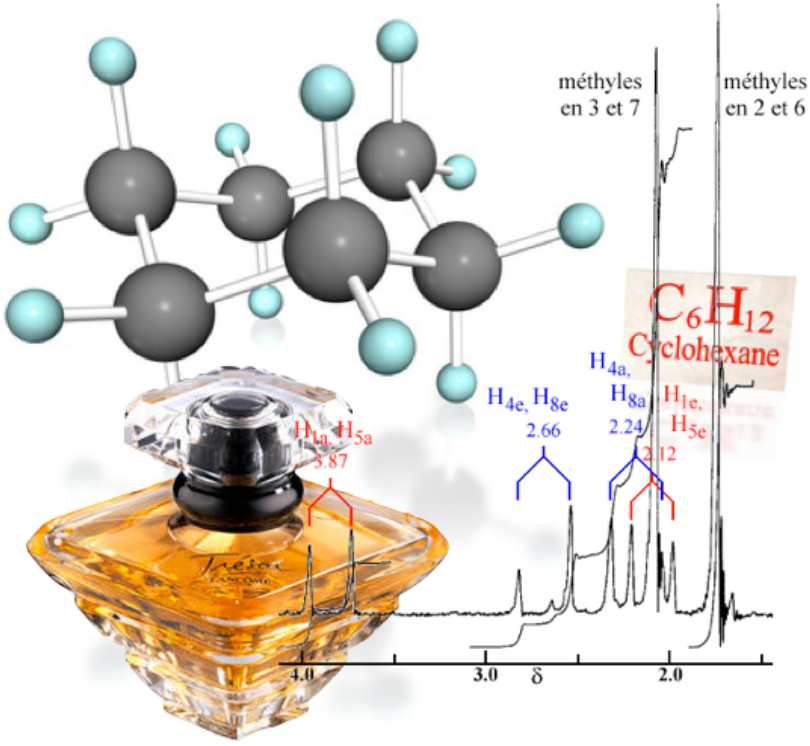
Devoir Surveillé n° 5
Option PC
le jeudi 8 mars 2018

Durée du devoir : 2 heures

L'utilisation de la calculatrice est autorisée



❒ Les différents exercices et les problèmes sont indépendants ; ils peuvent être traités dans un ordre quelconque.

❒ Rendez des copies propres, lisibles, et dans lesquelles les numéros des questions seront bien reportés. N'oubliez pas non plus de rendre l'annexe en y indiquant votre nom.

❒ **Un résultat qui ne sera pas entouré ou souligné sera ignoré par le correcteur…**

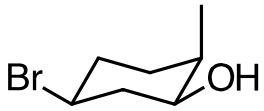
❒ Il n'est pas nécessaire de tout traiter pour rendre une bonne copie : le sujet est long, faites bien ce que vous abordez…

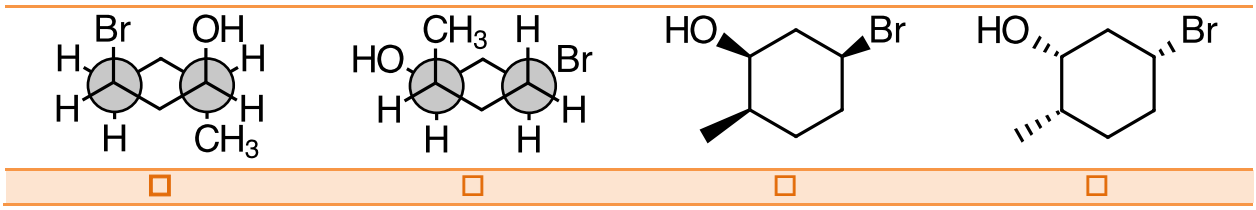
Exercice 1

Applications directes du cours

Des projections…

1) Parmi les représentations ci-dessous, laquelle (lesquelles) correspond(ent) à la molécule suivante ? Vous répondrez sur le document-réponse à remettre avec votre copie.



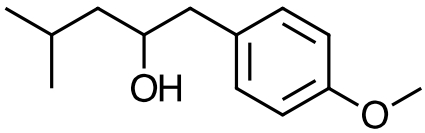


2) Représenter l'autre conformation chaise de la molécule de départ.

3) Préciser la configuration absolue de l'atome portant le groupe hydroxyle –OH. Sans le détailler, indiquer l'ordre du classement des substituants.
Données : numéros atomiques de H : 1 ; de C : 6 ; de O : 8 et de Br : 35.

Une rétrosynthèse…

Pour synthétiser la molécule représentée ci-contre, on peut envisager d'ajouter un organomagnésien sur un aldéhyde.



1) Identifier l'aldéhyde de départ et en déduire l'organomagnésien qu'il faut préparer pour obtenir, après hydrolyse, cet alcool. Vous préciserez également le nom d'un solvant utilisable lors d'une synthèse magnésienne, en précisant qu'elles sont ses propriétés requises.

2) Détailler le schéma réactionnel.

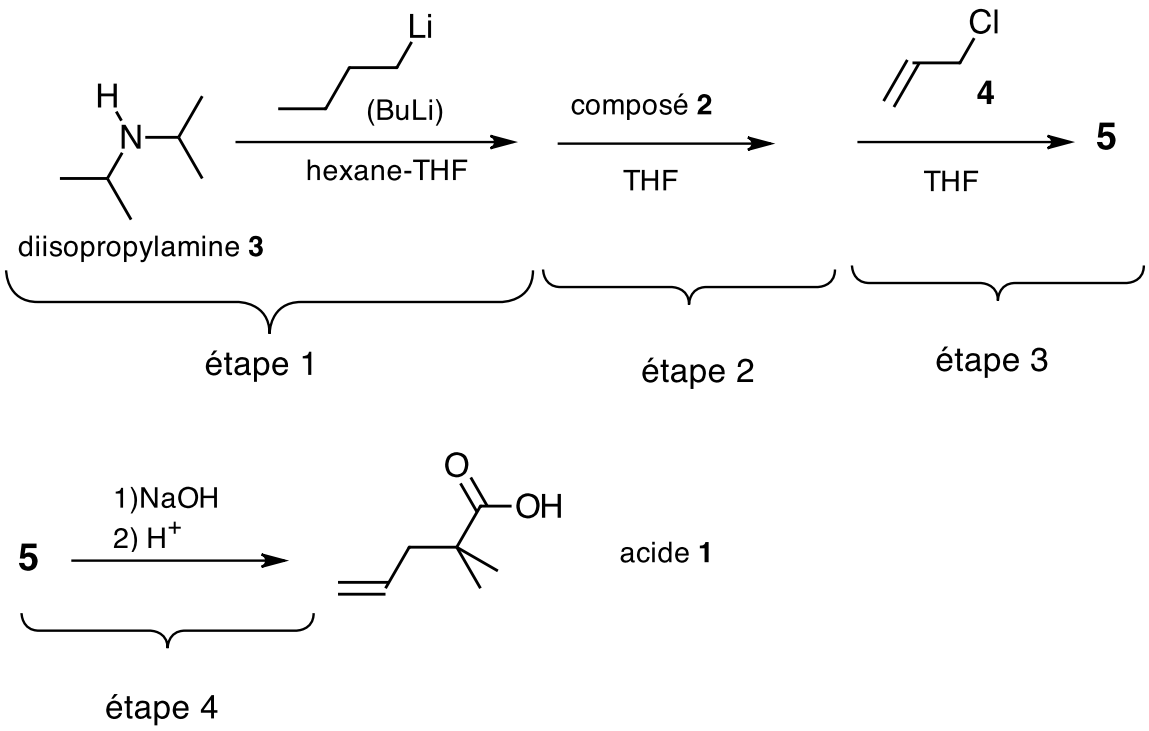
3) L'alcool obtenu possède-t-il une activité optique ? Justifier clairement votre réponse.

Exercice 2

Une excursion en compagnie de l'acide 2,2-diméthylpent-4-énoïque

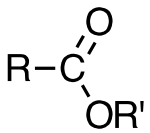
1) Représenter l'acide 2,2-diméthylpent-4-énoïque dans la représentation de votre choix.

Le schéma synoptique de la synthèse de l'acide 2,2-diméthylpent-4-énoïque est décrit ci-dessous.



On se propose dans un premier temps de déterminer la structure de l'ester **2**, nommé « composé **2** » dans le schéma ci-dessus, de formule brute $\mathbf{C_6H_{12}O_2}$. Le spectre de RMN du proton de la molécule est présenté *figure 8*. Son spectre d'absorption IR est présenté *figure 9*. On y note essentiellement une bande fine à $\sigma = 1735 cm^{-1}$.

On rappelle que la formule générique d'un ester est la suivante :



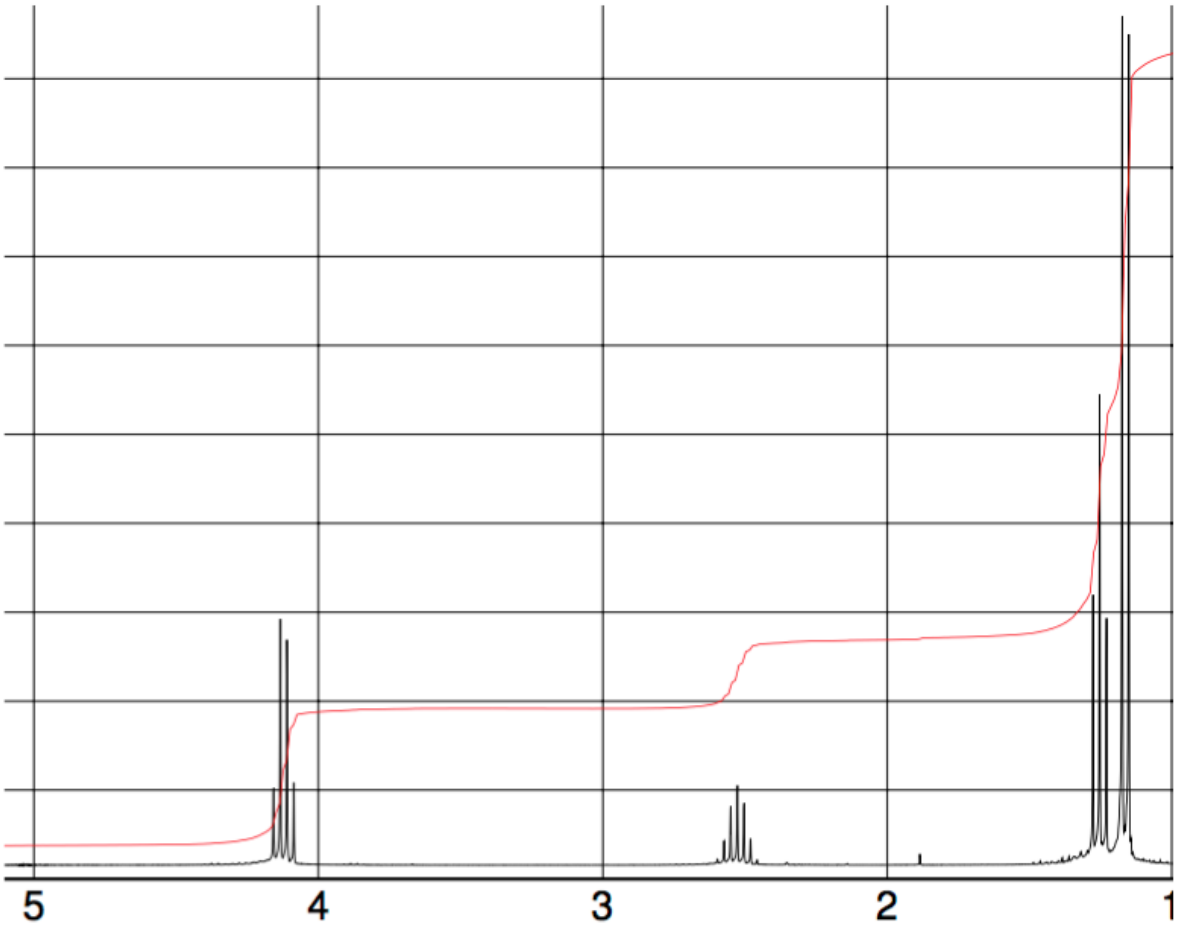


FIGURE 8 – Spectre de RMN de l'ester **2**

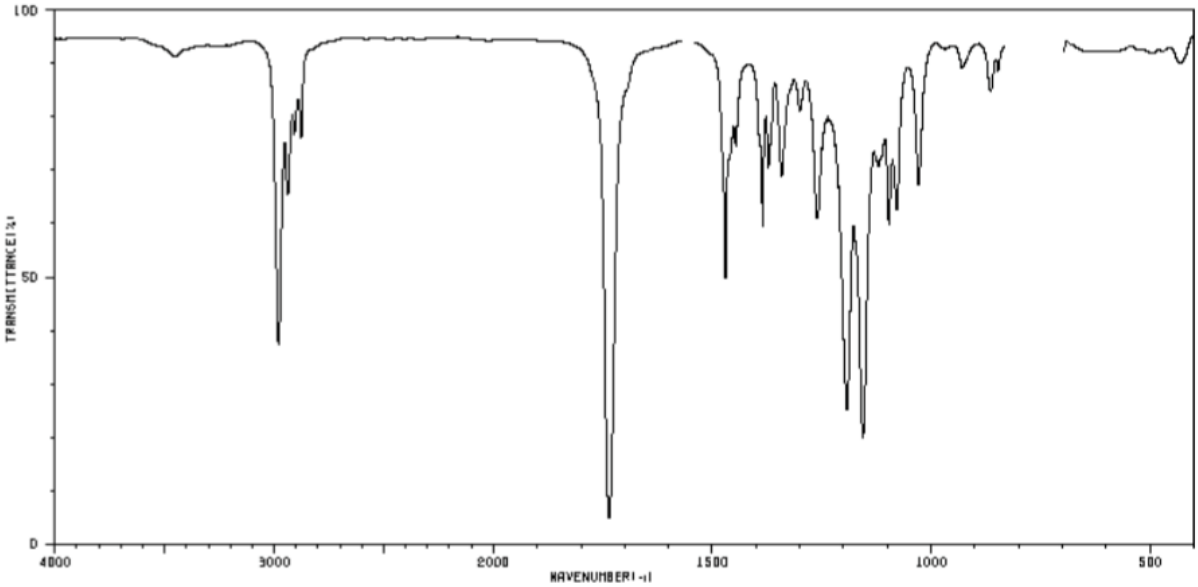


FIGURE 9 – Spectre d'absorption IR de l'ester **2**

1) Quel est le nombre d'insaturations de la molécule **2** ?

2) En quoi le spectre IR de la molécule confirme-t-il sa structure d'ester ?

3) **Montrer** que la molécule comporte un groupe éthyle CH_2CH_3 et un groupe isopropyle $CH(CH_3)_2$. On détaillera le raisonnement.

4) En déduire, en détaillant le raisonnement, la formule topologique de la molécule **2**. Sur un schéma de la molécule, faire figurer les atomes d'hydrogène avec le déplacement chimique de leur noyau et indiquer les valeurs des éventuelles constantes de couplage entre noyaux. On rappelle qu'à la fréquence de 300 MHz, une différence de fréquences de 300 Hz correspond à une différence de déplacements chimiques de 1,00 ppm.

   On isole le composé **5**.

*Le composé **5** est ensuite le réactif de départ d'une séquence conduit à l'ester d'intérêt : on isole ainsi avec un rendement voisin de 100 % l'acide 2,2-diméthylpent- 4-énoïque 1….*

Problème

Parfum…synthèse de l'arborone

L'*iso E Super* est un mélange odorant d'origine synthétique qui a été utilisé dans la fabrication de plusieurs parfums très connus, comme « Trésor », « Dolce Vita » ou encore « Féminité du Bois ». Il apporte aux créations parfumées une sensation boisée inédite, qui est en fait principalement due à une molécule bicyclique appelée arborone -du latin *arbor*- qui possède une odeur très intense. C'est ce qu'ont prouvé des chercheurs de l'entreprise Givaudan-Roure en effectuant la première synthèse de l'arborone. En 2006, E. J. Corey, prix Nobel de chimie 1990, a montré en synthétisant les deux antipodes de l'arborone (notée **A**), qu'uniquement l'un deux (la (+)-arborone), est capté par l'odorat humain à des seuils inférieurs à 1 pg·L^{-1} .

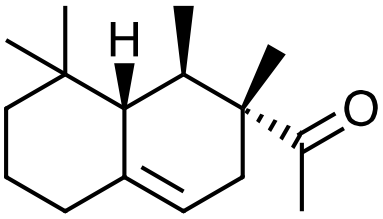


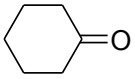
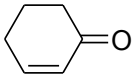
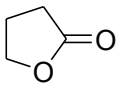
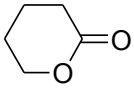
Figure 1 : (+)-arborone

Données en RMN du proton

CH_3-C- **0,8-1,0**	CH_3-C=C- **1,6-2,0**	CH_3-C-CO- **1,0-1,2**	-CH_2-CO- **2,2-2,8**	-C=C-CH- **2,0-2,5**
CH_3-O- **3,4-3,8**	-C**H**OH- **3,6-4,0**	-C**H**=CH-CO- **6,8-7,1**	-CH=CH-(cycle) **5,2-6,0**	R-CHO **9,8-10,2**

Déplacements chimiques δ en ppm

Données de spectroscopie infrarouge (I.R.)

R-CHO	R-CO_2Me				
1725	**1730**	**1717**	**1685**	**1770**	**1730**

Nombres d'onde des bandes d'absorption du carbonyle en cm^{-1} (R groupe aliphatique saturé)

-OH (alcool)
3650-3600 (libre) **3500-3250 (lié)**

Nombres d'onde des bandes d'absorption du OH en cm^{-1}

1) Pour imaginer la concentration massique égale à $1 pg.L^{-1}$, quelle masse cela revient-il à dissoudre dans une piscine olympique de dimension 50m (Longueur) x 3m (profondeur) x 25 m ? *On rappelle que 1 picogramme = 1 pg = $1,0.10^{-12}$ g*.

Synthèse « GIVAUDAN » de la (+)-arborone.

Dans la première étape de l'approche Givaudan, un sesquiterpène d'origine naturelle, l'α-ionone racémique représentée ci-dessous, est traitée par le diméthylcuprate de lithium $(CH_3)_2CuLi$ dans l'éther diéthylique (éthoxyéthane) anhydre. L'hydrolyse du mélange réactionnel permet d'isoler majoritairement un composé **B**, inactif optiquement, dont les deux atomes de carbone asymétriques ont la même configuration absolue. Un composé minoritaire **B'**, dont le spectre I.R. présente une bande au-delà de 3000 cm^{-1} a pu être isolé.

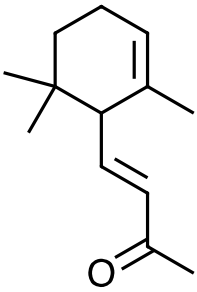
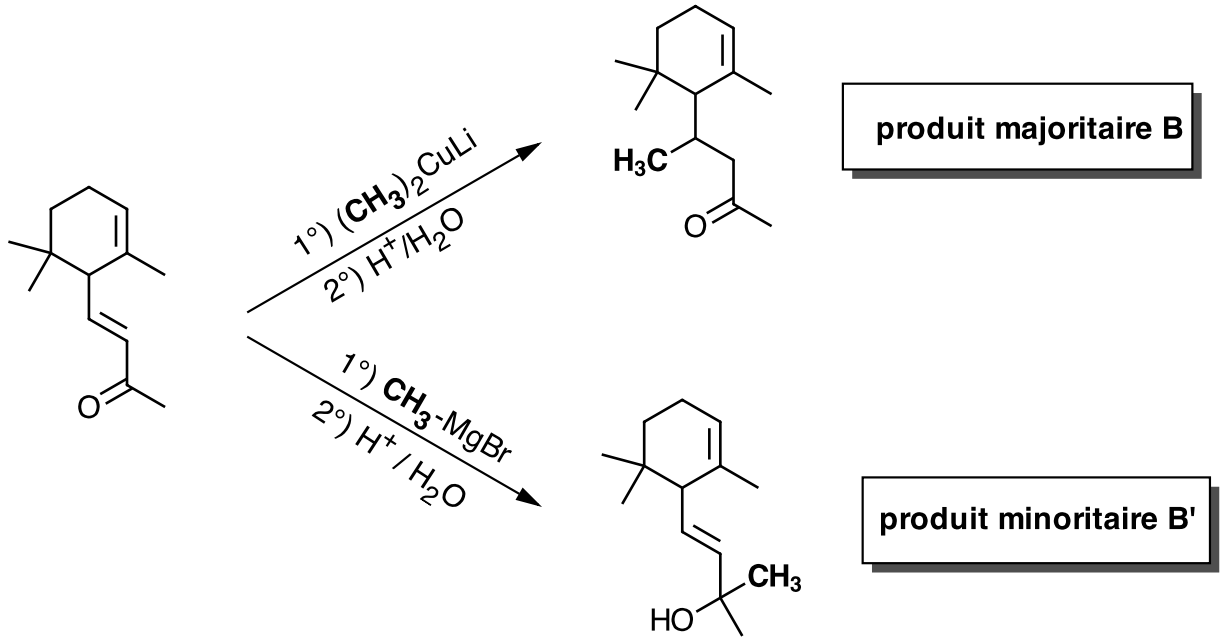


Figure 2 : molécule d'α-ionone

2) Qu'est-ce qu'un mélange racémique ? Représenter dans la représentation de Cram les deux stéréo-isomères présents dans l'α-ionone racémique en laissant le cycle en C_6 plan. Préciser la configuration R ou S de l'atome de carbone asymétrique de l'α-ionone.
Données : numéros atomiques de H : 1 ; de C : 6 et de O : 8.

Dans cette synthèse, on utilise le diméthylcuprate de lithium à la place de l'organomagnésien CH_3-MgBr parce que leur réactivité est différente. Le bilan de la réaction est le suivant avec ces deux composés organométalliques :



3) Diriez-vous que ce schéma ci-dessus est l'illustration d'une <u>régiosélectivité</u>, d'une <u>chimiosélectivité</u> ou bien d'une <u>stéréosélectivité</u> d'une réaction chimique en fonction de l'organométallique choisi ?

4) Nommer l'organomagnésien CH_3-MgBr.

5) A quel chimiste français doit-on la découverte des organomagnésiens (ce qui lui va vaudra le prix Nobel de chimie en 1912) ?

6) Proposer l'équation de la réaction de sa formation et indiquer quelles sont les conditions expérimentales à respecter impérativement.

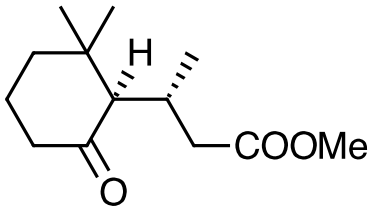
7) Expliquer la formation de **B'** en détaillant le schéma réactionnel de la première étape, puis en proposant une équation équilibrée de l'étape d'hydrolyse.

8) Quelle information vous est-elle donnée avec la bande d'absorption repérée dans le spectre de **B'** ?

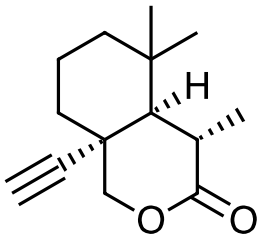
A partir de **B**, *une série de réactions permet d'obtenir le cétoester* **E**, *donné ci-dessous.*

L'action sur **E** du bromure d'éthynylmagnésium en quantité équimoléculaire dans le THF anhydre à 0°C, puis à température ambiante, fournit après hydrolyse, **F**, qui est hydrogéné par un équivalent de dihydrogène, en **G** sur catalyseur à base de palladium empoisonné.

E

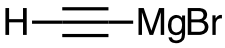
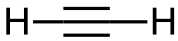


F



9) Indiquer les sites de **E** sur lesquels le magnésien est susceptible de réagir. Quel est le plus réactif ?

La formule du bromure d'éthynylmagnésium et de l'éthyne sont les suivantes :

	
H-C≡C-MgBr	H-C≡C-H
bromure d'éthynylmagnésium	**éthyne**

Comme tous les organomagnésiens alcyniques, le bromure d'éthynylmagnésium ne peut pas être préparé « directement » avec du magnésium par une synthèse magnésienne.

10) Proposer une séquence réactionnelle pour préparer le bromure d'éthynylmagnésium à partir de l'éthyne et d'un autre composé organique préparé préalablement (*vous disposez bien entendu de tous les réactifs dont vous pourriez avoir besoin*).

11) Détailler le schéma réactionnel de l'action du bromure d'éthynylmagnésium sur **E** sur le groupe carbonyle de **E**.

12) Equilibrer la réaction d'hydrolyse en milieu acide qui conduit à **F'**, dont on précisera la structure.

Tournez la page … / …

Problème 2

Synthèse totale de l'amphidinolide X

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 la première synthèse totale de l'Amphidinolide **X 1**, réalisée en 2006 par l'équipe du Pr. Fürstner au Max-Planck-Institut en Allemagne.

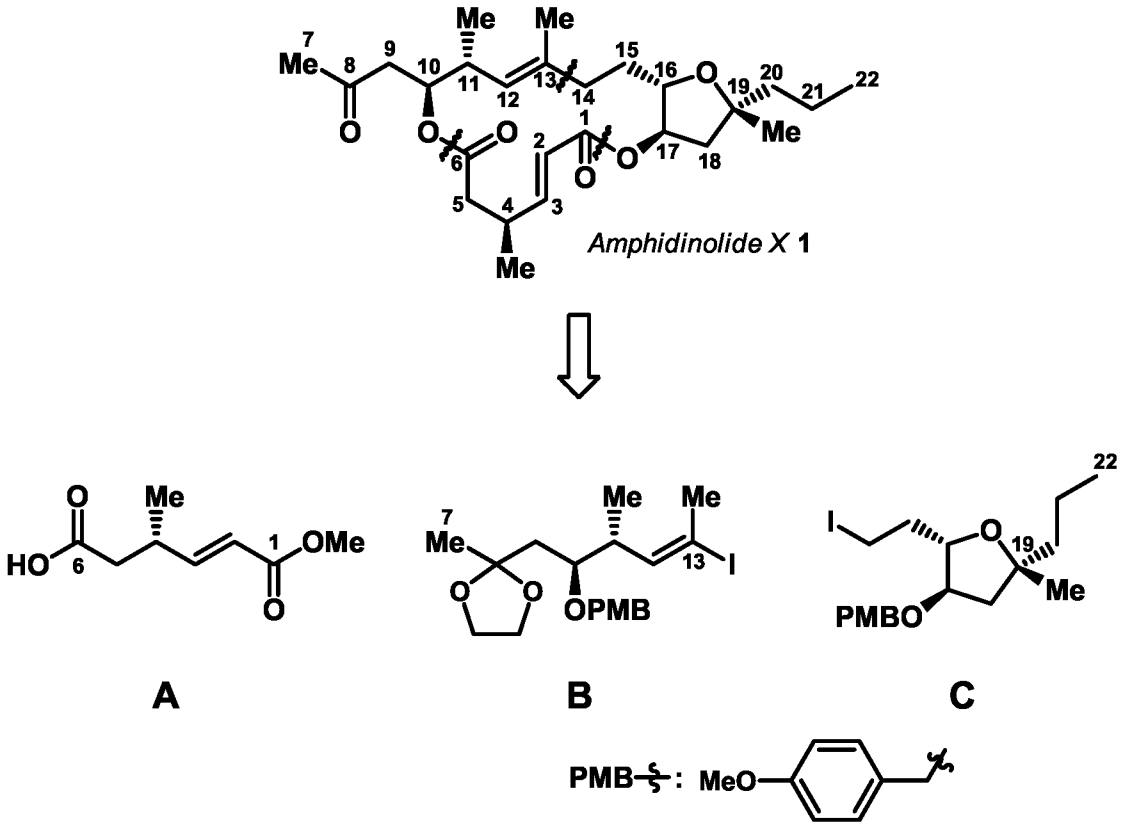


Figure 1 : Rétrosynthèse de l'Amphidinolide **X 1**

Dans ce sujet, les structures demandées doivent être données en respectant le formalisme de Cram et il est demandé d'apporter un soin particulier à la représentation des centres stéréogènes. Une annexe comportant des données spectroscopiques IR et RMN.

Partie A – Analyse stéréochimique de l'Amphinolide X 1

La rétrosynthèse proposée consiste en une déconnection de l'Amphidinolide **X 1** en acide **A**, et en dérivés iodés **B** et **C** (figure 1).

1) Citer le nom des 4 groupements fonctionnels de la molécule d'Amphidinolide **X1** encadrés dans le document-réponse.

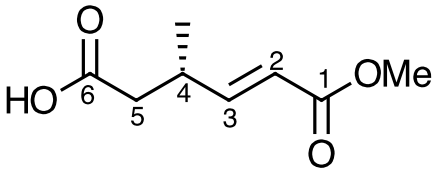
2) Toujours sur la même représentation de la molécule dans le document-réponse, repérer les atomes de carbones asymétriques (centres stéréogènes) présents sur l'Amphidinolide **X1**.

3) Préciser la configuration de la double liaison **C-12/C-13**.

Partie B – RMN du fragment A

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

A est redessiné ci-dessous et dans le document réponse à remettre.



Le spectre RMN du proton de **A** présente les signaux reportés dans le Tableau 1 ci-dessous. Le déplacement chimique δ est exprimé en ppm (parties par millions, le tétraméthylsilane étant pris comme référence), et la multiplicité en multiplet (*m*), doublet (*d*), singulet (*s*).

δ (ppm)	11.00	6.92	5.85	3.73	2.90-2.83	2.48	2.39	1.15
Multiplicité	*s*	*dd*	*d*	*s*	*m*	*dd*	*dd*	*d*
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 1 : Données spectroscopiques RMN ^{1}H du fragment A

4) 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.

5) Attribuer aux autres protons leur déplacement chimique en justifiant votre réponse (on respectera la numérotation proposée dans la figure 3).

FIN DE L'ÉNONCÉ

SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

Table des nombres d'onde des vibrations d'élongation et de déformation

C_{tet} : C tétragonal C_{tri} : C trigonal >C= C_{di} : C digonal -C≡

Liaison	**Nature**	**Nombre d'onde (cm^{-1})**	**Intensité** F : fort ; m : moyen ; f : faible
O-H alcool libre	Élongation	3590-3650	F (fine)
O-H alcool lié	Élongation	3200-3600	F (large)
N-H amine	Élongation	3300-3500	M (deux bandes si primaire)
N-H amide	Élongation	3100-3500	F
C_{di}-H	Élongation	~ 3300	M ou f
C_{tri}-H	Élongation	3030-3100	M
C_{tri}-H aromatique	Élongation	3000-3100	M
C_{tet}-H	Élongation	2850-2970	F
C_{tri}-H aldéhyde	Élongation	2700-2900	M ; 2 bandes
O-H acide carboxylique	Élongation	2500-3200	F à m (large)
C≡C	Élongation	2100-2260	F
C≡N nitriles	Élongation	2200-2260	F ou m
C=O anhydride	Élongation	1800-1850 1740-1790	F
C=O chlorure d'acide	Élongation	1790-1815	F
C=O ester	Élongation	1735-1750	F
C=O aldéhyde et cétone	Élongation	1700-1740 abaissement de ~ 20 à 30 cm^{-1} si conjugaison	F
C=O acide carboxylique	Élongation	1700-1725	F
C=O amide	Élongation	1650-1700	F
C=C	Élongation	1620-1690	M
C=C aromatique	Élongation	1450-1600	Variable ; 3 ou 4 bandes
N=O (de $-NO_2$) Conjugué	Élongation	1500-1550 1290-1360	F
N=N	Élongation	1400-1500	f ; parfois invisible
C=N	Élongation	1640-1690	F ou m
N-H amine ou amide	*Déformation*	1560-1640	F ou m
C_{tet}-H	*Déformation*	1430-1470	F
C_{tet}-H (CH_3)	*Déformation*	1370-1390	F ; 2 bandes
O-H	*Déformation*	1260-1410	F
P=O	Élongation	1250-1310	F
C_{tet}-O-C_{tet} (étheroxydes)	Élongation	1070-1150	F
C_{tet}-OH (alcools)	Élongation	1010-1200	
C_{tet}-O-C_{tri} (esters) C_{tri}-O-C_{tri}	Élongation	1050-1300	F ; 1 ou 2 bandes

(anhydrides)			
C-N	Élongation	1020-1220	M
C-C	Élongation	1000-1250	F
C-F	Élongation	1000-1040	F
C_{tri}-H de -HC=CH- (*E*) (*Z*)	*Déformation* *Déformation*	960-970 670-730	F M
C_{tri}-H aromatique monosubstitué	*Déformation*	730-770 et 680-720	F ; 2 bandes
C_{tri}-H aromatique o-disubstitué m-disubstitué p-disubstitué	 *Déformation* *Déformation* *Déformation*	 735-770 750-800 et 680-720 800-860	 F F et m ; 2 bandes F
C_{tri}-H aromatique 1,2,3 trisubstitué 1,2,4 trisubstitué 1,3,5 trisubstitué	 *Déformation* *Déformation* *Déformation*	 770-800 et 685-720 860-900 et 800-860 810-865 et 675-730	 F et m ; 2 bandes F et m ; 2 bandes F et m ; 2 bandes
C_{tet}-Cl	Élongation	600-800	F
C_{tet}-Br	Élongation	500-750	F
C_{tet}-I	Élongation	≈ 500	F

SPECTROSCOPIE DE RMN DU PROTON

Domaines de déplacements chimiques des protons des groupes M (méthyle CH_3, méthylène CH_2 et méthyne CH) en α ou en β de groupes caractéristiques.

type de proton	δ en ppm	type de proton	δ en ppm
CH_3-SiR_3	0,0-1,0		
M-CH_2R	0,8-1,6	M-C-CH_2R	0,9-1,6
M-C=C	1,6-2,0	M-C-C=C	1,0-1,8
M-C≡C	1,7-2,8	M-C-C≡C	1,2-1,8
M-Ph	2,2-2,8	M-C-Ph	1,1-1,8
M-F	4,2-4,8	M-C-F	1,5-2,2
M-Cl	3,0-4,0	M-C-Cl	1,5-2,0
M-Br	3,4-4,1	M-C-Br	1,8-1,9
M-I	3,1-4,2	M-C-I	1,7-2,1
M-OH et M-OR	3,2-3,6	M-C-OH et M-C-OR	1,2-1,8
M-OPh	3,8-4,6	M-C-OPh	1,3-2,0
M-O-CO-R	3,6-5,0	M-C-O-CO-R	1,3-1,8
M-O-CO-Ph	3,8-5,0	M-C-O-CO-Ph	1,6-2,0
M-CHO et M-CO-R	2,1-2,6	M-C-CHO	1,1-1,7
M-CO-Ph	3,8-5,0	M-C-CO-R	1,1-1,8
M-CO-OH et M-CO-OR	1,8-2,6	M-C-CO-Ph	1,1-1,9
M-CO-NR_2	1,8-2,2	M-C-CO-OR	1,1-1,9
M-C≡N	2,2-3,0	M-C-CO-NR_2	1,1-1,8
M-NH_2 et M-NR_2	2,2-3,0	M-C-C≡N	1,2-2,0
M-N^+R_3	3,0-3,6	M-C-N^+R_3	1,4-2,0
M-NH-CO-R	3,0-3,8	M-C-NH-CO-R	1,1-1,9
M-NO_2	4,1-4,4	M-C-NO_2	1,6-2,5
M-SH et M-SR	2,1-5,1	M-C-SH et M-C-SR	1,3-1,9

Domaines de déplacements chimiques de divers protons

type de proton	δ / ppm	type de proton	δ / ppm
>C(cycle)=CH_2	4,6	-CO-OH	8,5-13
>C=CH_2	5,3	>C=C-OH	11-17
-C=CH-	5,1	PhH	7,2
-C=CH- (cyclique)	5,3	R-OH	0,5-5,5
R-C≡C-H	3,1	Ar-OH	4,0-7,5
Ar-H	7,0-9,0	Ar-OH (avec liaison H intramoléculaire)	5,5-12,5
>C=CH-CO-	5,9		
-CH=C-CO-	6,8	R-NH-	0,5-3,0
R-CHO	9,9	Ar-NH	3,0-5,0
Ar-CHO	9,9	R-CO-NH-	5,0-8,5
H-CO-O-	8,0	$CHCl_3$	7,2
H-CO-N<	8,0	H_2O	≈5,0