



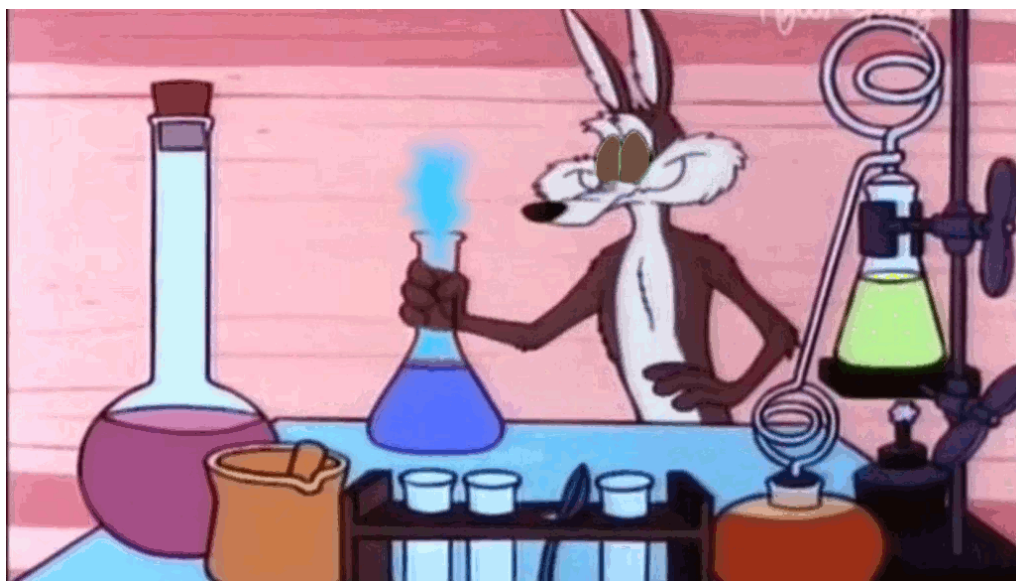
DS Chimie 5

Durée : 2h

CALCULATRICES AUTORISEES

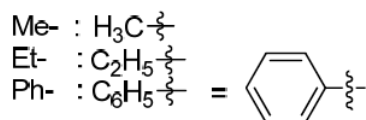
Quelques consignes pour bien démarrer :

- Parcourir rapidement l'ensemble de l'énoncé afin de repérer les parties que vous pouvez aborder facilement.
- Ne restez pas trop longtemps bloqués sur une question.
- Les résultats doivent être encadrés ou soulignés sinon ils ne seront pas pris en compte.
- On prendra bien soin, quand cela est possible, de donner le résultat sous la forme d'une expression littérale en fonction des données de l'énoncé, puis ensuite de faire l'application numérique.



Liste des abréviations utilisées :

- Pour les groupements :



- Pour les multiplicités des signaux de RMN :
singulet (*s*), doublet (*d*), triplet (*t*), doublet de doublets (*dd*), multiplet (*m*)

Une annexe comportant des données spectroscopiques IR et RMN est disponible en fin de sujet.

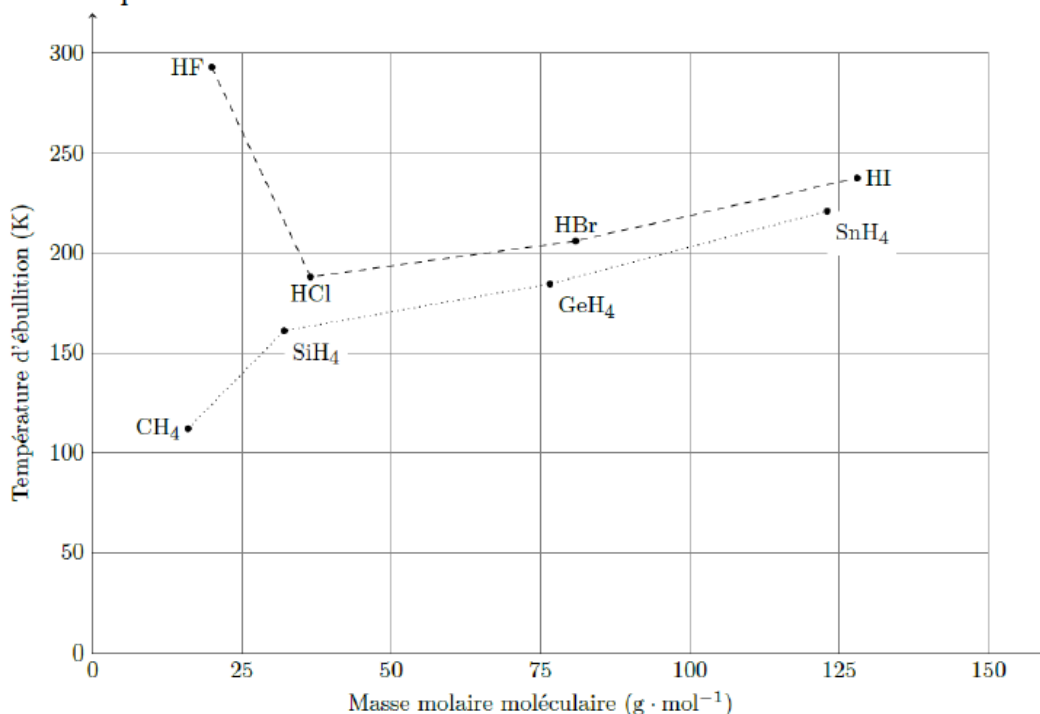
Problème 1 : Interactions physico-chimiques (d'après Centrale Supelec PC)

Un élève travailleur reconnaîtra l'exercice 9 du TD AM4....

Attention : des réponses précises aux diverses questions seront attendues

• Températures d'ébullition des composés hydrogénés des éléments des colonnes 14 et 17

La figure ci-dessous représente l'évolution des températures d'ébullition sous une pression de 1 bar des composés hydrogénés des éléments des colonnes 14 et 17 de la classification périodique en fonction de la masse molaire moléculaire du composé.

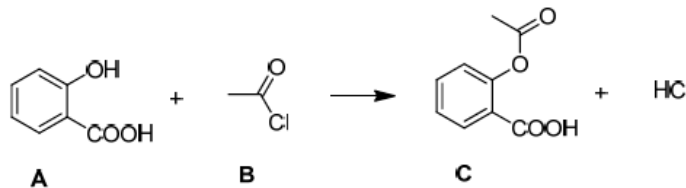


Températures d'ébullition des composés hydrogénés des éléments des colonnes 14 et 17

1. Pourquoi les composés hydrogénés des éléments de la colonne 14 ont-ils des températures d'ébullition plus basses que celles des composés hydrogénés des éléments de la colonne 17 ?
2. Pourquoi la température d'ébullition augmente-t-elle de HCl à HI ?
3. Interpréter l'« anomalie apparente » observée pour HF.

• Dissolution et chromatographie sur couche mince (CCM)

Une des voies de synthèse de l'aspirine consiste à faire réagir l'acide *ortho*-hydroxybenzoïque A avec le chlorure d'éthanoyle B pour former l'acide acétylsalicylique C, appelée couramment aspirine :



4. Expliquer pourquoi l'isomère *ortho* A de l'acide hydroxybenzoïque ($T_{\text{fus}}(\text{A}) = 158 \text{ }^\circ\text{C}$) a une température de fusion très inférieure à celle de l'isomère *para* (acide 4-hydroxybenzoïque) ($T_{\text{fus}} = 215 \text{ }^\circ\text{C}$) pour lequel les groupes -OH et -COOH sont situés à l'opposé l'un de l'autre dans le cycle benzénique. Représenter la structure de Lewis complète de ces deux isomères (avec tous les doublets et toutes les liaisons) qui rend compte de votre explication.

5. L'acide *ortho*-hydroxybenzoïque **A** et l'acide acétylsalicylique **C** sont tous les deux très peu solubles dans l'eau (resp. $2,0 \text{ g.L}^{-1}$ et $4,6 \text{ g.L}^{-1}$ à 25°C). *Justifier cette constatation.*
6. On réalise une chromatographie sur couche mince (CCM) de silice en utilisant un éluant cyclohexane/acétone 60/40 en volume. Nous rappelons que la plaque CCM est constituée d'une fine couche de gel de silice (phase stationnaire), poudre blanche déposée sur un support en aluminium. Le gel de silice est de la silice (SiO_2) amorphe (non cristallisée). Au niveau microscopique, elle est constituée de micrograins de formule SiO_2 , présentant en surface des liaisons Si-O et O-H.
- Classer par ordre croissant les rapports frontaux des trois composés **A**, **B** et **C** que l'on aurait obtenus après révélation.

Problème n°2* : Synthèse d'un fragment de l'amphidinolide X (d'après ENS BCPST)

Les organismes marins constituent une source extrêmement riche de composés naturels biologiquement actifs. Parmi ceux-ci, le dinoflagellate marin du genre *Amphidinium* sp., vivant en symbiose avec le ver plat *Amphiscolops* spp. et provenant de l'archipel d'Okinawa au Japon, a conduit à la découverte de plus de 30 nouveaux métabolites appartenant à la classe des « amphidinolides ». Tous ces composés possèdent de puissantes propriétés cytotoxiques vis-à-vis de divers types de cellules cancéreuses. L'Amphidinolide X **1**, issu de cet organisme marin, est le premier exemple de produit naturel comportant un cycle macrodiolide dérivé d'un diacide et d'un diol (figure 1). On se propose dans ce sujet d'étudier une partie de la première synthèse totale de l'Amphidinolide X **1**, réalisée en 2006 par l'équipe du Pr. Fürstner au Max-Planck-Institut en Allemagne. La rétrosynthèse proposée consiste en une déconnection de l'Amphidinolide X **1** en acide **A** (figure 1).

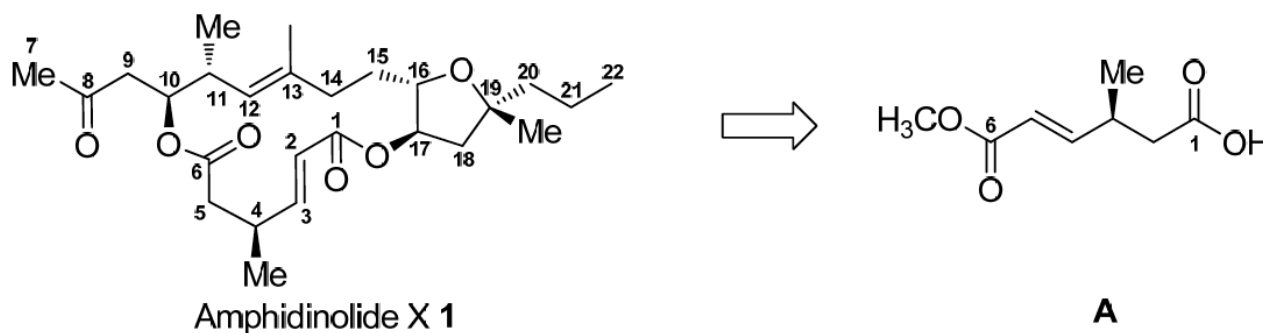


Figure 1 : Rétrosynthèse de l'Amphidinolide X **1**

1. Citer les 4 groupes fonctionnels différents présents dans l'Amphidinolide X **1**.

Partie A – Analyse stéréochimique de l'Amphidinolide X 1

On étudie dans un premier temps la stéréochimie de l'Amphidinolide X 1.

- Donner le nombre de carbones asymétriques (centres stéréogènes) présents sur l'Amphidinolide X 1, ainsi que leur position.
- Donner, en justifiant votre réponse, les configurations absolues (descripteurs stéréochimiques) des carbones C-4 et C-19 de l'Amphidinolide X 1.
- Donner, en justifiant votre réponse, le descripteur stéréochimique de la double liaison entre les carbones C-12 et C-13 de l'Amphidinolide X 1.

Partie B – Synthèse du fragment A

On se propose dans cette partie d'étudier la synthèse du fragment A.

La synthèse de A débute par la formation de l'amide 3 par action de l'anhydride propanoïque B sur la (1R,2R)-(-)-pseudoéphédrine 2 en présence de triéthylamine Et₃N dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ (figure 2).

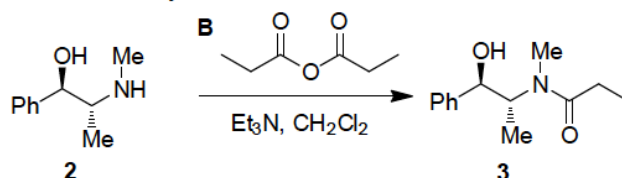


Figure 2 : Voie de synthèse de l'amide 3

On suit le protocole suivant :

A une solution de (1R,2R)-(-)-pseudoéphédrine 2 (25,0 g ; 150 mmol ; 1,00 éq.*) dans 270 mL de dichlorométhane CH₂Cl₂ à 23°C on ajoute la triéthylamine Et₃N (23,1 mL ; 0,170 mol ; 1,10 éq.*) et l'anhydride propanoïque B (28,8 mL ; 160 mmol ; 1,07 éq.*) par portions de 1 mL en 5 minutes. Après 20 minutes de réaction, le mélange réactionnel est lavé avec divers solutions puis séché sur Na₂SO₄.

Le solvant est éliminé pour donner un solide blanc qui est séché sous vide pendant 3h.

Le solide obtenu est recristallisé dans le toluène pour fournir 29,2 g de cristaux blancs purs de l'amide 3.

Le solide est analysé en mesurant sa température de fusion et en effectuant son spectre de RMN¹H.

* « éq. » signifiant « équivalent », rapport entre les quantités de matière de plusieurs réactifs lors d'une réaction chimique

| Composé | M (g.mol ⁻¹) | T _{fus} (° C) | Téb (° C) | Pictogramme |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------|-------------|
| (-)-pseudoéphédrine 2 | 165 | 184 | - | |
| Triéthylamine NEt ₃ | 101,2 | - 115 | 89 | |
| Anhydride propanoïque B | 130 | - 45 | 167 | |
| Amide 3 | 221 | 115 | - | |

Tableau 1 : données physicochimiques sur les composés impliqués dans la réaction

- Evaluer le rendement de la réaction 2 → 3.
- Avec quel appareil mesure-t-on une température de fusion au laboratoire ? Choisir un solide pour étalonner l'appareil dans la liste fournie dans le tableau 2 ci-dessous. Justifier. Quelle(s) valeur(s) de mesures permettront de conclure que le produit est pur ? est impur ? Justifier.

| Produit | Température de fusion / °C |
|----------------------------------|----------------------------|
| azobenzène | 68 |
| benzyle | 95 |
| acétanilide | 114,5 |
| phénacétine | 134,5 |
| benzanilide | 163 |
| salicylate de p-acétamidophényle | 191 |
| saccharine | 228 |

Tableau 2. Températures de fusion de quelques solides étalons courants

7. On indique dans le protocole que le produit est recristallisé dans le toluène :
 Quel est le but d'une recristallisation ?
 Quel montage utilise-t-on pour effectuer une recristallisation (on demande uniquement son nom) ? Quel est l'intérêt principal de ce montage ?
 Décrire le procédé de recristallisation en quelques lignes mais en insistant sur les points importants.
8. L'analyse par RMN ^1H (dans C_6D_6 , appareil à 300 MHz) du produit **3** fournit, entre autre, un signal à $\delta = 1,22$ ppm sous forme d'un triplet, intégrant pour 3H, avec une constante de couplage $J = 7,3$ Hz.
 Quel est l'écart, en ppm, entre deux pics successifs de ce signal triplet.

Le fragment A est ensuite obtenu en plusieurs étapes à partir de **3** (figure 3). Ce dernier est d'abord transformé en composé carbonylé protégé **7**. L'oléfination de **7** par le phosphorane **8** permet ensuite d'obtenir le composé **9**. Celui-ci est déprotégé puis transformé en fragment A (figure 3).

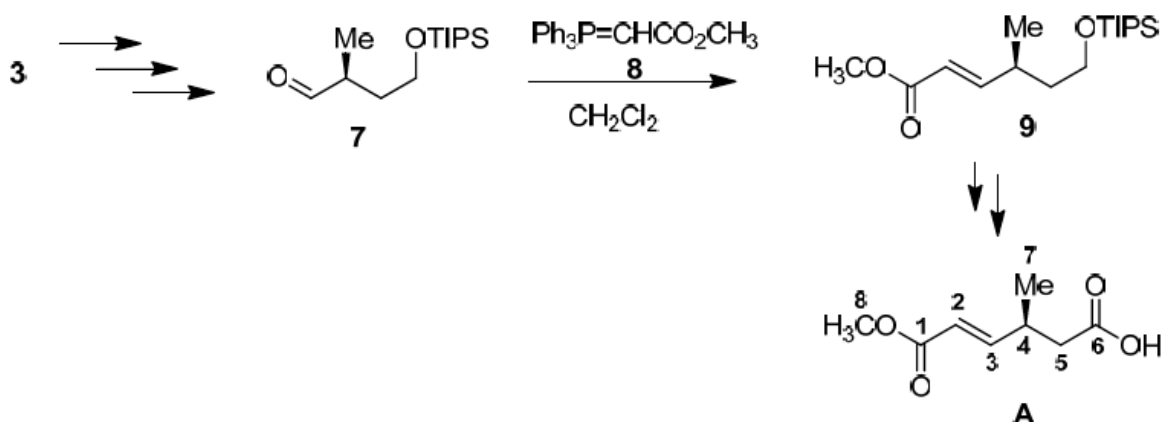


Figure 3 : Voie de synthèse du fragment A

La deuxième étape de cette suite réactionnelle permet d'obtenir **9** à partir de l'aldéhyde **7** en présence du phosphorane $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ **8**. Le suivi, en spectroscopie infrarouge, de cette réaction indique la disparition d'une bande centrée autour de 1729 cm^{-1} et l'apparition de deux bandes centrées respectivement autour de 1721 cm^{-1} et 1655 cm^{-1} .

9. Justifier précisément l'évolution des bandes de spectroscopie infrarouge lors de cette transformation.

Le spectre RMN du proton de A présente les signaux reportés dans le Tableau 3 ci-dessous. Le déplacement chimique δ est exprimé en ppm (parties par millions, le tétraméthylsilane étant pris comme référence).

| | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------|-------------|----------|----------|-----------|-------------|-------------|----------|
| δ (ppm) | 11,00 | 6,92 | 5,85 | 3,73 | 2,90-2,83 | 2,48 | 2,39 | 1,15 |
| Multiplicité | <i>s</i> | <i>dd</i> | <i>d</i> | <i>s</i> | <i>m</i> | <i>dd</i> | <i>dd</i> | <i>d</i> |
| Intégration | 1H | 1H | 1H | 3H | 1H | 1H | 1H | 3H |
| Constantes de couplage (Hz) | / | 7,2 15,8 | 15,8 | / | / | 7,0 15,8 | 7,3 15,8 | / |

Tableau 3 : Données spectroscopiques RMN ^1H du fragment A

→ **Attention!** extraite d'un sujet, cette Q est hors programme! Penser au C_4^* pour justifier!

- Justifier pourquoi les deux protons portés par le carbone C-5 présentent deux signaux distincts (l'un à 2,48 ppm et l'autre à 2,39 ppm). Justifier la multiplicité de ces signaux.
- Attribuer aux autres protons leur déplacement chimique en justifiant votre réponse (on respectera la numérotation proposée dans la figure 3).
- Quelles sont les bandes caractéristiques qu'il faudra rechercher sur le spectre infrarouge du fragment A pour confirmer sa structure ?

Partie C – Pseudoéphédrine et éphédrine

La pseudoéphédrine est la molécule de départ pour la synthèse du fragment A. Cette partie étudie quelques aspects de ce composé ainsi que de l'éphédrine.

L'éphédrine et la pseudoéphédrine (figure 4) sont deux molécules naturelles. L'éphédrine est l'un des constituants du remède traditionnel chinois « Ma Huang » et elle est aussi utilisée en tant que décongestionnant dans les sprays nasaux. Ces deux molécules sont strictement interdites aux sportifs.

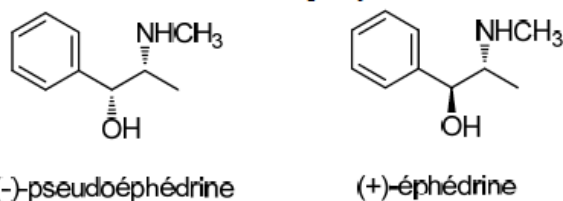


Figure 4 – Molécules de (-)-pseudoéphédrine et (+)-éphédrine

- Que signifient le (+) et le (-) devant le nom de ces molécules ? Expliquer succinctement à quelle propriété cela fait référence.
- Quelle est la relation stéréochimique entre l'éphédrine et la pseudoéphédrine ? Justifier.
- Donner la structure de la (-)-éphédrine.

On s'intéresse aux différentes conformations que la (-)-pseudoéphédrine peut adopter uniquement suite à une rotation autour de la liaison simple carbone-carbone C1-C2 (voir la figure 5 ci-dessous).

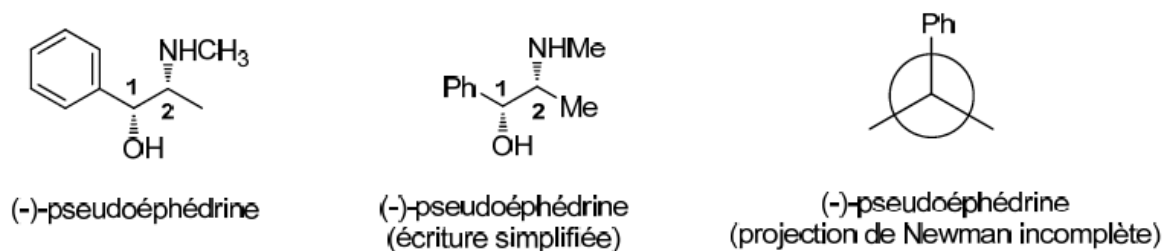


Figure 5 – la molécule de (-)-pseudoéphédrine : Newman et Cram

16. On présente ci-dessous à droite le début d'une projection de Newman associée à la conformation de la molécule présentée en Cram à gauche. Recopier et compléter le schéma de Newman.
17. Toujours en projection de Newman, représenter la conformation *a priori* la plus stable et celle *a priori* la plus instable de la molécule de (-)-pseudoéphédrine suite à rotation autour de la liaison C1-C2. Justifier très clairement (énoncer clairement les facteurs déstabilisants ou stabilisants en comparaison des autres conformations).

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine. On peut envisager par exemple de les obtenir suite à une réduction de la fonction cétone du composé 10 ci-dessous par action du tétrahydroaluminat de lithium LiAlH_4 (figure 6).

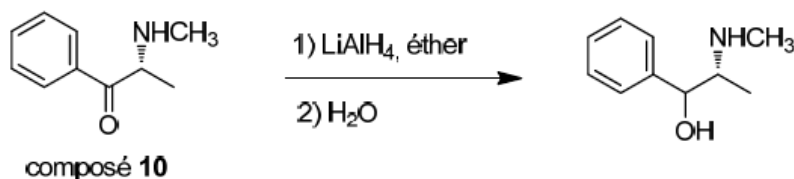


Figure 6 – synthèse de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine

Expérimentalement, après action de LiAlH_4 (en excès) sur 39,0 grammes du composé 10, hydrolyse, extraction à l'éther diéthylique et évaporation, on a obtenu 28,7 grammes d'un solide, mélange d'éphédrine et de pseudoéphédrine.

18. Quel est l'objectif de l'extraction à l'éther diéthylique ?

On souhaite déterminer la composition de ce mélange, par polarimétrie. Les pouvoirs rotatoires spécifiques de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine en solution dans l'éthanol à 25°C sont respectivement de :

$$[\alpha]_D^{25} = 6,3 \text{ } ^\circ\text{mL}\cdot\text{dm}^{-1}\cdot\text{g}^{-1} \quad \text{pour la (+)-éphédrine}$$

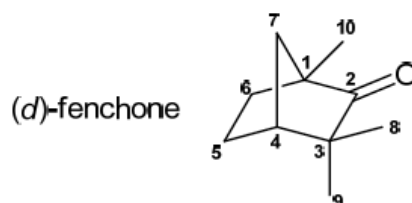
$$[\alpha]_D^{25} = -52 \text{ } ^\circ\text{mL}\cdot\text{dm}^{-1}\cdot\text{g}^{-1} \quad \text{pour la (-)-pseudoéphédrine}$$

On dissout 5,0 g du mélange obtenu d'éphédrine et de pseudoéphédrine dans 10 mL d'éthanol et on place cette solution dans la cuve du polarimètre de longueur 1,0 dm. On mesure un angle en sortie de $\alpha = -1,2^\circ$.

19. Déduire des résultats expérimentaux la composition du mélange.

Partie D – Etude d'un autre composé naturel : la (*d*)-fenchone (D'après ENS Lyon 2015)

Les huiles essentielles sont utilisées depuis des millénaires pour leur parfum, leur arôme ou leurs propriétés médicinales. Très prisées par les industries cosmétiques, pharmaceutiques ou agro-alimentaires, les huiles essentielles sont des mélanges complexes de molécules volatiles comprenant en particulier des hydrocarbures terpéniques, des molécules aromatiques, ainsi que des dérivés oxygénés (alcools, aldéhydes, cétones, ester). C'est notamment le cas de l'huile essentielle de graines de fenouil comprenant entre autres la (*d*)-fenchone ou (*d*)-1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one, un composé monoterpénique odorant qui va nous intéresser dans cette partie.



20. Donner la configuration absolue du ou des centres stéréogènes de la (*d*)-fenchone en justifiant les ordres de priorité et en respectant la numérotation proposée par la figure 7.

21. Préciser et justifier le nombre de stéréoisomères de la (*d*)-fenchone qui peuvent exister. Préciser quelle(s) relation(s) de stéréochimie il existe entre eux.

L'huile essentielle de graines de fenouil n'est pas composée que de (*d*)-fenchone. En analysant par chromatographie sur couche mince (CCM) de gel de silice l'huile essentielle obtenue par hydrodistillation, on met en évidence après révélation à l'aide d'une solution de para-anisaldéhyde, plusieurs produits dont deux majoritaires : le *trans*-anethol (*trans*-1-méthoxy-4-(prop-1-enyl)benzène) et la (*d*)-fenchone dont les rapports frontaux sont respectivement $R_f(\text{anethol}) = 0,84$ et $R_f(\text{fenchone}) = 0,67$ dans le cas où l'éluant utilisé est un mélange de 6:4 de cyclohexane:acétate d'éthyle (note : l'acétate d'éthyle est un ester).

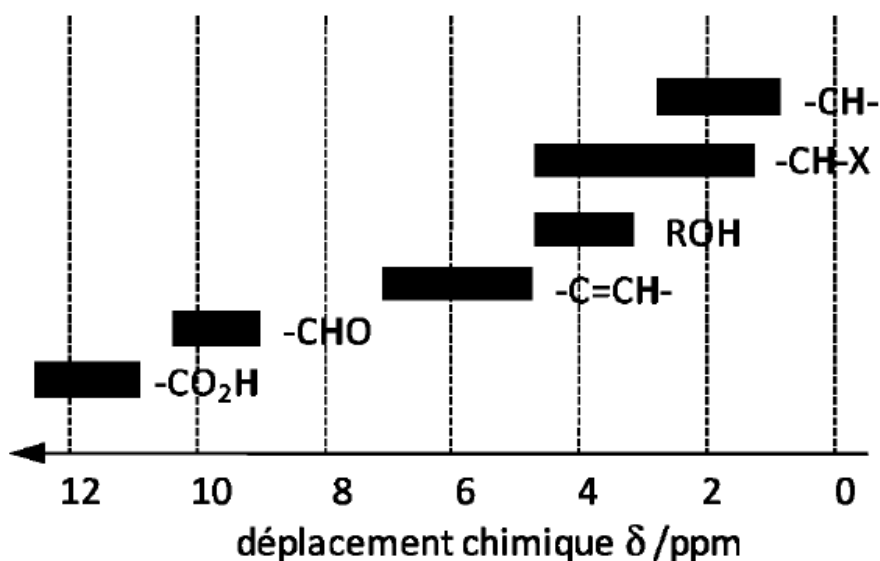
22. Après avoir rappelé succinctement le principe de la CCM, représenter la plaque de CCM obtenue en précisant quel est le composé le plus polaire entre le *trans*-anéthol et la (*d*)-fenchone.
23. Proposer, en justifiant, un nouveau ratio du mélange d'éluant cyclohexane:acétate d'éthyle qui permettrait d'abaisser les rapports frontaux obtenus.
- Préciser si la technique de CCM permettrait de différencier les différents stéréoisomères de la fenchone.

ANNEXES

- Bandes de vibration de certains groupes caractéristiques en spectroscopie infrarouge.

| Groupe fonctionnel | Nombre d'onde σ (cm^{-1}) |
|--------------------|---|
| O-H | 3200-3600 |
| C-H | 2850-3050 |
| C=O | 1650-1820 |
| C=C | 1500-1650 |
| C-O | 1100-1300 |

- Plages de déplacements chimiques en spectroscopie de RMN du proton pour certains groupes de protons caractéristiques (référence tétraméthylsilane : $\delta = 0$ ppm ; X = hétéroatome).



- Constantes de couplage proton-proton :

| | | | | |
|------------------------|-------|--------|---------|-------|
| Protons couplés | | | | |
| J / Hz | 6 - 8 | 8 - 12 | 13 - 18 | 0 - 3 |