

# PCSI 2016/2017 option PC

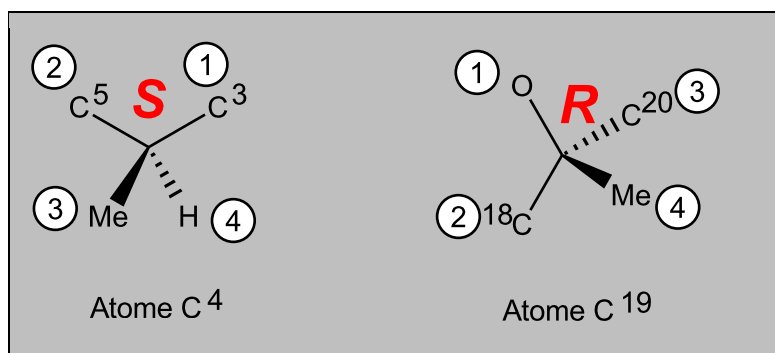
## Corrigé du Devoir Surveillé de chimie n°6

### PARTIE A : Analyse structurale de l'Amphinolide X 1

A.1. L'amphinolide X 1 possède :

6 atomes de carbone asymétriques, numérotés : 4, 10, 11, 16, 17 et 19

A.2. On reproduit les atomes asymétriques demandés selon la même perspective que sur l'énoncé, en inscrivant les priorités des groupes pour justifier les stéréodescripteurs :



A.3. La molécule comporte **2 cycles** et **5 liaisons pi** (il y a trois liaisons doubles C = O et deux liaisons doubles C = C). Par conséquent :

L'amphinolide X 1 a un degré d'insaturation  $DI = 7$ .

A.4. On compte **26 atomes de carbone** (les 22 numérotés, ainsi que 4 groupes méthyle non numérotés) et **6 atomes d'oxygène**.

Une molécule saturée ayant 26 atomes de carbone posséderait  $2 \times 26 + 2 = 54$  atomes d'hydrogène. Or le degré d'insaturation de l'amphinolide X 1 étant de 7, il y a  $2 \times 7 = 14$  atomes d'hydrogène en moins par rapport à la saturation : la molécule comporte donc  $54 - 14 = 40$  atomes d'hydrogène.

La formule brute de l'amphinolide X 1 est  $C_{26}H_{40}O_6$ .

### PARTIE B : Synthèse du fragment A

B.1. Le (-) signifie qu'il s'agit de l'énantiomère **lévogyre** de la pseudoéphédrine, c'est-à-dire l'énantiomère qui dévie la direction de polarisation de la lumière polarisée rectilignement qui la traverse **vers la gauche** (pouvoir rotatoire  $\alpha < 0$ ).

Pour mesurer le pouvoir rotatoire, c'est-à-dire l'angle de déviation de la direction de polarisation, on utilise un **polarimètre**, dont le schéma de principe est le suivant :

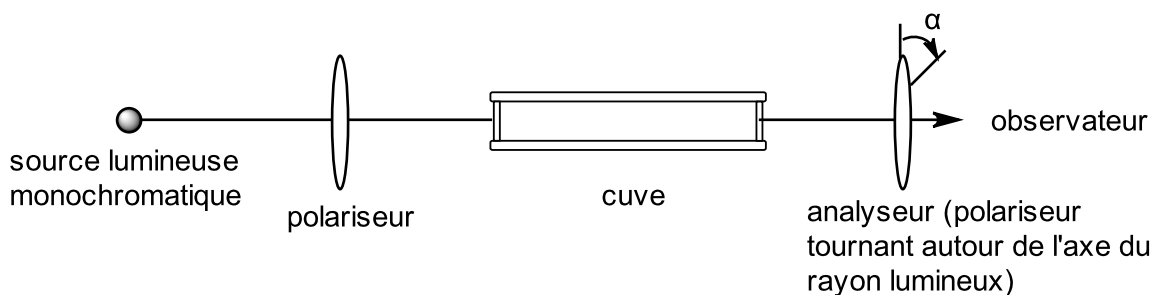
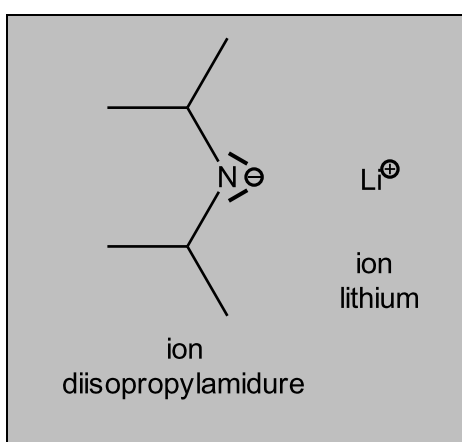


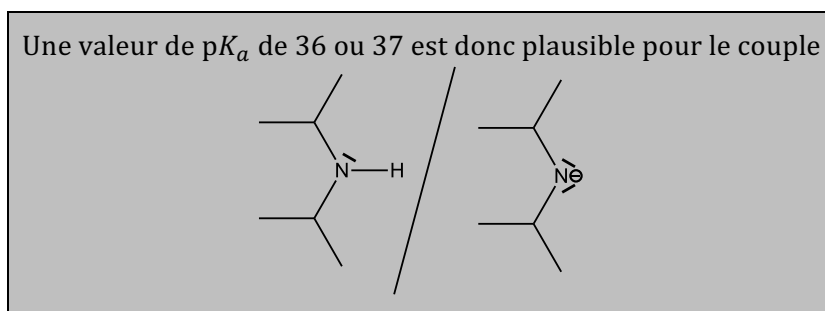
schéma de principe d'un polarimètre

Le pouvoir rotatoire est l'angle  $\alpha$  duquel l'observateur doit tourner l'analyseur pour retrouver la direction de polarisation, lorsque le rayon a traversé une cuve contenant une espèce chirale.

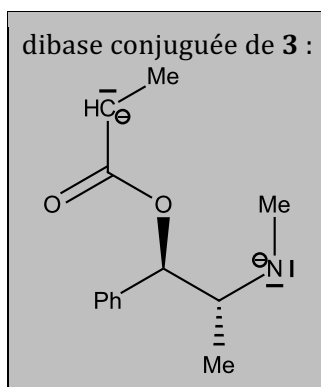
**B.2.** B.2.a. L'azote étant beaucoup plus électronégatif que le lithium, la liaison N – Li est fortement polarisée. Une description ionique particulièrement adaptée pour le LDA (DiisopropylAmidure de Lithium) est donc :



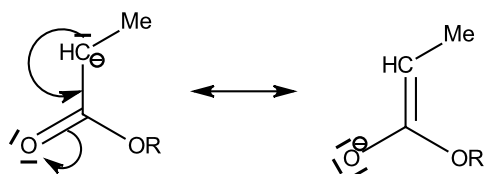
B.2.b. L'énoncé précise que le LDA est une base assez forte pour déprotonner les deux acidités de **3**. Le couple diisopropylamine/ion diisopropylamidure a donc un  $pK_a$  **supérieur aux deux  $pK_a$  mentionnés dans l'énoncé** (20 et 35). De plus, il s'agit d'un couple amine/amidure du même type que celui contenu dans **3**. On peut donc s'attendre à ce que le  $pK_a$  reste **proche de la valeur 35**.



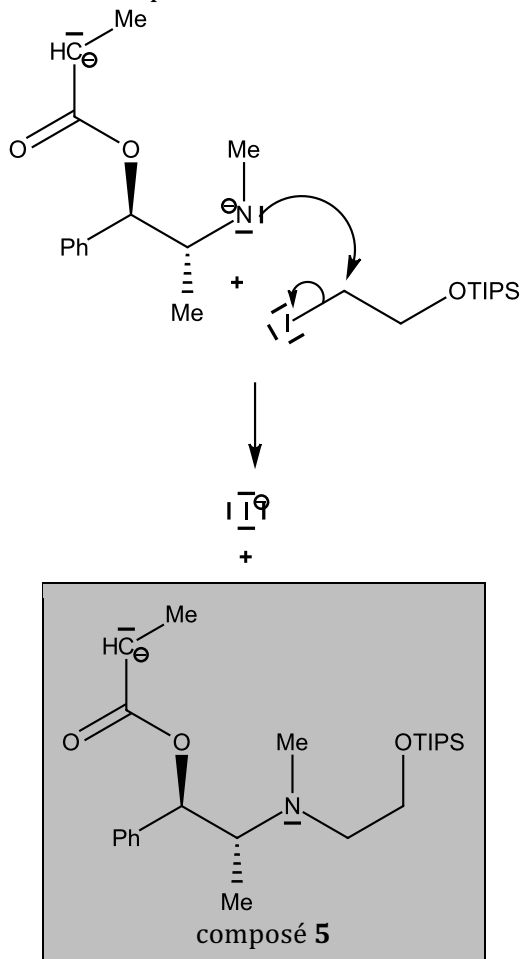
B.2.c. Par déprotonation des deux atomes d'hydrogène mentionnés dans l'énoncé, on obtient :



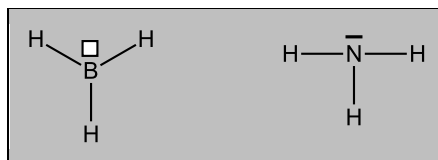
L'hydrogène en alpha de la fonction ester possède une acidité particulière, car la base conjuguée est **stabilisée par mésomérie** (la charge négative est fortement délocalisée sur l'atome d'oxygène du groupe C=O) :



B.2.d. Conformément aux indications, il se produit le mécanisme suivant :



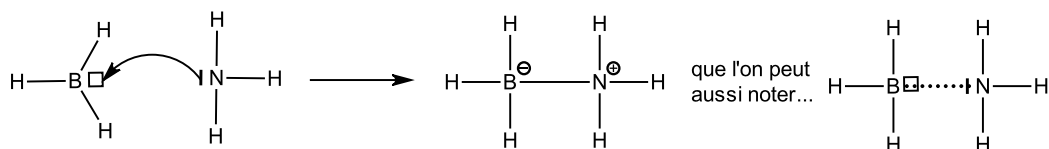
**B.3.** Structure de Lewis du borane et de l'ammoniac :



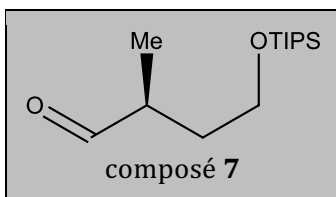
Comme ces structures le montrent, le borane est un composé lacunaire ; c'est donc un accepteur de doublet non liant, c'est-à-dire un **acide de Lewis**.

L'ammoniac possède un doublet non liant sur un atome chargé partiellement négativement : c'est donc une **base de Lewis**.

Les deux espèces peuvent donc s'associer, en donnant une **réaction acido-basique au sens de Lewis**, que l'on peut schématiser ainsi :



**B.4.** L'oxydation de la fonction alcool de **6** en aldéhyde conduit à :



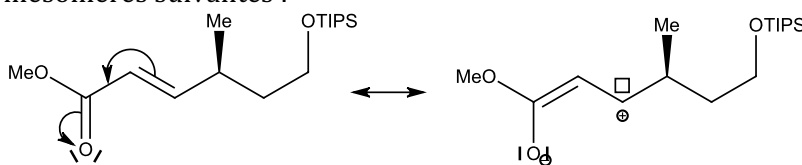
**B.5.** Lors de la transformation de **7** en **9**, on constate sur le spectre IR du milieu réactionnel la disparition d'une bande à  $1729\text{ cm}^{-1}$  et l'apparition de deux bandes, à  $1655$  et  $1721\text{ cm}^{-1}$ .

La bande à  $1729\text{ cm}^{-1}$  est donc une bande caractéristique de **7**, que l'on peut attribuer sans ambiguïté, selon la table, à la vibration d'élongation de la **liaison C = O de la fonction aldéhyde de 7** ( $1729$  est bien compris entre  $1720$  et  $1740\text{ cm}^{-1}$ ).

Les deux bandes à  $1655$  et  $1721\text{ cm}^{-1}$  sont des bandes caractéristiques de **9**.

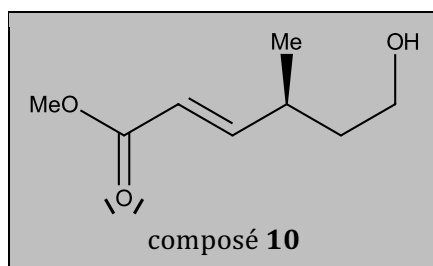
- La première, à  $1655\text{ cm}^{-1}$ , est située dans l'intervalle  $1640 - 1670\text{ cm}^{-1}$ , et peut donc être attribuée à la vibration d'élongation de la **liaison C = C de 9**.

- La seconde, à  $1721\text{ cm}^{-1}$ , ne peut être attribuée qu'à la liaison C = O de la fonction ester de **9**, bien qu'elle soit légèrement en-dessous de la borne inférieure de l'intervalle usuel de ce type de liaisons ( $1735 - 1750\text{ cm}^{-1}$ ). Cette anomalie peut s'expliquer par le fait que **les deux liaisons C = O et C = C sont conjuguées dans 9**, comme on le voit dans les formules mésomères suivantes :



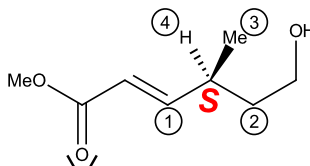
Ainsi, les liaisons C = O et C = C possèdent un léger caractère de liaison simple. Elles sont donc affaiblies par la conjugaison, ce qui peut expliquer une valeur plus basse de leur nombre d'onde. Visiblement, l'effet n'est pas suffisant pour faire sortir la liaison C = C de l'intervalle usuel, mais c'est le cas pour la liaison C = O.

**B.6.** En remplaçant le groupe protecteur OTIPS par une fonction alcool, on obtient :



Cette molécule a une stéréochimie particulière, qu'il ne faut pas omettre de mentionner en préfixe du nom :

- la liaison double a un stéréodescripteur *E* car les deux groupes carbonés, prioritaires par rapport à l'atome hydrogène sur chaque carbone, sont situés en *trans* de la liaison double ;
- l'atome asymétrique possède un stéréodescripteur *S*, d'après les priorités suivantes :



**10 est le (2*E*,4*S*)-6-hydroxy-4-méthylhex-2-énoate de méthyle.**

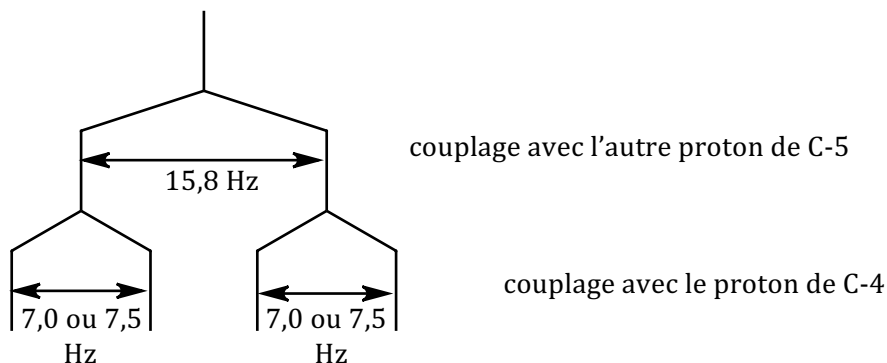
**B.7.** B.7.a. Les deux protons portés par l'atome C-5 ne sont pas isochrones en raison du fait que l'atome C-4 est asymétrique (*on voit en effet que, dans la conformation représentée, les deux protons de*

5 ne sont pas à la même distance du groupe méthyle porté par C-4 ; de tels protons sont dits **diastéréotopiques**, car si on remplaçait l'un ou l'autre par un groupe donné, l'atome C-4 restant inchangé, on obtiendrait deux diastéréo-isomères).

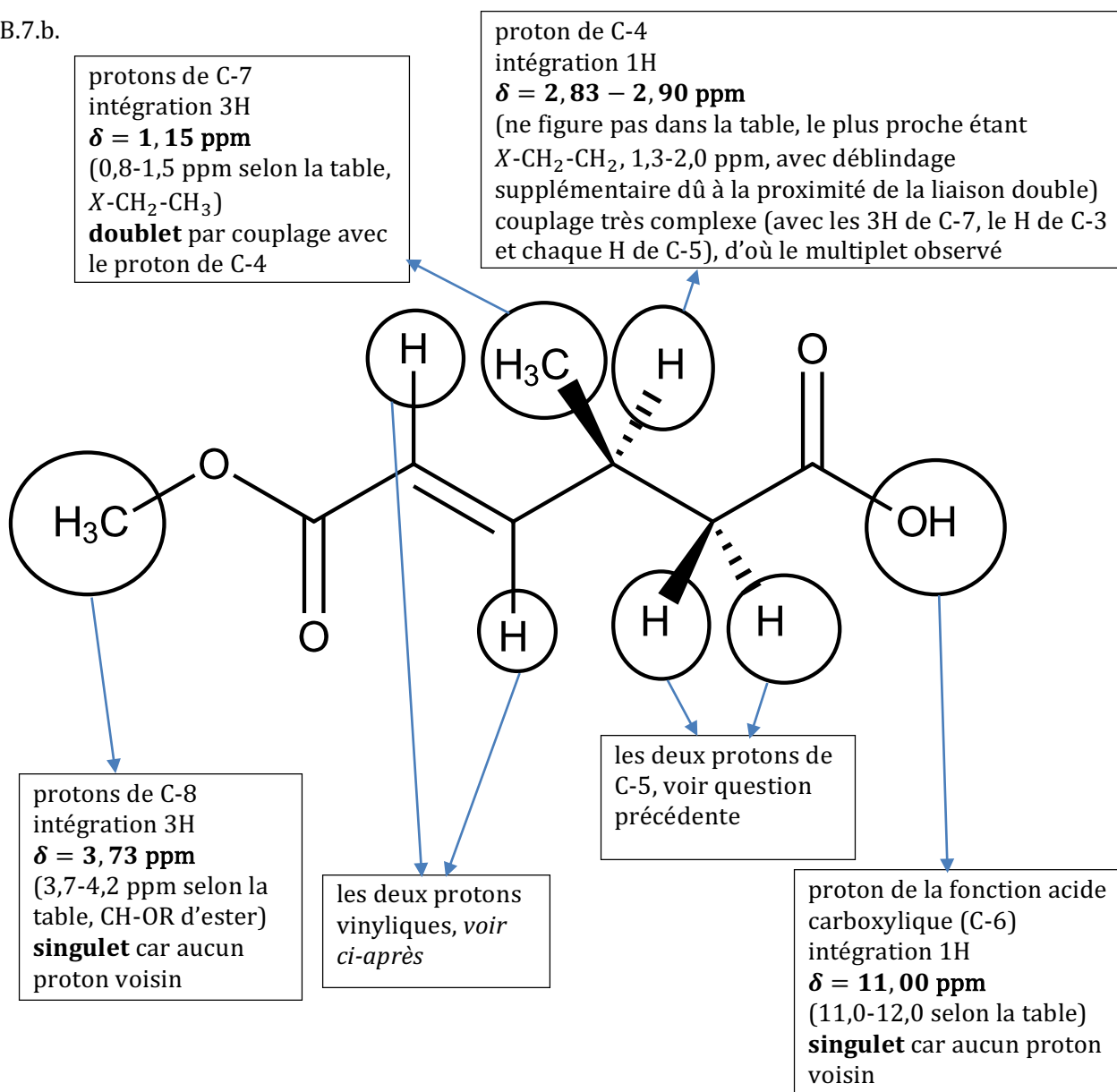
Ainsi, chaque proton de C-5 :

- couple avec l'autre proton de C-5, avec une constante de couplage  $^2J = 15,8 \text{ Hz}$  ;
- couple avec le proton de C-4 voisin, avec une constante de couplage  $^3J = 7,0 \text{ Hz}$  ou  $7,5 \text{ Hz}$ .

Ceci correspond donc au profil de couplage suivant, conduisant à un **doublet de doublets** (quatre raies de même intensité) :



B.7.b.



Il reste à attribuer les deux signaux à 6,92 et 5,85 ppm, d'intégration 1H, aux deux protons vinyliques, de C-2 et C-3.

On rappelle, comme on l'a expliqué à la question B.5., qu'il s'agit d'un système vinylique **conjugué** avec la liaison C = O de l'ester. La table prévoit donc un déplacement chimique dans l'intervalle 4,5-7,0 ppm, qui est bien ce qu'on observe pour ces deux signaux.

Pour trancher entre les deux, on peut utiliser deux arguments conjoints :

- tout d'abord, la deuxième formule mésomère de la conjugaison écrite en B.5. montre que l'atome C-3 est appauvri en densité électronique : c'est donc le H de C-3 qui devrait être **le plus déblindé** ;
- par ailleurs, le H de C-3 couple avec le H de C-2 avec une constante de couplage de 15,8 Hz, mais aussi **avec le H de C-4, avec une constante de couplage qui devrait être voisine de 7 Hz**, classique pour ce genre de couplage, et non pas 1,4 Hz.

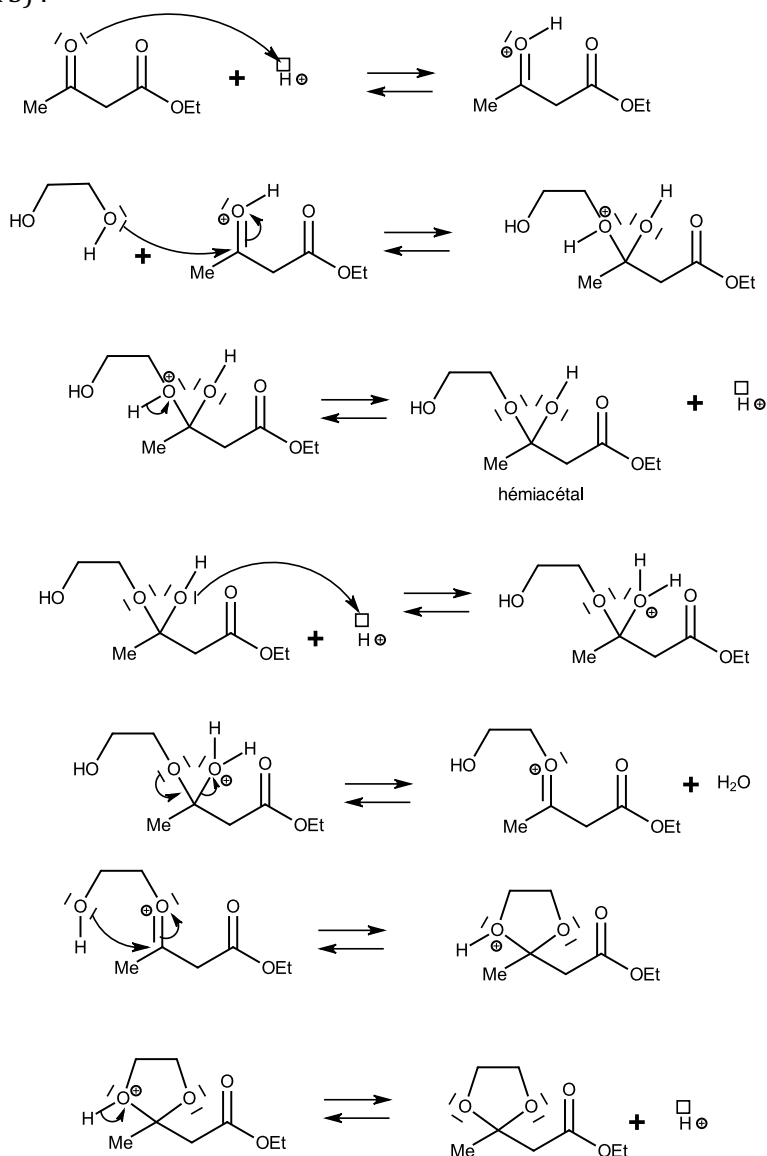
Ces deux arguments conduisent à attribuer au **H de C-3 le signal à  $\delta = 6,92$  ppm.**

Le signal est un **doublet de doublets**, en raison des deux couplages que l'on vient de mentionner.

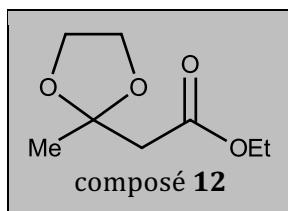
Enfin, le dernier signal restant à attribuer correspond au **H de C-2 à  $\delta = 5,85$  ppm.** Il s'agit d'un **doublet**, par couplage avec le H de C-3, **très légèrement dédoublé** par un couplage très faible (1,4 Hz), avec le H de C-4, distant de quatre liaisons.

## PARTIE C : Synthèse du fragment B

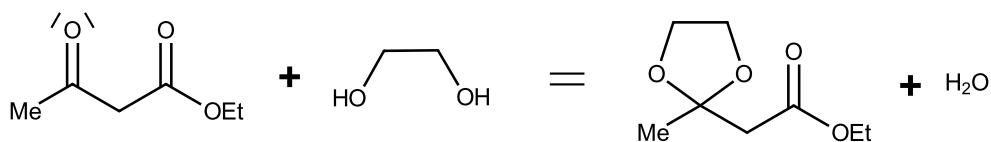
**C.1.** C.1.a. Le passage de **11** à **12** est la classique acétalisation acido-catalysée de la fonction cétone par l'éthane-1,2-diol, conduisant à un dioxolane selon le mécanisme suivant (les ions  $H^+$  sont fournis par l'APTS) :



Le composé **12** est donc :

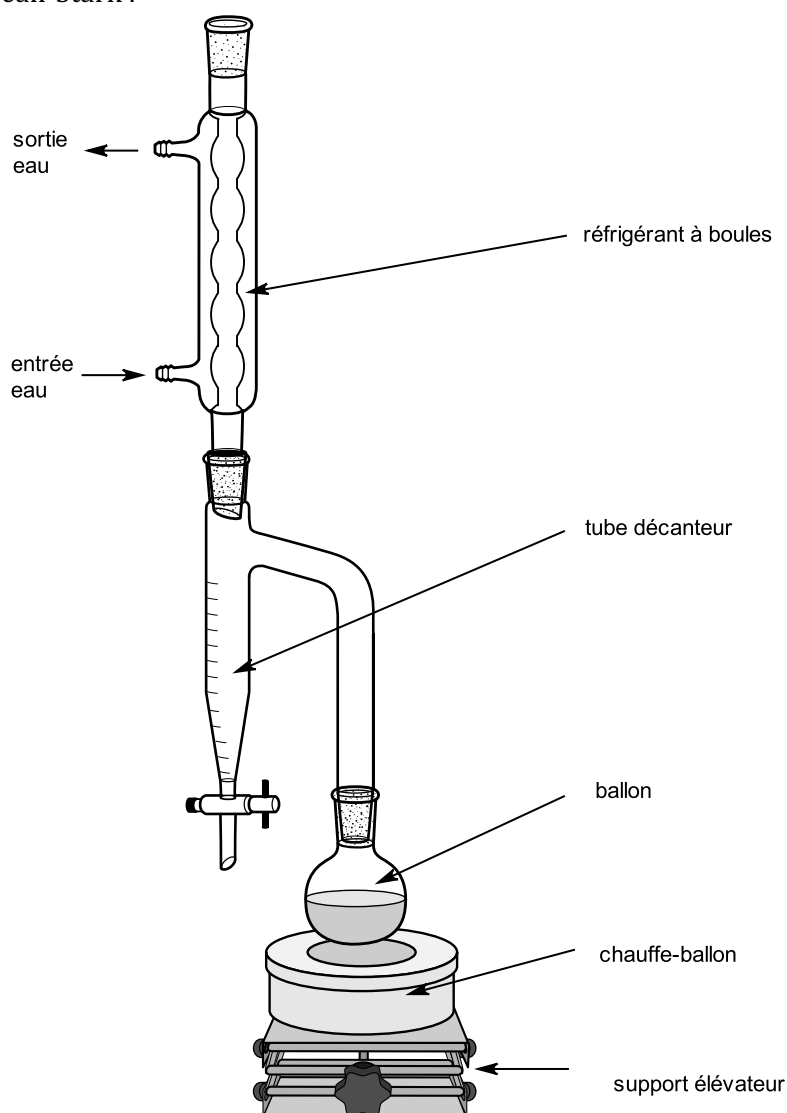


C.1.b. Le bilan global de l'acétalisation précédente est :



Le sous-produit inorganique produit par la réaction est de l'eau.

C.1.c. Montage de Dean-Stark :



Le mélange de **11** et d'éthane-1,2-diol est introduit dans le ballon, avec une pointe de spatule d'APTS et quelques grains de pierre ponce pour réguler l'ébullition.

On verse alors le toluène par le haut du réfrigérant, jusqu'à débordement du tube décanteur et introduction de la quantité voulue de solvant dans le ballon.

On porte alors le contenu du ballon à ébullition avec le chauffe-ballon. Les vapeurs, constituées d'un mélange de toluène et d'eau produite par la réaction, montent jusqu'au réfrigérant où elles se

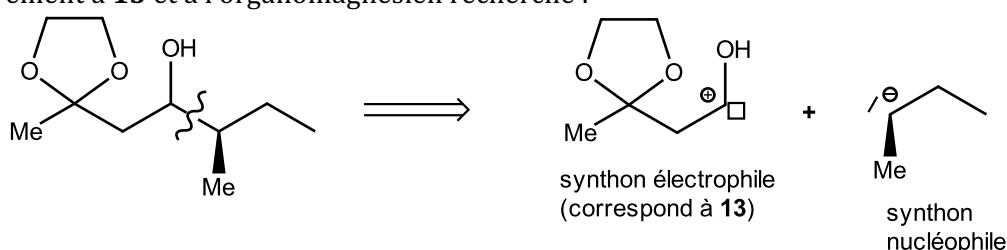
liquéfient. Ce liquide retombe alors dans le tube décanteur : l'eau, plus dense que le toluène, tombe dans le fond du tube, et le toluène déborde du tube et retourne ainsi dans le ballon où il est recyclé. Ce dispositif permet donc à l'eau produite par la réaction d'être retirée du ballon par distillation au fur et à mesure de sa formation. **Ceci déplace ainsi l'équilibre de l'acétalisation vers la formation de l'acétal.**

On peut également contrôler l'avancement de la réaction d'acétalisation en mesurant en temps réel la quantité d'eau produite grâce aux graduations du tube décanteur.

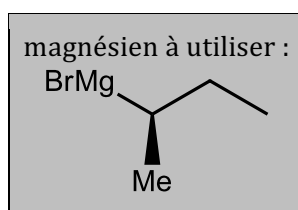
Le toluène est choisi car c'est un solvant non miscible à l'eau, qui a la propriété d'entraîner celle-ci avec lui en phase vapeur par **distillation hétéroazéotrope**. De plus, il est choisi car il est **moins dense que l'eau**, ce qui permet à l'eau d'être la phase inférieure dans le tube décanteur.

L'APTS est un acide fort organique. Il permet de fournir l'ion  $H^+$  en milieu non aqueux, qui joue ici le rôle de **catalyseur** de la réaction d'acétalisation. C'est un acide facile d'emploi, car il est solide ; on peut ainsi en introduire aisément une petite quantité avec la pointe d'une spatule.

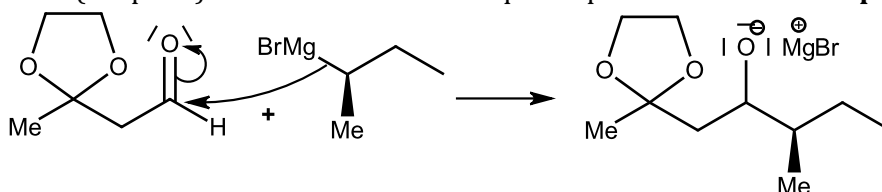
**C.2.** C.2.a. Par analyse rétrosynthétique (en découpant **15'** au niveau de la liaison qu'il faut former), on retrouve le synthon électrophile et le synthon nucléophile à assembler, qui correspondent respectivement à **13** et à l'organomagnésien recherché :



On doit donc opposer à **13** un halogénure d'alkylmagnésium correspondant au carbanion ci-dessus. Par exemple, en choisissant le bromure :



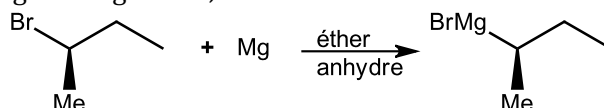
Le mécanisme (simplifié) est constitué d'une unique étape **d'addition nucléophile** :



Le composé **15'** est ensuite obtenu par protonation de cet alcoolate, qui survient lors de l'étape d'hydrolyse acide.

C.2.b. La synthèse magnésienne de **15'** comporte quatre phases :

Phase 1, préparation de l'organomagnésien, selon :



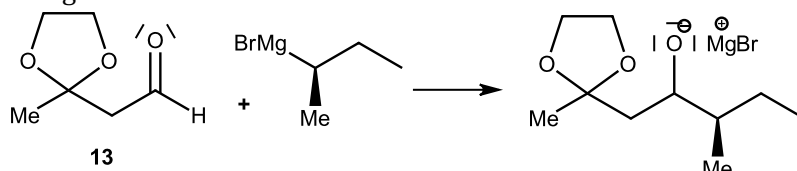
- En utilisant de la verrerie préalablement séchée à l'étuve, on construit le montage de synthèse d'un organomagnésien : ballon tricol, muni d'une ampoule de coulée isobare, d'un bouchon et d'un réfrigérant à boules, surmonté d'une garde à  $CaCl_2$  anhydre. On place une olive magnétique d'agitation dans le tricol.

- On dissout le (*R*)-2-bromobutane dans de l'éther de diéyle anhydre et on introduit cette solution dans l'ampoule de coulée.



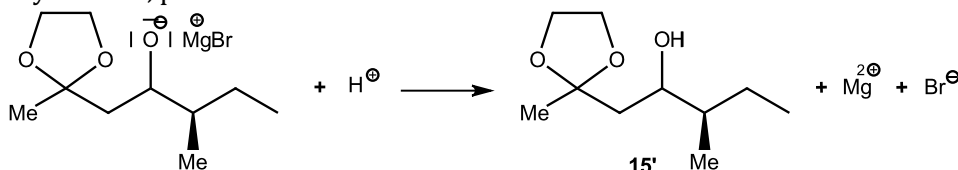
- Dans un mortier, on pile des copeaux de magnésium bien secs, en léger excès par rapport à l'halogénoalcane. On introduit ce magnésium pilé dans le tricol au moyen d'un entonnoir à solide. On referme le bouchon, et on surmonte immédiatement le magnésium d'un peu de solution en provenance de l'ampoule de coulée.
- On attend le démarrage de la réaction, se manifestant par un léger trouble et un début d'ébullition ; si la réaction ne démarre pas spontanément, on peut l'amorcer par un court chauffage au bain marie ou, si nécessaire, en ajoutant un cristal de diiode, qui décape la surface du magnésium en l'oxydant.
- Quand la réaction a démarré, on met en place une agitation magnétique et on verse goutte à goutte le contenu de l'ampoule de coulée, afin de maintenir un léger reflux.
- Quand l'ampoule de coulée est vide, on peut maintenir le reflux pendant un quart d'heure au moyen d'un bain marie, afin de parfaire le rendement.

Phase 2, réaction du magnésien avec **13** :



- On réalise une solution de **13** dans de l'éther de diéyle anhydre et on introduit cette solution dans l'ampoule de coulée du montage précédent.
- Sous agitation, on introduit cette solution goutte à goutte dans la solution magnésienne, afin de maintenir un léger reflux.
- Quand l'ampoule de coulée est vide, on peut de nouveau maintenir le reflux pendant un quart d'heure au moyen d'un bain marie, afin de parfaire le rendement.

Phase 3, hydrolyse acide, permettant d'obtenir **15'** :

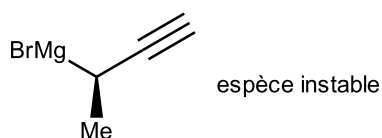


- Dans un grand becher, on prépare un mélange d'eau, de glace et d'acide sulfurique.
- En agitant avec un barreau de verre, on verse doucement le contenu du tricol dans ce becher.
- On agite jusqu'à disparition des copeaux de magnésium en excès (oxydés par l'eau acide selon  $Mg + 2H^+ = Mg^{2+} + H_2$ ) et obtention de deux phases limpides, la phase aqueuse contenant l'essentiel des ions et la phase étherée, supérieure, contenant essentiellement **15'**.

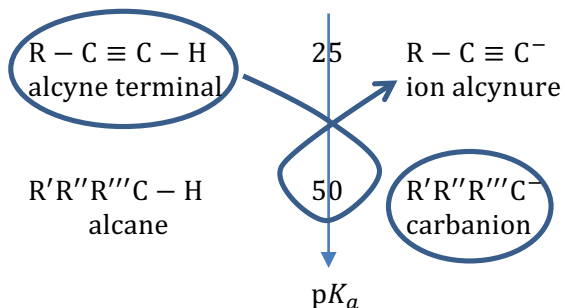
Phase 4, séparation de **15'** :

- On introduit le contenu du becher dans une ampoule de coulée et on sépare la phase aqueuse et la phase organique, que l'on récupère dans deux erlenmeyers séparés.
- On remet la phase aqueuse dans l'ampoule et on l'extrait avec de l'éther. On réunit cette phase étherée à la phase organique précédente. On élimine la phase aqueuse.
- Dans l'ampoule à décanter, on lave la phase organique avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 10% (lavage basique pour éliminer l'acidité), puis avec de l'eau distillée (pour éliminer l'essentiel des impuretés, notamment ioniques).
- On récupère la phase organique dans un erlenmeyer bien sec, et on ajoute une spatule d'un agent hygroscopique (par exemple MgSO<sub>4</sub> anhydre). On laisse agir quelques minutes, en agitant l'erlenmeyer avec des mouvements de rotation. Si tout le solide a pris en masse et colle aux parois, on ajoute une nouvelle spatule et on recommence.
- On peut alors filtrer sur filtre plissé dans un ballon, que l'on introduit ensuite dans un évaporateur rotatif, afin d'éliminer l'éther.
- On récupère alors **15'** sur les parois du ballon et on peut l'analyser, le purifier...

C.2.c. Pour réaliser la synthèse de **15** par synthèse magnésienne comme précédemment, il faudrait opposer à **13** l'hypothétique magnésien suivant :



Or cet organomagnésien ne peut être synthétisé. **La fonction alcyne terminale comporte en effet un atome d'hydrogène acide**, incompatible avec l'organomagnésien, qui est une base bien trop forte correspondant, en description ionique, à un carbanion. Il se produirait une réaction immédiate entre les deux fonctions, ce qu'on peut visualiser sur une échelle de  $pK_a$  :



**C.3.** Les composés **15a** et **15b** sont de même structure et comportent deux atomes asymétriques.

Le premier, portant le groupe OH, a une configuration absolue inverse dans les deux molécules : **15a** et **15b** sont donc des **stéréo-isomères de configuration**.

Le second, portant le groupe Me, possède la même configuration absolue dans les deux molécules. Donc **15a** et **15b** ne sont pas énantiomères.

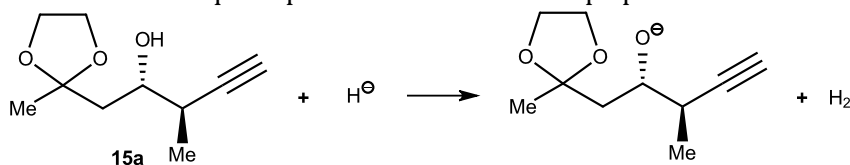
Par conséquent :

**15a** et **15b** sont diastéréo-isomères.

**C.4.** C.4.a. Le dégagement gazeux se produit lors de la réaction entre **15a** et NaH (trois premières lignes du protocole). Or NaH est un solide ionique, constitué des ions  $Na^+$  et  $H^-$ , ce dernier, étant une **base très forte**, dont l'acide conjugué est le dihydrogène ( $pK_a(H_2/H^-) \approx 35$ ).

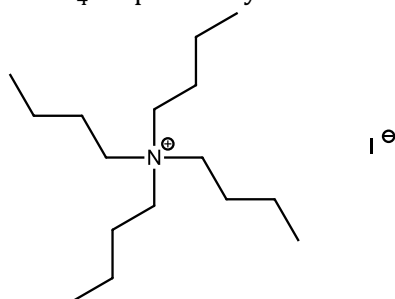
**15a** possède deux atomes d'hydrogène acides : celui du groupe OH ( $pK_a(ROH/RO^-) \approx 17$ ) et celui de l'alcyne ( $pK_a(R-C\equiv C-H/R-C\equiv C^-) \approx 25$ ). Comme il n'y a qu'un équivalent d'ion hydrure, seul le groupe OH, acide le plus fort, est déprotonné.

L'équation de la réaction qui se produit lors de cette étape peut donc être modélisée par l'équation :



Le gaz qui se dégage est le dihydrogène.

C.4.b. Habituellement,  $Bu_4NI$  est utilisé comme catalyseur de transfert de phase. C'est en effet un composé ionique, dont le cation comporte de longues chaînes carbonées, ce qui le rend très soluble dans les solvants organiques, le cation  $Bu_4N^+$  pouvant y entraîner d'autres anions que  $I^-$ .



**l'iodure de tétrabutylammonium**

Ici, le solvant est le DMF. C'est un solvant polaire et dissociant, dans lequel tous les réactifs et produits apparaissant entre **15a** et **16** sont a priori solubles, à l'exception notable de NaH, qui est un solide à liaison ionique très forte, insoluble dans tous les solvants organiques.

La réaction entre **15a** et NaH, que l'on a écrite à la question précédente C.4.a., ne peut donc se produire qu'à la surface des grains de NaH et est donc très lente. Ceci apparaît bien dans le protocole, qui indique qu'on observe bien un début de dégagement gazeux en une heure, mais qu'il reste encore de l'alcool **15a**, puisque sa disparition complète ne sera constatée que plus tard, après l'ajout de Bu<sub>4</sub>NI, justement, grâce à un « suivi par chromatographie sur couche mince ».

On peut donc postuler que :

Bu<sub>4</sub>NI joue le rôle de catalyseur de transfert de phases, pour mener les ions H<sup>-</sup> de la phase solide NaH à la phase organique (DMF)

À la surface des grains de NaH, il se produit en effet l'échange :  $(\text{Bu}_4\text{N}^+, \text{I}^-)_{(\text{org})} + (\text{Na}^+, \text{H}^-)_{(\text{s})} = (\text{Bu}_4\text{N}^+, \text{H}^-)_{(\text{org})} + (\text{Na}^+, \text{I}^-)_{(\text{org})}$

Ainsi, l'ion hydrure se retrouve présent en phase organique, dans la paire d'ions  $(\text{Bu}_4\text{N}^+, \text{H}^-)_{(\text{org})}$ , où il peut rencontrer **15a**, le transformer en sa base conjuguée, qui peut à son tour rencontrer le PMBCl pour former **16**.

Notons que les ions Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup> ne sont pas incorporés. Ils s'échangent ensuite avec les ions Na<sup>+</sup> pour intervenir dans un nouveau cycle. C'est pourquoi une quantité réduite (0,1 équivalent) est suffisante.

C.4.c. D'après le protocole fourni, l'eau et le DMF sont miscibles et forment donc une unique phase. Le diéthyléther, aprotique, peu polaire et très peu dissociant, n'est pas miscible à cette phase, et permet donc **d'extraire le produit organique 16**, neutre et hydrophobe, alors que tous les composés ioniques restent dans la phase eau-DMF.

L'utilisation d'eau salée (« solution aqueuse saturée de NaCl ») permet de diminuer la solubilité de **16** et de l'éther dans la phase eau-DMF. Ceci rend ainsi l'extraction plus efficace. C'est le phénomène du **relargage**.

C.4.d. On récupère les phases étherées contenant **16** dans un erlenmeyer. On ajoute alors une spatule de MgSO<sub>4</sub> anhydre, qui se présente au départ sous forme d'une poudre fine.

On laisse alors agir quelques minutes, en agitant l'erlenmeyer par des mouvements de rotation.

Si tout MgSO<sub>4</sub> prend en masse et colle aux parois, c'est qu'il a absorbé de l'eau. On en ajoute alors une autre spatule et on recommence l'opération.

On sait que le séchage est terminé lorsqu'il reste de la poudre fine de MgSO<sub>4</sub> en suspension dans l'erlenmeyer. On peut alors filtrer sur filtre plissé, placé sur un entonnoir bien sec, dans un ballon adapté à l'évaporateur rotatif, pour y récupérer la phase étherée séchée.

C.4.e. L'évaporateur rotatif est un système de distillation simple sous pression réduite. Il est constitué d'un ballon surmonté d'un réfrigérant incliné, de telle sorte que le liquide obtenu par liquéfaction des vapeurs retombe dans un ballon annexe. Une pompe à vide est connectée en haut du réfrigérant.

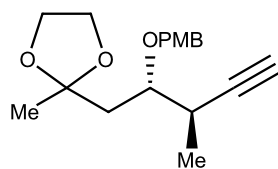
Un moteur permet au ballon d'être en rotation pendant la distillation.

Le chauffage est assuré par un bain marie d'eau.

Le principe de fonctionnement est le suivant : grâce au bain marie et à la pression réduite, qui abaisse la température d'ébullition du solvant, le solvant entre rapidement en ébullition. Les vapeurs de solvant montent dans le réfrigérant, s'y liquéfient, et retombent dans le ballon annexe. Lorsqu'il n'y a plus assez de solvant dans le ballon, le soluté qui s'y trouve précipite (si c'est un solide à cette température) et se dépose en couche fine et régulière sur les parois du ballon grâce au mouvement de rotation.

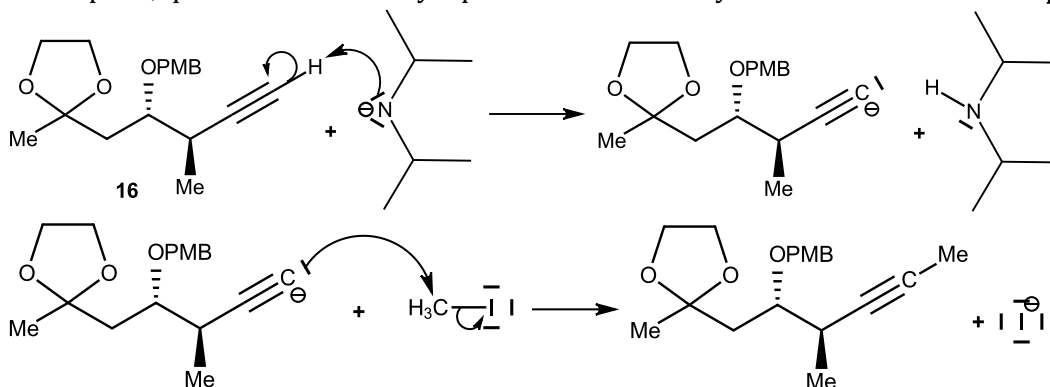
Lorsqu'il n'y a plus de solvant, on casse le vide et on récupère le solide en grattant les parois du ballon.

**C.5.** On écrit tout d'abord la formule de **16**, obtenu par protection du groupe hydroxyle de 15a par le groupe paraméthoxybenzyle :



composé **16**

Comme l'indique l'énoncé, le passage de **16** à **17** est une méthylation de la fonction alcyne terminale. De plus, on a déjà vu dans le reste du problème la forte basicité du LDA et le caractère acide de la fonction alcyne terminale. Il se produit donc tout d'abord une réaction acido-basique, ce qui génère un alcynure nucléophile, qui est ensuite méthylé par l'iodure de méthyle selon un **mécanisme S<sub>N</sub>2** :



Le composé **17** est donc :

