



DS Chimie 6 option SI



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.

HEY LADIES



TAKE MY NUMBER

6.0221415 × 10 ²³	6.0221415 × 10 ²³	6.0221415 × 10 ²³	6.0221415 × 10 ²³	6.0221415 × 10 ²³	6.0221415 × 10 ²³
---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

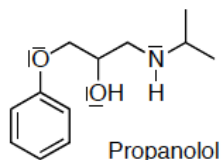
Problème 1 : Chimie organique

Les 2 parties sont indépendantes.

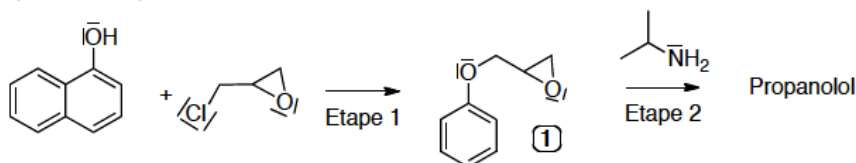
Dans cet exercice, nous nous proposons d'étudier des réactions de substitution et d'élimination à travers la synthèse de deux médicaments.

I. Synthèse du propranolol

Le Tenormine est un médicament bêta-bloquant commercialisé par Zeneca. Il a pour rôle de diminuer la pression sanguine afin d'éviter l'hypertension. Son principe actif est le propranolol.



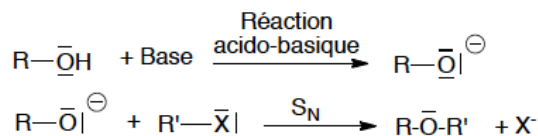
La synthèse du propranolol est présentée ci-dessous :



Etude de l'étape 1

Dans l'étape 1, une fonction étheroxyde R-O-R' est créée grâce à une substitution nucléophile connue sous le nom de « synthèse de Williamson ». Le schéma général de la synthèse de Williamson est le suivant : un alcool est mis en présence d'une base pour former un alcoolate. Cet alcoolate est ensuite utilisé pour effectuer une substitution nucléophile sur un dérivé halogéné.

Schéma général de la synthèse de Williamson :



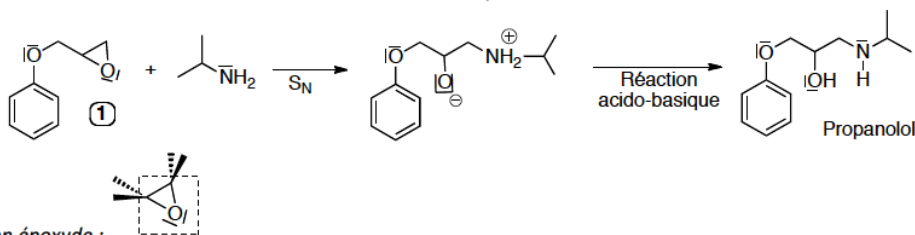
- 1) Quel est le but de la réaction acido-basique ?
- 2) Quel est le mécanisme de S_N a priori suivi dans l'étape 1 de la synthèse du propranolol ? Justifier.

On réalise une synthèse de Williamson sur la molécule **D** : le 1-bromo-1-phényléthane de configuration absolue *R*. Le nucléophile utilisé est l'ion phénolate C₆H₅-O⁻ (noté PhO⁻), obtenu par réaction acido-basique à partir du phénol. L'ordre de la réaction par rapport à l'ion phénolate est nul et le temps de demi-réaction est indépendant des concentrations initiales.

- 3) Représenter **D** en convention de Cram.
- 4) Quel est le mécanisme en accord avec les observations expérimentales ? Justifier.
- 5) Ecrire le mécanisme de la réaction de **D** avec l'ion phénolate en faisant apparaître la stéréochimie du (des) produit(s) obtenu(s). Si plusieurs produits sont obtenus, préciser les proportions de chacun en justifiant.
- 6) Donner l'expression de [D] au cours du temps. On notera *k* la constante de vitesse de la réaction, et [D]₀ la concentration initiales de D.
- 7) L'étude cinétique réalisée dans les conditions initiales suivantes : solvant polaire, concentration initiale de **D** : 0,100 mol.L⁻¹, concentration initiale de l'ion phénolate : 0,200 mol.L⁻¹, montre qu'au bout de 100 minutes la concentration de **D** est de 0,050 mol.L⁻¹. Calculer la constante de vitesse de la réaction.
- 8) *Facultative* : Sachant que l'angle de déviation du plan de polarisation de la lumière pour la solution initiale est α₀ = 17°, quelle est la valeur de cet angle au bout de 100 minutes ? Combien vaudra-t-il quand **D** aura totalement réagi ?
- 9) Comment sera modifiée la constante de vitesse si D est remplacé par le 1-iodo-1-phényléthane ?

Etude de l'étape 2

L'étape 2 de la synthèse du propanolol est constituée par une substitution nucléophile bimoléculaire sur la fonction époxyde de l'intermédiaire **1** suivie d'une réaction acido-basique intramoléculaire :

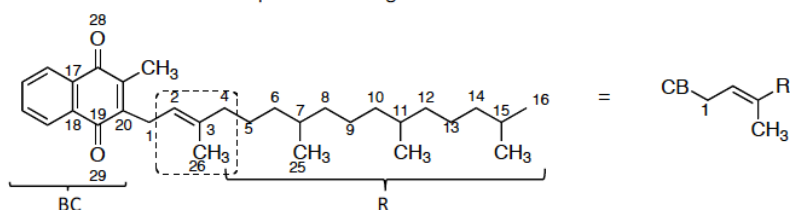


Fonction époxyde :

- 10) Quelles sont les caractéristiques stéréochimiques du mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire ? Les illustrer à partir de l'exemple de la substitution nucléophile bimoléculaire du (R)-2-bromobutane par les ions hydroxydes.
- 11) Ecrire le mécanisme de la substitution nucléophile qui a lieu sur l'intermédiaire **1**.
- 12) Combien y'a-t-il de site électrophile sur la fonction époxyde de l'intermédiaire **1** ? Justifier la régiosélectivité observée pour cette réaction.

II. Phytoméniadione ou Vitamine K1

La vitamine K1, ou phytoméniadione est un agent nécessaire au bon fonctionnement de la coagulation : une carence en vitamine K1 entraîne un risque d'hémorragie.



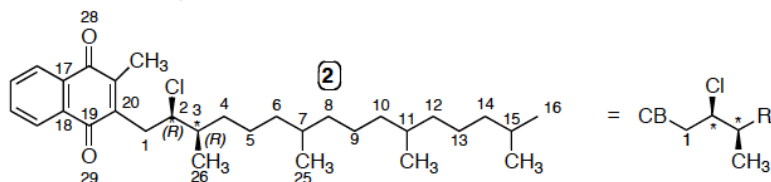
Vitamine K1.

On notera le bicyclic BC et la chaîne à 13 carbones R afin de simplifier l'écriture de la molécule.

On s'intéresse ici à la formation de la double liaison C₂-C₃ signalée ci-dessus par un rectangle pointillé.

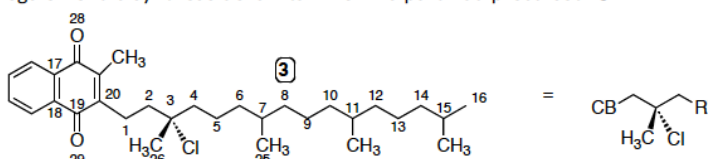
- 13) Quel est le stéréodescripteur de cette double liaison ? Justifier.

La vitamine K1 peut être obtenue à partir de la molécule **2** suivante :



La molécule **2** est pour cela mise en présence d'une solution d'éthanolate de sodium (Na⁺, H₅C₂O⁻) et le milieu réactionnel est chauffé.

- 14) Déterminer le stéréodescripteur du carbone asymétrique 2.
- Le carbone 3 est de stéréodescripteur R.
- 15) Quelle réaction permet d'obtenir la vitamine K1 à partir de **2** ? Quel est le nom du mécanisme suivi ?
- 16) Donner le mécanisme de la formation de la vitamine K1 à partir de **2** (on utilisera la notation simplifiée de la molécule, et on veillera à bien détailler le déroulement stéréochimique).
- 17) Aurait-on pu utiliser le stéréoisomère (2S, 3R) de la molécule **2** pour obtenir la vitamine K₁ ? Quelle propriété de la réaction effectuée est illustrée ici ?
- 18) Quels sont les différents produits qui peuvent être obtenus lors de cette réaction ? Lequel est majoritaire et pourquoi ? Quel type de sélectivité est illustré ici ? Le précurseur **2** vous semble-t-il adapté à la synthèse de la vitamine B1 ?
- 19) On observe des traces d'un produit secondaire chiral possédant un oxygène et deux carbones de plus que la vitamine K1. Quel est ce produit ? Comment diminuer la présence de ce sous-produit ?
- 20) On envisage également la synthèse de la vitamine K1 à partir du précurseur **3** :



Ce précurseur vous semble-t-il plus ou moins bien adapté que le précurseur **2** ?

Problème n°2 : Excès énantiomérique et pureté optique

Depuis la découverte, par BIOT, de la rotation du plan de polarisation de la lumière par des cristaux de quartz en 1812 et par des solutions (de sucrose, de camphre et d'acide tartrique) en 1815 puis le premier dédoublement (du tartrate double de sodium et d'ammonium) réalisé par Pasteur en 1848, la stéréochimie n'a cessé de se développer : de l'identification en 1874 du « carbone asymétrique » comme cause de chiralité par LE BEL et VAN'T HOFF (premier prix Nobel de chimie en 1901), aux synthèses asymétriques les plus modernes (prix Nobel 2001 à KNOWLES, SHARPLESS et NOYORI pour le développement de catalyseurs d'hydrogénation et d'oxydation chiraux) qui sont exploités dans un large éventail de synthèses industrielles de produits pharmacologiques tels les antibiotiques, les anti-inflammatoires et les cardiotoniques. Ainsi, la stéréochimie constitue aujourd'hui un domaine d'études central pour toute la chimie du vivant (chimie prébiotique, sucres, protéines, ADN,...), la synthèse organique (synthèse sélective d'énantiomères) et la recherche de mécanismes de réactions.

Excès énantiomérique et pureté optique

1) Proposer une définition pour chacune des notions suivantes : une molécule chirale, deux molécules énantiomères l'une de l'autre et deux molécules diastéréoisomères l'une de l'autre. Illustrer ces définitions par des exemples concrets.

2) On définit l'excès énantiomérique (noté ee) d'un mélange de deux énantiomères E_d et E_l d'un même couple par la relation :

où n_d est la quantité de matière d'énantiomère dextrogyre E_d et n_l la quantité de matière d'énantiomère lévogyre E_l dans l'échantillon.

$$ee = \frac{|n_d - n_l|}{n_d + n_l}$$

a) Entre quelles bornes l'excès énantiomérique ee peut-il varier ? Dans quels cas ces bornes sont-elles effectivement atteintes ?

b) On note $|\alpha_{\max}|$ le pouvoir rotatoire (en valeur absolue) d'une solution contenant un énantiomère pur d'une substance chirale à concentration massique c_m donnée. On définit la pureté optique po d'un mélange de deux énantiomères d'un même couple dont la somme des deux concentrations massiques est égale à c_m par la valeur absolue du rapport du pouvoir rotatoire α de ce mélange à celle d'un énantiomère pur à la concentration c_m :
Établir le lien très simple entre po et ee .

$$po = \left| \frac{\alpha}{\alpha_{\max}} \right|$$

Quel intérêt voyez-vous à avoir introduit ces deux grandeurs pour caractériser un mélange d'énantiomères ?

c) Pour le (S)-acide 2-éthyl-2-méthylbutanedioïque énantiomériquement pur à la concentration massique $c_m = 11,9 \times 10^{-3} \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ dans le chloroforme, on mesure un pouvoir rotatoire $\alpha = +3,0 \times 10^{-2} \text{ }^\circ$ dans une cuve de longueur $l = 1,00 \text{ dm}$, à la température de 22°C et à la longueur d'onde $\lambda = 589 \text{ nm}$.
Représenter le (S)-acide 2-éthyl-2-méthylbutanedioïque. Cet acide est-il dextrogyre ou lévogyre ?

d) Calculer la valeur de l'excès énantiomérique pour un mélange constitué de 75% de l'énantiomère S et 25% de l'énantiomère R du même acide et une somme des concentrations massiques des deux énantiomères toujours égale à $c_m = 11,9 \times 10^{-3} \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

e) Expérimentalement, pour l'échantillon décrit à la question d), on mesure, dans les mêmes conditions qu'à la question c), $\alpha'_{\text{exp}} = +2,4 \times 10^{-2} \text{ }^\circ$. En déduire, à partir de cette mesure expérimentale, la valeur de la pureté optique de cet échantillon.

f) Un important écart est observé entre l'excès énantiomérique et la pureté optique mesurée pour des acides carboxyliques en solvants apolaires ou peu polaires ; ce phénomène est appelé « effet Horeau ». Proposer une interprétation pour rendre compte de ce phénomène.