange réactionnel au bout d'une heure.
14. *Montrer que la vitesse de consommation du fructose suit une loi cinétique d'ordre apparent 1 par rapport au fructose. Déterminer la valeur de la constante de vitesse apparente k' à 150°C.

Plusieurs essais de synthèse du HMF, dans l'eau et sans catalyseur, ont été réalisés en faisant varier la température et la durée de réaction. Les résultats de différents essais réalisés à 120, 150 et 160°C pendant une durée de 1 heure à 24 heures sont présentés dans le Tableau 3.

T (°C)	t	X_F (%mol)	Y_{HMF} (%mol)	Y_{HMF} (%mass)	S_{HMF} (%mol)
120	24 h	18,6	13,2	9,2	71
150	90 min	18,6	11,5	8,0	62
150	5 h	63,6	36,5	25,5	57
150	7 h	85,6	37,3	26,1	44
160	90 min	43,8	27,4	19,2	63

Tableau 3 - Synthèse du HMF à partir du fructose, dans l'eau et sans catalyseur (X : taux de conversion ; Y : rendement ; S : sélectivité)

15. Conclure sur les conséquences d'une augmentation de la température pour cette voie de synthèse de l'HMF à partir du fructose.

1.2.2 Synthèse du HMF à partir du fructose avec de l'acide sulfurique comme catalyseur

Afin d'étudier l'influence du pH sur la cinétique de la formation du HMF, différentes concentrations d'acide sulfurique ont été utilisées pour fixer le pH au cours de la synthèse.

Le Figure 8 donne la variation du logarithme népérien de la constante de vitesse apparente k' , associée à la vitesse de consommation du fructose, en fonction du pH ainsi que les paramètres de la modélisation linéaire de cette évolution.

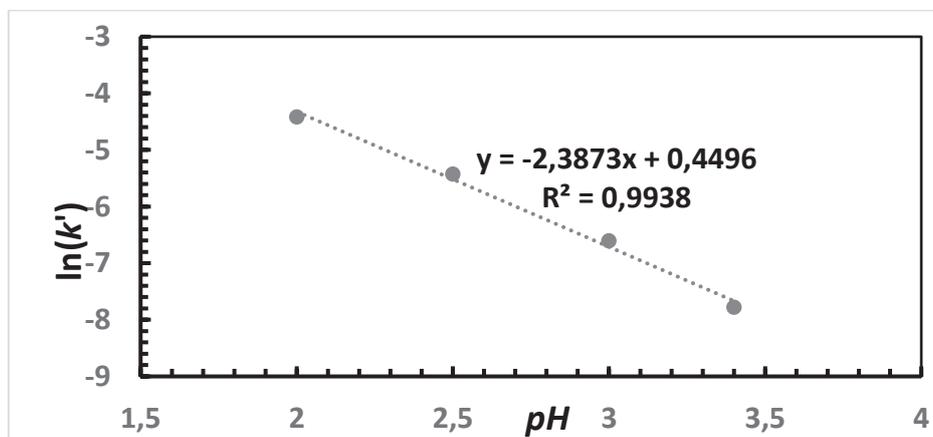


Figure 8 - Logarithme népérien de la constante de vitesse apparente k' (en min⁻¹) en fonction du pH (à 150°C).

16. Indiquer ce que représente le facteur R^2 et commenter la pertinence de l'utilisation de R^2 dans cette exploitation expérimentale. Citer une autre grandeur susceptible d'être utilisée pour valider la modélisation.
17. Si la modélisation précédente est validée, déterminer la valeur de l'ordre partiel par rapport à la concentration en protons H^+ de la réaction de synthèse du HMF à partir du fructose. Commenter la valeur de cet ordre par rapport aux résultats précédents et déterminer la valeur de la constante de vitesse k de la réaction à $150^\circ C$.

1.2.3 Obtention du HMF à partir du fructose en milieu diphasique CO_2-H_2O

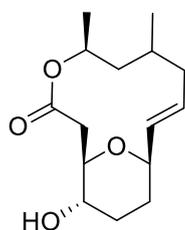
Les résultats précédents montrent que le rendement de la conversion passe par un maximum avant de diminuer du fait de la dégradation du HMF en acides lévulinique et formique (Figure 5) ; il a donc été envisagé d'extraire en continu le HMF formé par du dioxyde de carbone supercritique. En plus de son pouvoir extractant, le dioxyde de carbone sert à acidifier la phase aqueuse ce qui catalyse la synthèse du HMF.

18. Donner les principales caractéristiques d'un solvant. Expliquer, en dix lignes maximum, les caractéristiques intervenant dans le choix d'un solvant d'extraction efficace.
19. *Représenter l'allure du diagramme de phases $P = f(T)$ du dioxyde de carbone que l'on légendera le plus précisément possible en fonction des données fournies.
20. Citer une application industrielle du dioxyde de carbone supercritique.
21. Citer les avantages présentés par l'utilisation du dioxyde de carbone supercritique par rapport à d'autres fluides supercritiques.
22. *Décrire comment récupérer simplement le HMF après son extraction par le dioxyde de carbone supercritique. *On pourra s'appuyer sur le diagramme d'état tracé.*

2 Synthèse de l'aspergillide A⁴

La synthèse de l'aspergillide A, produit naturel possédant une activité biologique très prometteuse, a été réalisée de sorte que tous les atomes de carbone présents proviennent de « molécules plateformes » issues de la biomasse tels que l'éthanol, l'acide lévulinique et le 5-hydroxyméthylfurfural (HMF) (Figure 3).

Ce type de synthèse utilisant l'ensemble des « molécules plateformes » issues de la biomasse à la place des réactifs chimiques provenant des ressources fossiles connaît un développement important. Tout cela dans un esprit de durabilité mais aussi d'économie potentielle.



aspergillide A

Figure 9 - Structure de l'aspergillide A

L'aspergillide A (Figure 9) est un macrolide cytotoxique produit par le champignon marin *Aspergillus ostianus*. Cette molécule a été isolée en 2008 par le groupe de Kusumi. Ce composé présente une

activité cytotoxique puissante contre les cellules de leucémie lymphoïdes de souris (L1210) avec une valeur de LD₅₀ de seulement 2,1 µg.mL⁻¹.

De plus, les architectures moléculaires uniques des aspergillides ont attiré une attention particulière de la part de la communauté de la chimie de synthèse car ce sont les premiers exemples de structure macrocyclique à 14 atomes incorporant une unité tétrahydro ou dihydropyrane sous une forme qui n'est pas un hémiacétal.

Les déconnexions rétrosynthétiques utilisées par l'équipe de Loh en 2015 sont représentées sur la Figure 3. Elles montrent comment les trois « molécules plateformes » sont utilisées dans cette synthèse. La synthèse des deux fragments principaux sera étudiée avant d'étudier comment ces deux synthons ont été assemblés.

2.1 Synthèse du fragment A à partir de l'acide lévulinique

2.1.1 Premières étapes de la synthèse du fragment A

L'acide lévulinique **1** est tout d'abord transformé en un diol **2** représenté sur la Figure 10 sous forme d'un mélange racémique avec un rendement de 88%. Le composé **2** est ensuite soumis à un dédoublement cinétique enzymatique avec une lipase (Novozyme[®] 435) en présence d'acétate de vinyle, à température ambiante pendant 4 heures. Dans ces conditions, le taux de conversion τ est de 57%. Le mélange brut des produits **3** et **4** obtenus est directement repris dans le dichlorométhane puis de l'imidazole et du chlorure de tert-butyldiphénylsilane TBDPSCI sont ajoutés. Le mélange obtenu est agité pendant deux heures avant traitement et purification pour donner un éther silylé **5** avec un rendement de 40% sur les deux étapes (*ee* > 99%).

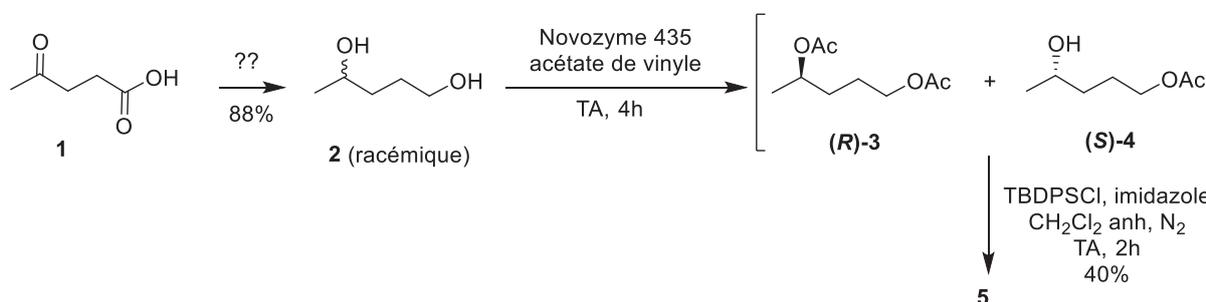


Figure 10 - Début de la synthèse du **fragment A** racémique à partir de l'acide lévulinique **1**

23. *Proposer un réactif et des conditions opératoires pour transformer l'acide lévulinique **1** en composé **2**.
24. *Expliquer, en quelques lignes, le principe d'un dédoublement cinétique de mélange racémique. Indiquer la valeur du rendement maximum et citer un inconvénient de ce procédé.
25. *Donner la structure du composé **5**. Préciser le(s) rôle(s) de l'imidazole dans cette étape. Donner l'équation de la réaction modélisant cette transformation. Indiquer l'objectif de la formation du composé **5** à partir du composé **4** dans la suite de la synthèse.
26. *Après avoir défini la notion d'excès énantiomérique *ee*, citer deux techniques expérimentales permettant de déterminer cette valeur et décrire succinctement comment chaque technique permet d'obtenir la valeur de l'excès énantiomérique.

2.1.2 Étude du dédoublement cinétique du mélange racémique de (R)-4 et de (S)-4

Le composé **2** (mélange racémique) est d'abord transformé en un mélange racémique de mono-esters **(R)-4** et **(S)-4** avec de l'acétate de vinyle. Le dédoublement cinétique intervient lors de l'acétylation de l'alcool secondaire des mono-esters énantiomères. On suppose que les deux voies de transformation de la Figure 11 sont des réactions de pseudo ordre 1 par rapport aux mono-esters et de constantes de vitesse apparentes respectivement notées k_R et k_S .

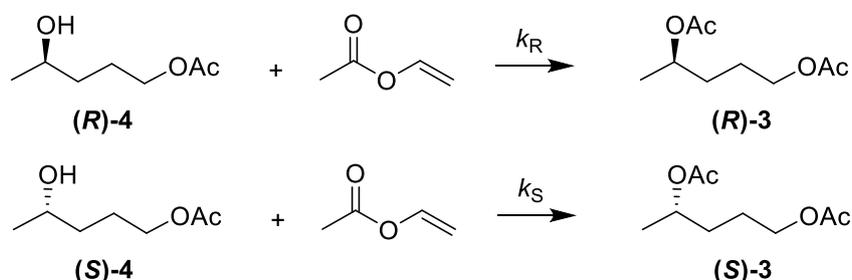


Figure 11 - Dédoublement cinétique

On note τ le taux de conversion du mélange racémique de mono-esters **(R)-4** et **(S)-4**. L'efficacité du dédoublement cinétique est évaluée par l'excès énantiomérique ee du substrat (mélange de **(R)-4** et **(S)-4**) résiduel. Cette valeur est reliée à τ et au facteur de sélectivité défini par $s = k_R/k_S$.

- 27.** Exprimer le facteur de sélectivité s en fonction des concentrations en **(S)-4** et **(R)-4** notées respectivement $[(S)\text{-4}]$ et $[(R)\text{-4}]$ et en fonction de leurs concentrations initiales $[(S)\text{-4}]_0$ et $[(R)\text{-4}]_0$.
- 28.** Exprimer alors la sélectivité s en fonction du taux de conversion τ et de l'excès énantiomérique ee du substrat résiduel.

La Figure 12 montre l'évolution de l'excès énantiomérique du substrat résiduel en fonction du taux de conversion τ , pour des valeurs du facteur de sélectivité s différentes.

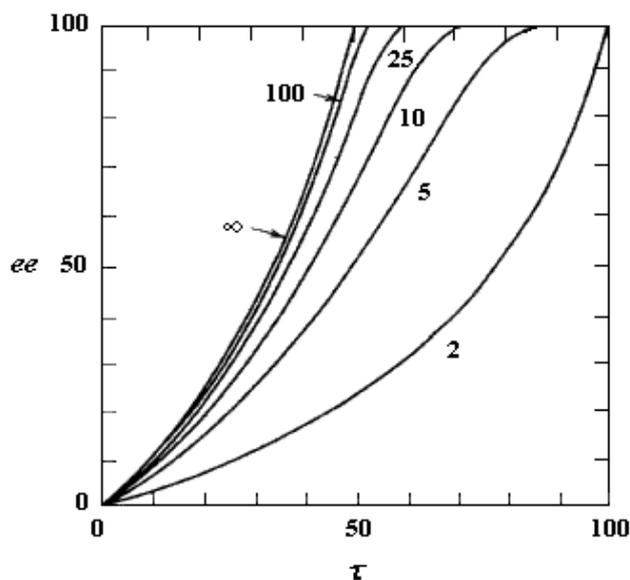


Figure 12 - Évolution de l'excès énantiomérique ee du substrat en fonction du taux de conversion τ pour différentes valeurs du facteur de sélectivité s ¹¹

- 29.** A l'aide des résultats expérimentaux évaluer le facteur de sélectivité pour le dédoublement cinétique étudié et en déduire la valeur de la différence d'énergie d'activation entre les deux réactions présentées sur la Figure 11. Commenter la valeur obtenue.

2.1.3 Fin de la synthèse du fragment A

Le composé **5** est traité par du carbonate de potassium dans un mélange hydroalcoolique (eau-méthanol). Le composé **6** de formule brute $C_{21}H_{30}O_2Si$ est obtenu avec un rendement de 96%.

Le composé **6** est ensuite traité par 2,0 équivalents de triphénylphosphine, 4,0 équivalents d'imidazole et 2,2 équivalents de diiode dans un mélange THF/acétonitrile (6/5) à température ambiante pendant 3 heures pour conduire, avec un rendement de 98 %, au **fragment A**, représenté sur la Figure 13.

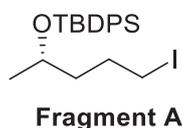


Figure 13 – Structure du **fragment A**

30. *Donner la structure du composé **6**, ainsi que le nom courant et le mécanisme de la réaction de formation du composé **6** à partir du composé **5**.
31. Sachant qu'il se forme intermédiairement de l'oxyde de triphénylphosphine, donner le mécanisme permettant d'obtenir le **fragment A** à partir du composé **6** et préciser les rôles respectifs de l'imidazole et du diiode. Préciser l'espèce qui est réduite pour former le **fragment A**. Justifier.
32. *Proposer deux autres méthodes permettant de transformer le composé **6** en **fragment A**. Expliquer le choix des conditions utilisées dans cette synthèse.
33. *Déterminer la valeur du rendement d'obtention du **fragment A** à partir de l'acide lévulinique **1**.

2.2 Synthèse du fragment B à partir du HMF

2.2.1 Début de la synthèse du fragment B

La première étape de la synthèse de ce fragment consiste à protéger l'alcool primaire du **HMF 7** sous forme d'éther-oxyde benzylique pour obtenir le composé **8** (Figure 14).

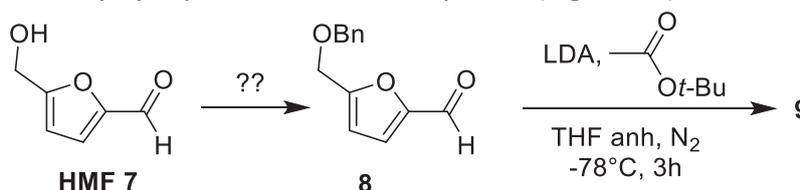


Figure 14 - Début de la synthèse du **fragment B**

34. *Proposer un ensemble de réactifs permettant de réaliser cette première étape de la transformation du **HMF 7** en composé **8**.

De l'acétate de *tert*-butyle (1,5 éq) dans le THF anhydre (20 mL) est ajouté lentement à une solution de diisopropylamide de lithium (LDA) (1,5 éq) dans le THF anhydre à -78°C , puis le mélange est agité pendant 30 minutes. Le composé **8** (1,0 éq) préalablement dissous dans le THF anhydre (45 mL) est alors ajouté au goutte-à-goutte toujours à -78°C . Le mélange est agité pendant encore 3 heures à cette même température. Après traitement, le composé **9**, de formule brute $C_{19}H_{24}O_5$ est obtenu sous forme d'un mélange racémique de deux énantiomères notés **9a** et **9b**.

On donne les signaux des spectres de RMN du proton et du carbone 13 ainsi que les principales bandes du spectre infrarouge du mélange des deux énantiomères **9a** et **9b**.

- RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) δ (ppm) : 7,35-7,30 (m; 5H); 6,27 (d; $J = 3,2$ Hz; 1H); 6,23 (d; $J = 3,1$ Hz; 1H); 5,10- 5,04 (m; 1H); 4,54 (s; 2H); 4,45 (s; 2H); 3,38 (d; $J = 5,0$ Hz; 1H); 2,82 (dd; $J = 16,5$ Hz; 7,6 Hz; 1H); 2,75 (dd; $J = 16,4$ Hz; 4,8 Hz; 1H); 1,46 (s; 9H);
s = singulet ; d = doublet ; dd = doublet de doublets ; m = multiplet ;
 - RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) δ (ppm) : 171,5; 155,4; 151,2; 138,0; 128,5; 128,0; 127,9; 110,3; 107,0; 81,8; 72,1; 64,6; 64,1; 40,9; 28,2;
 - IR (pur ; NaCl ; cm^{-1}) : 3443; 3060; 2980; 2929,9; 1726; 1454; 1151.
35. *L'acétate de *tert*-butyle peut être obtenu à partir du bioéthanol. Décrire les réactifs et les conditions opératoires permettant une synthèse efficace de l'acétate de *tert*-butyle à partir d'éthanol et de tertiobutanol. *Les mécanismes ne sont pas demandés.*
36. Comment obtient-on couramment une température de -78°C au laboratoire ? Comment prépare-t-on usuellement le diisopropylamide de lithium (LDA) ?
37. Donner le mécanisme de la transformation du composé **8** en composé **9** et la structure du composé **9** obtenu (sans tenir compte de la stéréochimie).
38. *Attribuer, le plus précisément possible, l'ensemble des signaux des spectres de RMN ^1H et IR du composé **9**.
39. *Justifier le nombre de signaux observés au-delà de 100 ppm sur le spectre de RMN ^{13}C du composé **9** et attribuer l'ensemble de ces signaux le plus précisément possible.

2.2.2 Obtention du composé **9** sous forme d'un mélange non racémique

Plusieurs conditions ont été testées pour obtenir le composé **9** sous forme d'un mélange non racémique directement à partir du composé **8**. L'échec de toutes ces tentatives a conduit à adopter la stratégie suivante : le mélange racémique des composés **9a** et **9b** est mis à réagir avec le dioxyde de manganèse pour conduire au composé **10** de formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$ avec un rendement de 86%. Ce composé est présent sous forme d'un mélange céto-énolique dans des proportions 93/7 (Figure 15).

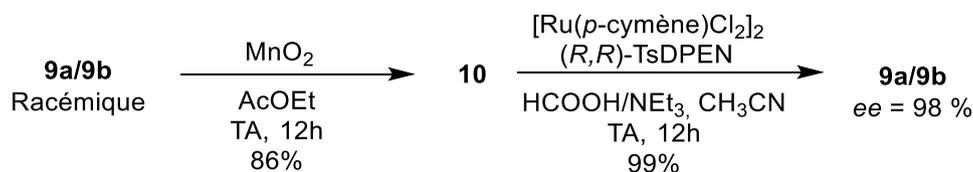


Figure 15 - Stratégie utilisée pour obtenir le composé **9** non racémique

40. Proposer une méthode qui aurait pu permettre d'obtenir le composé **9** sous forme d'un mélange non racémique à partir du composé **8**. *On précisera les réactifs à utiliser.*
41. *Représenter le composé **10** sous sa forme tautomérique la plus stable et justifier la présence non négligeable de la forme énolique dans ce cas. Justifier le choix du dioxyde de manganèse pour obtenir le composé **10**.

Le composé **10** subit alors un transfert d'hydrogène asymétrique de Noyori¹² pour conduire au composé **9** sous forme d'un mélange non racémique (Figure 15). Cette réaction est étudiée dans la partie suivante.

Les transferts d'hydrogène sont des méthodes douces de réduction des cétones (ou d'imines) dans lesquelles le catalyseur sélectif du substrat transfère de l'hydrogène entre le substrat et un donneur (Figure 16).

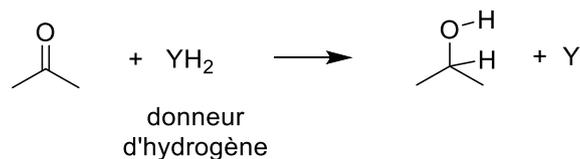


Figure 16 - Principe du transfert d'hydrogène sur une cétone

Dans la réaction de réduction par transfert d'hydrogène, la formation de l'hydrure ne s'effectue plus par insertion d'une molécule de dihydrogène H₂ mais par celle d'un donneur (propan-2-ol ou acide formique, sous forme d'azéotrope avec la triéthylamine). Noyori a développé des complexes chiraux énantiopurs qui se révélèrent très efficaces pour le transfert d'hydrogène sur des cétones conjuguées avec des systèmes aromatiques pour donner l'alcool correspondant avec une grande pureté énantiomérique. Ces travaux lui ont valu l'attribution du prix Nobel de chimie en 2001.

Cette synthèse débute par la préparation du catalyseur **C1** :

On mélange le complexe dimère dichloro(*p*-cymène)ruthénium(II) commercial (263 mg, 0,43 mmol, 2,5 mol%), la (1*R*,2*R*)-*N*-*p*-tosyl-1,2-diphényléthylènediamine (*R,R*)-TsDPEN (376 mg, 1,03 mmol, 6 mol%) et MeCN (34 mL) avant d'ajouter de la triéthylamine (356 µL, 260 mg, 2,57 mmol, 15 mol%). Le mélange est laissé sous agitation pendant 1 heure à température ambiante. Le complexe **C1** de couleur orange foncé est obtenu.

Un mélange d'acide méthanoïque et de triéthylamine en proportions 5/2 v/v (8,6 mL) est ajouté au complexe **C1** puis le mélange obtenu est ajouté au composé **10** (5,66 g, 17,2 mmol, 1,0 éq) avant d'être laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange est alors concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle = 4/1) pour conduire au composé **9** sous forme d'une huile jaune pâle (5,66 g, 17,0 mmol, 99%, *ee* = 98%, le composé **9a** avec le centre stéréogène de configuration (*R*) est majoritaire).

42. *Fournir une représentation spatiale du stéréoisomère majoritaire **9a** formé lors de cette réaction.
43. Représenter la structure du complexe dimère dichloro(*p*-cymène)ruthénium(II) commercial [(η⁶-*p*-cymène)Ru(μ²-Cl)Cl]₂ comportant des ligands chlorure pontant (le *p*-cymène est le nom courant du 4-isopropyltoluène).
44. Le propan-2-ol a longtemps été utilisé comme source d'hydrogène pour cette réaction. Il est maintenant largement remplacé par l'acide formique. Quel avantage, par rapport à la réaction, présente l'utilisation de l'acide formique par rapport au propan-2-ol ?
45. On utilise un mélange HCOOH/NEt₃ 5/2 v/v qui correspond à un mélange azéotropique négatif. Dessiner l'allure du diagramme binaire isobare liquide-vapeur HCOOH/NEt₃ et expliquer quels intérêts peuvent présenter l'utilisation de cette composition du mélange HCOOH/NEt₃ dans le cadre de la synthèse du catalyseur.

Les détails expérimentaux et les analyses théoriques ont révélé que le transfert d'hydrogène s'effectue par le mécanisme suivant (Figure 17) :

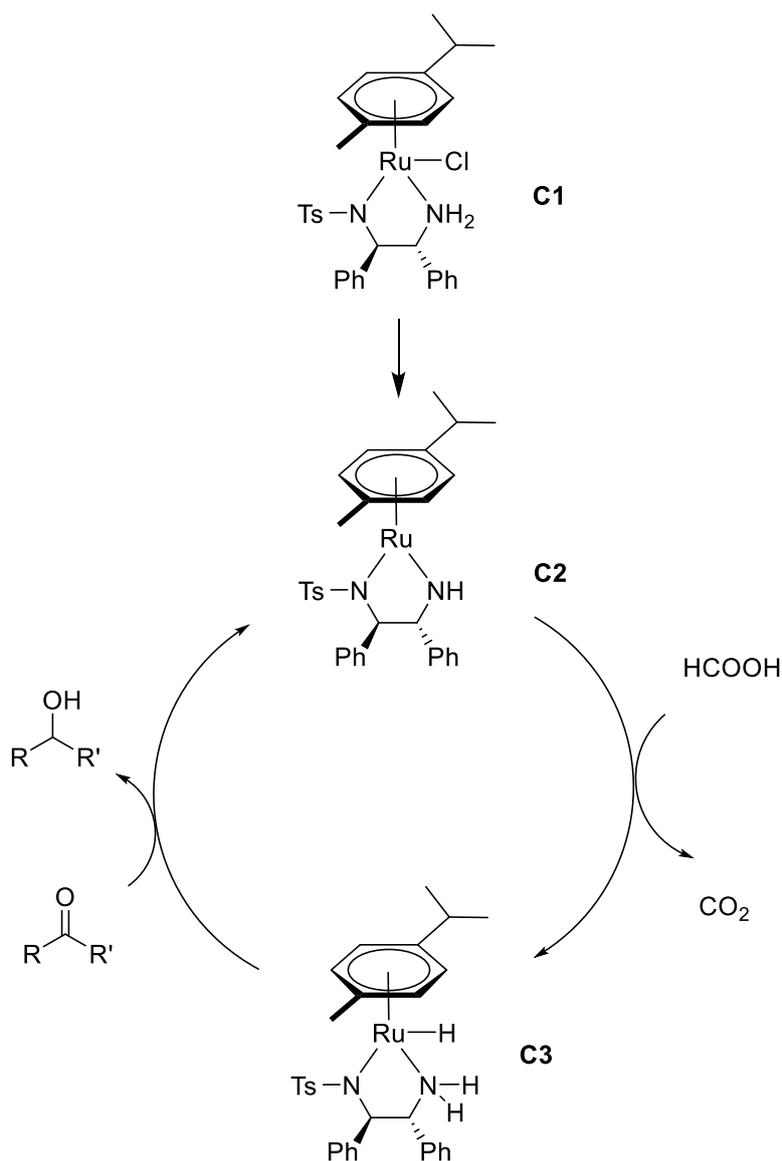


Figure 17 - Cycle catalytique du transfert d'hydrogène catalysé par le complexe $[(p\text{-cymène})\text{Ru}((1R,2R)\text{-Ts-NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2)\text{Cl}]$

46. *Calculer le nombre d'électrons et le nombre d'oxydation du ruthénium dans chacun des complexes **C1** à **C3**.
47. Comment passer du précurseur de catalyseur, le complexe **C1**, au catalyseur **C2** ?
48. Dans cette hydrogénation, le transfert d'ions hydrure procède *via* l'extérieur de la première sphère de coordination, le métal et le ligand participant coopérativement au processus de formation et de rupture de liaisons. Le mécanisme bifonctionnel métal-ligand, décrit par Noyori, permet le transfert de l'ion hydrure de Ru-H et du proton de N-H sur la liaison C=O de la cétone simultanément via un état de transition (complexe activé) péricyclique à six chaînons. Représenter la structure du complexe activé. Justifier.
49. Longtemps les chimistes ont pensé que le transfert d'ions hydrure s'effectuait via un mécanisme plus usuel sur la cétone avec formation d'une espèce chimique ruthénium-alkoxy. Proposer une structure pour cette espèce. Quel type de réaction élémentaire permet sa formation ?

2.2.3 Obtention du cycle pyranique par transposition d'Achmatowicz¹³

2.2.3.1 Étude des produits obtenus

À partir du composé **9** énantiomériquement enrichi, une transposition d'Achmatowicz a été effectuée en utilisant l'acide *m*éta-chloroperoxybenzoïque (*m*CPBA) pour conduire à l'hémiacétal **11** avec un rapport diastéréoisomérique de 91 : 9. L'isomère majoritaire est celui qui possède le groupe OH en position axiale (Figure 18).

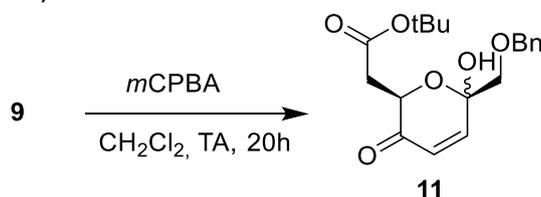


Figure 18 - Transposition d'Achmatowicz sur le substrat **9**

- 50.** *Citer l'effet responsable du placement du groupe OH en position axiale sur ce type d'hémiacétal tétrahydropyranique et expliquer les interactions mises en jeu.
- 51.** *Par quelle expérience de RMN peut-on connaître les configurations relatives des centres stéréogènes ? Expliquer succinctement.

2.2.3.2 Étude du mécanisme de la transposition d'Achmatowicz

Le mécanisme de la transposition d'Achmatowicz est ici étudié sur une molécule modèle **24** (Figure 19) :

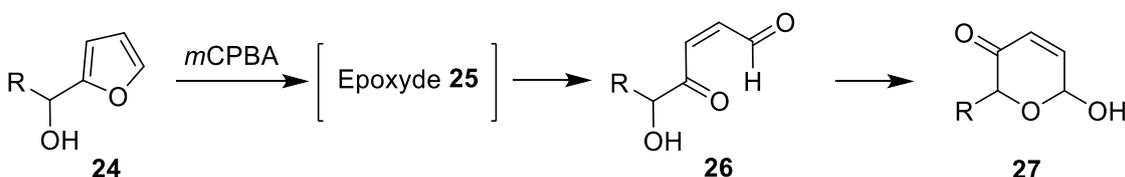


Figure 19 –Étapes du mécanisme de la transposition d'Achmatowicz

La première étape du mécanisme de la transposition d'Achmatowicz débute par la mono-époxydation du cycle furanique pour conduire à un époxyalcool **25** intermédiaire. Ce composé bicyclique s'ouvre pour conduire au céto-aldéhyde **26**. Ce passage est catalysé par l'acide métachlorobenzoïque formé lors de la première étape. Enfin, après activation de l'aldéhyde, la cyclisation conduit à la pyranone **27**.

- 52.** *Représenter la structure de l'époxyde **25** intermédiairement formé en justifiant la régiosélectivité de cette réaction.
- 53.** Proposer un premier mécanisme pour la formation du céto-aldéhyde **26** à partir de l'époxyalcool **25**, puis un second mécanisme pour l'obtention de la pyranone **27** à partir du composé **26**.

2.2.4 Fin de la synthèse du fragment B

Le produit brut **11** obtenu à l'issue de la transposition d'Achmatowicz peut être réduit par le triéthylsilane pour donner le composé **12** (avec un rendement, non optimisé, de 61% sur deux étapes à partir du composé **9**) (Figure 20).

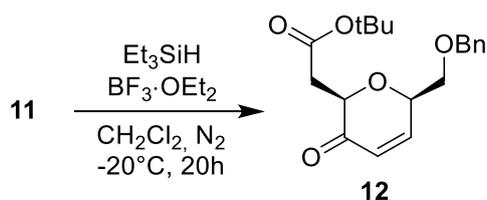


Figure 20 - Réduction du composé **11** par le triéthylsilane

Une optimisation des conditions réactionnelles, par contrôle de la température et divers excès de réactifs, a permis d'obtenir le cycle tétrahydropyranique avec la stéréochimie désirée. Dans ces conditions, la transposition d'Achmatowicz suivie d'une triple réduction a permis d'obtenir les pyranes **13** et **14** avec un rendement de 75% sur les deux précédentes étapes à partir du composé **9** (Figure 21).

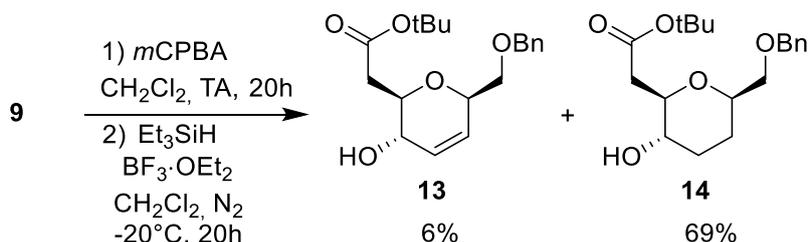


Figure 21 - Transposition d'Achmatowicz suivie d'une triple réduction

- 54.** Comparer la réactivité des fonctions réductibles du composé **11**, compte tenu des résultats expérimentaux.
- 55.** *Représenter le composé **14** dans sa conformation la plus stable.

On s'intéresse à la stéréochimie de la réduction de Kishi : **12** -> **13**

- 56.** Proposer une explication pour l'obtention de la stéréochimie du centre stéréogène formé lors de la réduction de la cétone **12** en alcool **13**. On pourra s'appuyer sur l'équilibre conformationnel entre les deux demi-chaises d'une cyclohexanone α,β -insaturée (Figure 22).

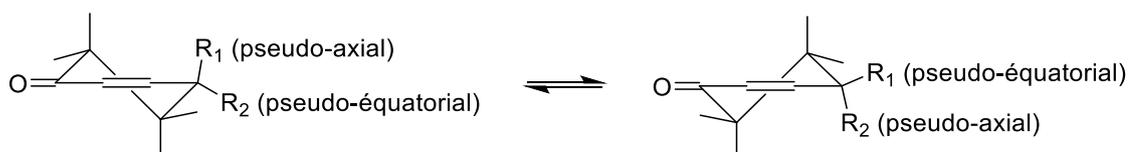


Figure 22 - Équilibre conformationnel entre deux formes demi-chaises

Les composés **13** et **14** du mélange réactionnel sont protégés sous forme d'éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle pour donner un mélange inséparable des composés **15** et **16**. L'hydrogénation de la double liaison et la déprotection de l'éther-oxyde benzylique permet d'obtenir le composé unique **17** avec un rendement de 96% (Figure 23).

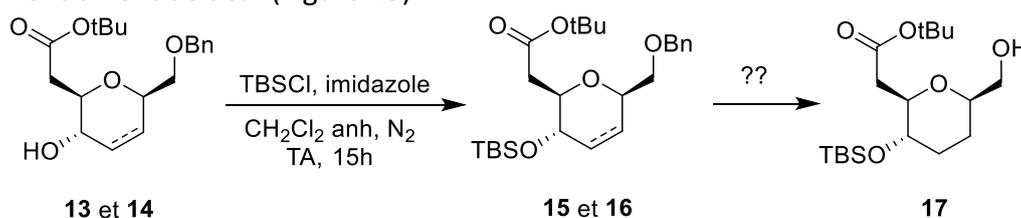


Figure 23 - Obtention de l'intermédiaire **17** à partir du mélange de **13** et **14** (les pointillés indiquent la présence d'une double liaison uniquement pour les composés **13** et **15**)

57. *Proposer une méthode (réactifs, conditions opératoires) sélective de déprotection de l'éther-oxyde benzylique particulièrement bien adaptée à la situation.

L'alcool **17** est traité par un mélange de chlorure d'oxalyle (1,5 éq) et de diméthylsulfoxyde (3,0 éq) dans le dichlorométhane à -78°C ; on additionne ensuite de la triéthylamine (6,0 éq). Après extraction et purification le composé **18** est obtenu (Figure 24).

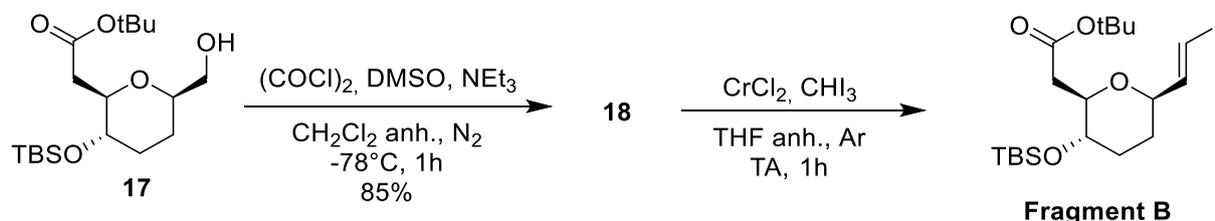


Figure 24 - Fin de la synthèse du **fragment B**

58. *Représenter la structure du composé **18** et le mécanisme de sa formation à partir du composé **17**.

L'iodo-oléfination de Takai appliquée au composé **18** permet d'obtenir le **fragment B** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères *E* / *Z* (81 % / 19 %) séparables. Après séparation par chromatographie sur colonne de silice, le produit majoritaire est isolé et sa configuration confirmée par analyse cristallographique aux rayons X sur un monocristal du produit (Figure 25).

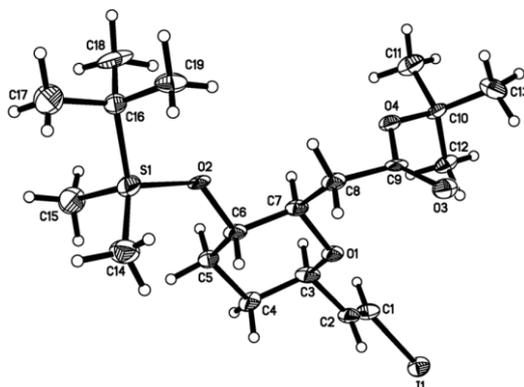


Figure 25 - Représentation ORTEP^a du **fragment B**⁴

59. * Après avoir explicité ce qu'est un monocristal, citer quelques propriétés physiques et chimiques d'un tel cristal.

60. *Quelle donnée spectroscopique a-t-elle permis d'identifier le diastéréoisomère *E* par rapport au *Z*? Préciser.

^a L'ORTEP (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot) est un mode de représentation des structures moléculaires telles qu'elles ont été déterminées par diffraction de rayon X.

2.3 Assemblage des fragments par couplage de Negishi en phase micellaire¹⁴

Les deux fragments A et B formés sont associés par couplage de Negishi en phase micellaire en utilisant un surfactant approprié dont la structure est représentée sur la Figure 27. Ces conditions opératoires pour réaliser la réaction de Negishi offre plusieurs avantages comme, par exemple, l'utilisation de l'eau comme solvant de réaction. Par ailleurs, elle ne nécessite pas de préparer l'organozincique en amont. Après optimisation, les deux fragments A et B sont couplés pour obtenir le composé **19** avec un rendement de 69% et une excellente sélectivité *E/Z* de plus de 95/5 (Figure 26).

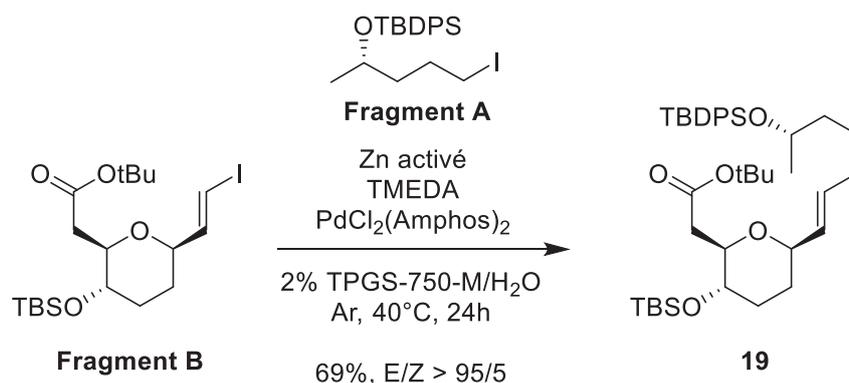


Figure 26 - Couplage de Negishi en phase micellaire

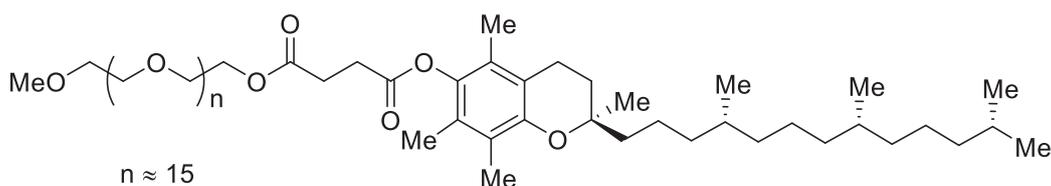


Figure 27 - Structure du surfactant TPGS-750-M utilisé pour le couplage de Negishi¹⁵

Les micelles se forment à partir d'une certaine concentration en tensioactif appelée concentration micellaire critique (CMC), généralement comprise entre 10⁻⁵ et 10⁻² mol.L⁻¹. Cette valeur de la CMC dépend essentiellement de la longueur de la chaîne hydrocarbonée, du degré d'insaturation et de ramification du tensio-actif.

61. *Représenter un exemple de structure de micelle dans l'eau et citer quelques applications industrielles de réactions en phase micellaire.
62. Les interactions hydrophobes sont à l'origine de la formation des micelles. Expliquer la nature des interactions hydrophobes et pourquoi elles sont favorables à la formation de micelles dans l'eau.
63. *Expliquer pourquoi le surfactant TPGS-750-M, représenté sur la Figure 27, forme très aisément des micelles.
64. *Représenter graphiquement l'allure de l'évolution de la concentration en tensioactif libre, en fonction de la concentration totale en tensioactif.
65. Expliquer, en justifiant précisément, comment varie la CMC en fonction respectivement de la longueur de la chaîne hydrocarbonée, du degré d'insaturation et de ramification de la chaîne du tensio-actif.
66. Citer une méthode permettant de déterminer la valeur de la CMC dans le cas du surfactant TPGS-750-M. Expliquer succinctement le principe de cette méthode.
67. Expliquer comment une réaction peut être catalysée en milieu micellaire.

68. Sachant qu'un réactif organozincique se forme *in situ* à partir du **fragment A**, proposer un mécanisme pour le couplage de Negishi et justifier l'intérêt d'utiliser du *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) lors de cette réaction.

2.4 Fin de la synthèse de l'aspergillide A

2.4.1 Étude d'une stratégie de protection/déprotection

Le groupe éther de triméthylsilyl du composé **19** est ensuite clivé par utilisation du fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) avant de reprotéger l'alcool **20** obtenu en éther de méthoxyméthyle (MOM) pour conduire au composé **21** avec un rendement de 83 % sur deux étapes. Le composé **21** est ensuite hydrolysé dans des conditions basiques pour conduire à l'hydroxyacide **22** (Figure 28).

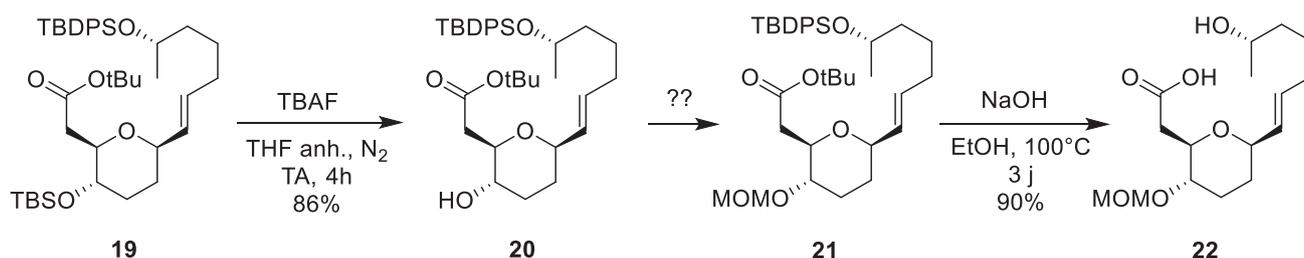


Figure 28 – Enchaînement de réactions de déprotection et de reprotection à partir du composé **19**

69. *Justifier l'utilisation du TBAF pour la déprotection du composé **19** et proposer une justification sur la différence de réactivité entre les deux éthers silylés du composé **19**.
70. *Proposer un ensemble de réactifs pour former l'éther de méthoxyméthyle lors du passage du composé **20** au composé **21**. Indiquer le groupe caractéristique créé lors de cette réaction.
71. Expliquer l'intérêt de la séquence de déprotection/reprotection au niveau de l'alcool du cycle tétrahydropyranique (passage du composé **19** au composé **21**).

2.4.2 Macrolactonisation de Yamaguchi

Le composé **22** subit une macrolactonisation (Figure 29) selon le protocole suivant :

À une solution de l'acide carboxylique **22** (13,3 mg; 0,0420 mmol) dans le THF (5,0 mL) refroidie à 0°C sont ajoutés de la triéthylamine Et_3N (0,045 mL; 0,32 mmol) et du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl (0,035 mL; 0,22 mmol). Un premier intermédiaire **22'** est formé. Le mélange obtenu est alors agité à température ambiante pendant 1,5 heures. Le mélange est dilué avec du toluène (70 mL) puis ajouté à une solution de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (770 mg; 6,30 mmol) dans le toluène (140 mL) sur une période de 13 heures. Un deuxième intermédiaire **22''** est formé avant de conduire au produit final. Le mélange est alors refroidi à température ambiante et lavé avec successivement de l'acide chlorhydrique à 0,5 mol.L⁻¹, puis avec une solution aqueuse saturée en hydrogencarbonate de sodium et enfin avec une solution de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie flash sur gel de silice (10 à 20% éther diéthylique/benzène) donne la macrolactone **23** (2,5 mg, 20%) sous forme d'une huile incolore.

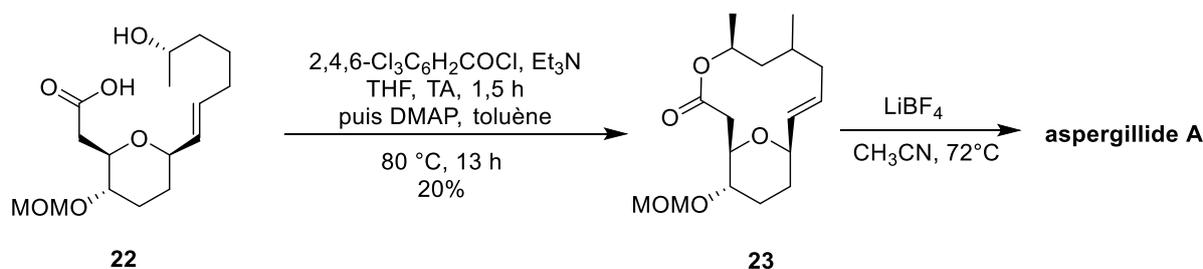


Figure 29 - Fin de la synthèse de l'aspergillide A

- 72.** Représenter les différents intermédiaires **22'** et **22''** formés au cours de la macrolactonisation.
- 73.** Expliquer l'intérêt de la formation du composé **22'** dans la première étape de ce mécanisme. Préciser les rôles de la DMAP dans la seconde étape du couplage.
- 74.** *Justifier l'intérêt de l'ajout d'un grand volume de toluène au cours du protocole.

Le clivage du groupe méthoxyméthyle MOM (LiBF_4 , CH_3CN , $72\text{ }^\circ\text{C}$) donne l'aspergillide A.

- 75.** Décrire les conditions réactionnelles usuellement utilisées pour déprotéger un éther de méthoxyméthyle. Expliquer pourquoi ces conditions n'ont pas été choisies dans cette synthèse.

Bibliographie :

- Dumeignil F., S. H., Olivier-Bourbigou H., Toulhoat H., Biomasse : l'avenir de la chimie du carbone ? *L'Act. Chim.* **2016**, (408-409), 115.
- Dumeignil, F., Biomasse : les enjeux pour l'avenir de la chimie du carbone. *L'Act. Chim.* **2018**, (427-428).
- Alabdul-Magid, A., Chimie du végétal et produits innovants à forte valeur ajoutée. *L'Act. Chim.* **2018**, (427-428).
- Koh, P. F.; Loh, T. P., Synthesis of biologically active natural products, aspergillides A and B, entirely from biomass derived platform chemicals. *Green Chemistry* **2015**, *17* (7), 3746-3750.
- Bruno, G., Biocarburants. *Techniques de l'ingénieur Énergies renouvelables* **2016**, base documentaire : TIB594DUO (ref. article : be8550).
- Ballerini, D., Production d'éthanol à partir de biomasse. *L'Act. Chim.* **2002**, (11-12).
- Labauze, H. I. n.; Camy, S.; Floquet, P.; Benjelloun-Mlayah, B.; Condoret, J.-S., Kinetic study of 5-Hydroxymethylfurfural synthesis from fructose in high pressure CO_2 -Water two-phase system. *Industrial and engineering chemistry research* **2019**, *58* (1), 92-100.
- Mukherjee, A.; Dumont, M. J.; Raghavan, V., Review: sustainable production of hydroxymethylfurfural and levulinic acid: challenges and opportunities. *Biomass and Bioenergy* **2015**, *72*, 143-183.
- Bozell, J. J.; Petersen, G. R., Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy's "Top 10" revisited. *Green Chemistry* **2010**, *12* (4), 539-554.
- Labauze, H. I. n., Synthèse de structures furaniques à partir de glucose cellulosique en système diphasique eau- CO_2 supercritique. *Thèse de doctorat, université de Toulouse* **2019**.
- Kinetic Resolution. In *Topics in Stereochemistry*, pp 249-330.
- Gladiali, S.; Alberico, E., Asymmetric transfer hydrogenation: chiral ligands and applications. *Chemical Society Reviews* **2006**, *35* (3), 226-236.
- Ghosh, A. K.; Brindisi, M., Achmatowicz Reaction and its Application in the Syntheses of Bioactive Molecules. *RSC Adv* **2016**, *6* (112), 111564-111598.
- Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H., Stereoselective Negishi-like Couplings Between Alkenyl and Alkyl Halides in Water at Room Temperature. *Organic Letters* **2010**, *12* (21), 4742-4744.
- La Sorella, G.; Strukul, G.; Scarso, A., Recent advances in catalysis in micellar media. *Green Chemistry* **2015**, *17* (2), 644-683.

Annexe

Données

- Température d'ébullition sous P = 1,013 bar

	acide formique	acide lévulinique	éthanol	HMF	triéthylamine
Téb / °C	101	246	78,4	116	89,5

- Enthalpies standard de formation à 298 K $\Delta_f H^\circ$

	$C_2H_6O (l)$	$CO_2(g)$	$H_2O(l)$	$H_2O(g)$
$\Delta_f H^\circ / kJ.mol^{-1}$	-277,7	-393,5	-285,8	-241,8
	$\alpha\text{-D-glucose (s)}$	$H^+(aq)$	$HO^-(aq)$	
$\Delta_f H^\circ / kJ.mol^{-1}$	-1273,3	0	-230	

- Entropie standard à 298 K S°

	$H_2O (l)$	$H^+(aq)$	$HO^-(aq)$
$S^\circ / J.K^{-1}.mol^{-1}$	70,0	0	-10,9

- Volume standard de réaction de la réaction d'autoprotolyse de l'eau à 25°C

$$\Delta_r V^\circ = -22,13 \text{ cm}^3.mol^{-1}$$

- pK_A à 25°C

Couple	acide lévulinique/ ion lévulinate	acide formique/ ion formiate
pK_A	4,6	3,8

- Données sur le dioxyde de carbone :

Point triple : -56,57°C ; 5,185 bar.

Point critique : 31,06°C ; 73,825 bar.

Température de sublimation (sous P = 1,0 bar) : -78,5°C

- Température et pression critique de quelques fluides utilisés comme fluides supercritiques

Solvant	Température critique / °C	Pression critique / bar
Dioxyde de carbone (CO_2)	31,1	73,8
Eau (H_2O)	374	220
Méthane (CH_4)	-82,7	45,96
Éthane (C_2H_6)	32,2	48,8
Propane (C_3H_8)	96,6	42,5
Éthène (C_2H_4)	9,5	50,76
Propène (C_3H_6)	91	46,1

Signification des abréviations rencontrées en synthèse organique :

Ac : acétyl

Bn : benzyle

t-Bu : *tert*-butyle

*m*CPBA : acide *mé*ta-chloroperoxybenzoïque

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

Et : éthyle

LDA : diisopropylamide de lithium

Me : méthyle

MOM : méthoxyméthyle

Ph : phényle

TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium

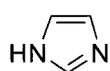
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle

TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle

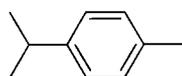
TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

Ts : tosyl ou *para*-toluènesulfonyl

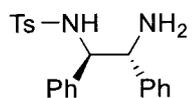
Structure de quelques molécules rencontrées dans le sujet :



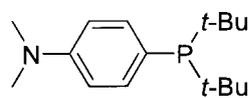
imidazole



p-cymène

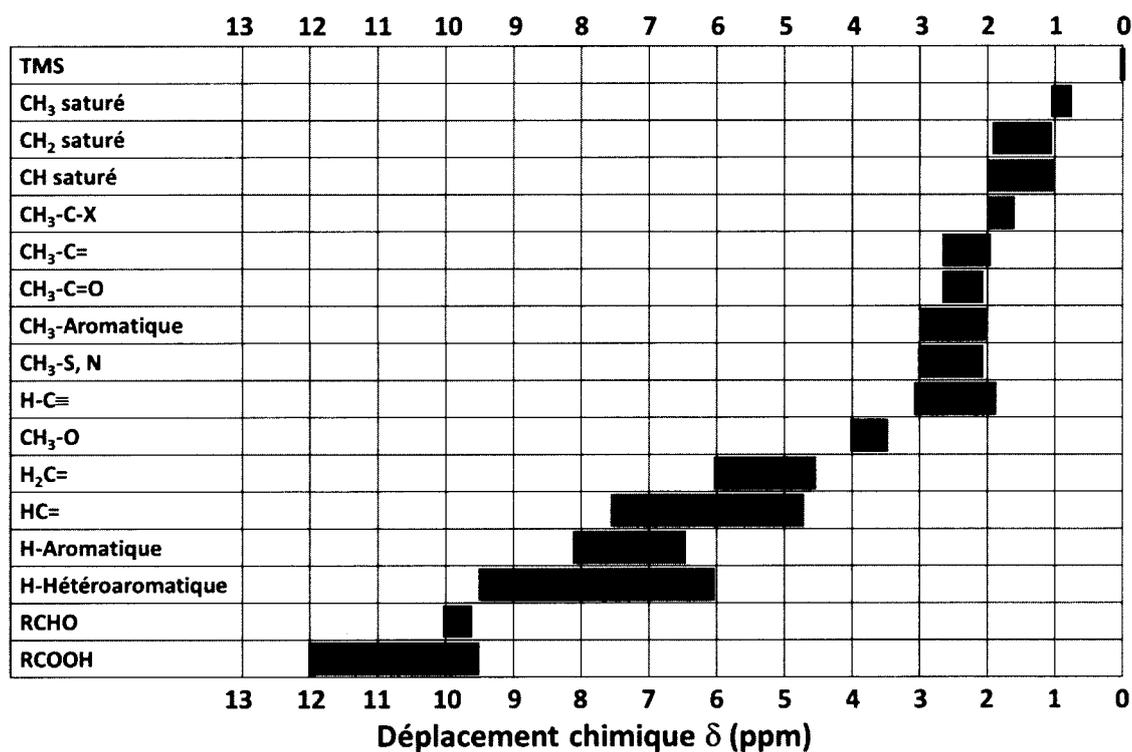


(*R,R*)-TsDPEN



amphos

Table de quelques déplacements chimiques en RMN ^1H :



Constantes de couplage proton-proton en RMN ^1H :

Protons couplés							
<i>J</i> / Hz	6 – 8	8 – 12	13 – 18	0 – 3	1 – 3	3 – 11	2 – 4

Table de quelques déplacements chimiques en RMN ^{13}C :

