

# Devoir surveillé de chimie n°6

Classe de PCSI 7 option PC

Durée de l'épreuve : 2 heures

Usage des calculatrices : autorisé

**N.B.** Une présentation soignée est exigée ; les réponses doivent être justifiées (avec concision) et les principaux résultats doivent être encadrés ; les mécanismes doivent être écrits avec soin, en représentant tous les doublets non liants nécessaires.

Ce devoir est constitué de deux problèmes indépendants.

## I) La (+)-gelsemine

Des études récentes ont montré que la (+)-gelsemine (figure 1), un alcaloïde de structure complexe, était un antinociceptif efficace et spécifique pour lutter contre les douleurs chroniques.

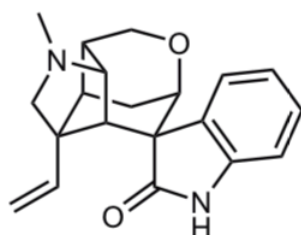


FIGURE 1 – Formule de la (+)-Gelsemine

Une stratégie de synthèse efficace de la (+)-gelsemine a été décrite en 2015 par Qui *et al.* dans le journal *Nature Communications* (2015, 6, p. 7204). Ce problème s'intéresse à quelques étapes de cette synthèse.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton de la (+)-gelsemine est décrit ci-dessous (figure 2).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, solvant  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  **7,46** (s large, 1H), **7,43** (d, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz), **7,20** (t, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz), **7,02** (t, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz), **6,89** (d, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz), **6,25** (dd, 1H,  $^3J = 18,0$  Hz; 11,2 Hz), **5,11** (d, 1H,  $^3J = 11,2$  Hz), **4,96** (d, 1H,  $^3J = 18,0$  Hz), 4,12 (d, 1H,  $^3J = 10,8$  Hz), 3,92 (d, 1H,  $^3J = 9,6$  Hz), 3,84 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,78 (d, 1H,  $^3J = 8,0$  Hz), 2,45 (d, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz), 2,36 - 2,29 (m, 2H), **2,27** (s, 3H), 2,04 - 2,00 (m, 2H).

Figure 2 : signaux du spectre RMN de la (+)-gelsemine

Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au tétraméthylsilane (s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; dd : doublet de doublets ; m : multiplet). Des tables de déplacements chimiques et de constantes de couplage sont annexées en fin de problème.

- 1) Attribuer les signaux indiqués en gras.
- 2) Pourquoi les signaux à 7,20 et 7,02 ppm apparaissent-ils sous forme de triplet et non sous forme de doublet de doublets comme on pourrait l'attendre ?

La synthèse totale de la (+)-gelsemine commence par la préparation de l'intermédiaire **9** par la séquence réactionnelle présentée sur les figures 3 et 4.

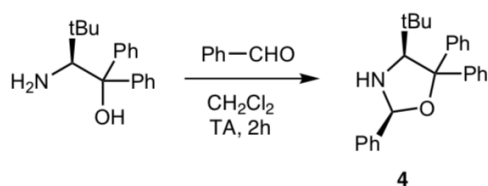


FIGURE 3

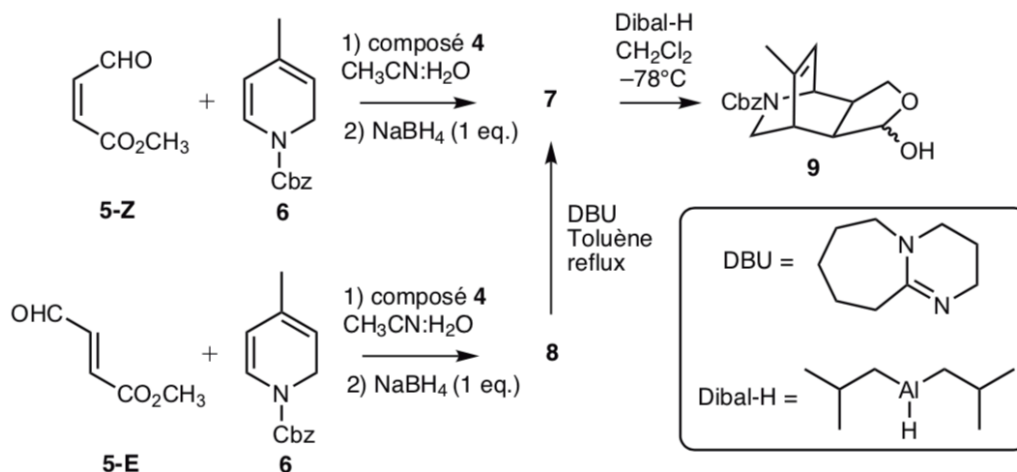
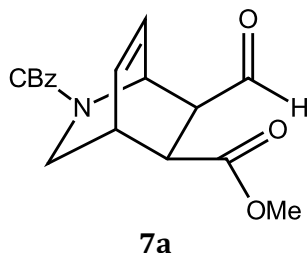


FIGURE 4

- 3) Écrire la formule développée de la molécule **5-Z** en faisant figurer tous les doublets non liants. Identifier les fonctions chimiques que possède cette molécule.
- 4) Préciser la nature de la relation d'isomérisie entre les composés **5-E** et **5-Z**, en justifiant soigneusement.

La réaction entre les composés **5-Z** et **6**, catalysée par le composé **4**, est une réaction de Diels-Alder. Elle conduit à la formation du produit suivant :



Ce produit **7a**, toujours dissous dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O), est alors traité avec un équivalent de tétrahydroborate de sodium NaBH<sub>4</sub>, ce qui conduit, selon une réaction **non renversible**, au produit **7b**, qui possède une bande large dans son spectre infrarouge vers 3300 cm<sup>-1</sup>.

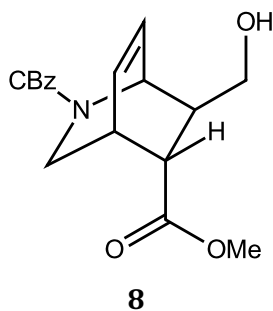
- 5) Déterminer le cation et l'anion présent dans le réactif NaBH<sub>4</sub>, puis écrire la formule de Lewis de l'anion tétrahydroborate.

L'anion tétrahydroborate est un réactif capable de céder un ion hydrure H<sup>-</sup> nucléophile, ce qui permet de réaliser une addition nucléophile sur les liaisons doubles C = O de la même manière qu'un organomagnésien.

On rappelle en outre que la fonction ester est moins électrophile que le groupe carbonyle des fonctions aldéhyde ou cétone.

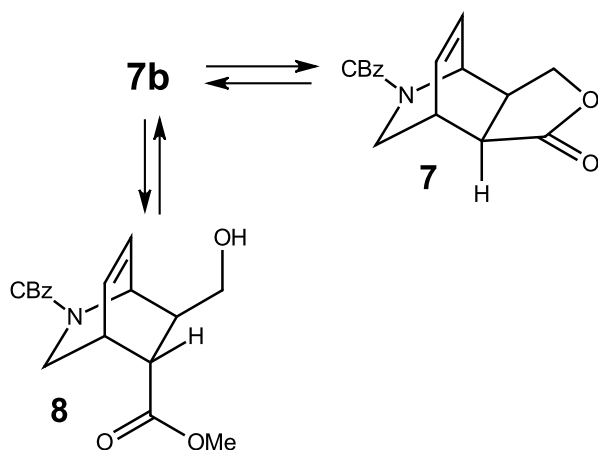
- 6) En utilisant tous les renseignements précédents, déterminer la nature du produit **7b**, et proposer un mécanisme réactionnel pour sa formation.

Le composé **8** de la séquence précédente possède la structure suivante :



7) Justifier pourquoi **7b** et **8** sont qualifiés de diastéréo-isomères.

Le composé **8** est dissous dans du toluène avec du DBU, qui joue le rôle de catalyseur basique, puis le mélange est porté longuement au reflux. On observe alors que **8** se transforme progressivement en **7b**. Le produit **7b** n'est en fait pas isolé, il se transforme spontanément, selon une réaction intramoléculaire, en **7**, qui est le produit ultra majoritaire en fin de réaction. Le schéma réactionnel est le suivant :



8) Dessiner un montage à reflux et préciser son intérêt. On indiquera la position des pinces.

9) Identifier les deux sites basiques potentiels du DBU. Écrire les deux acides conjugués correspondants. Déterminer lequel des deux est l'acide conjugué du DBU.

10) Cette réaction de passage de **8** à **7** est sous contrôle thermodynamique. Rappeler ce que cela signifie et identifier les conditions expérimentales qui favorisent ici ce type de contrôle.

11) Proposer un classement de **7**, **7b** et **8** par ordre de stabilité croissante.

Après transformation de **8** en **9**, ce dernier est soumis à la séquence suivante (figure 5) :

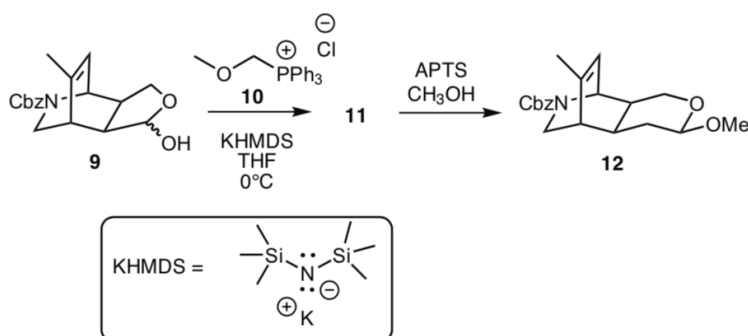


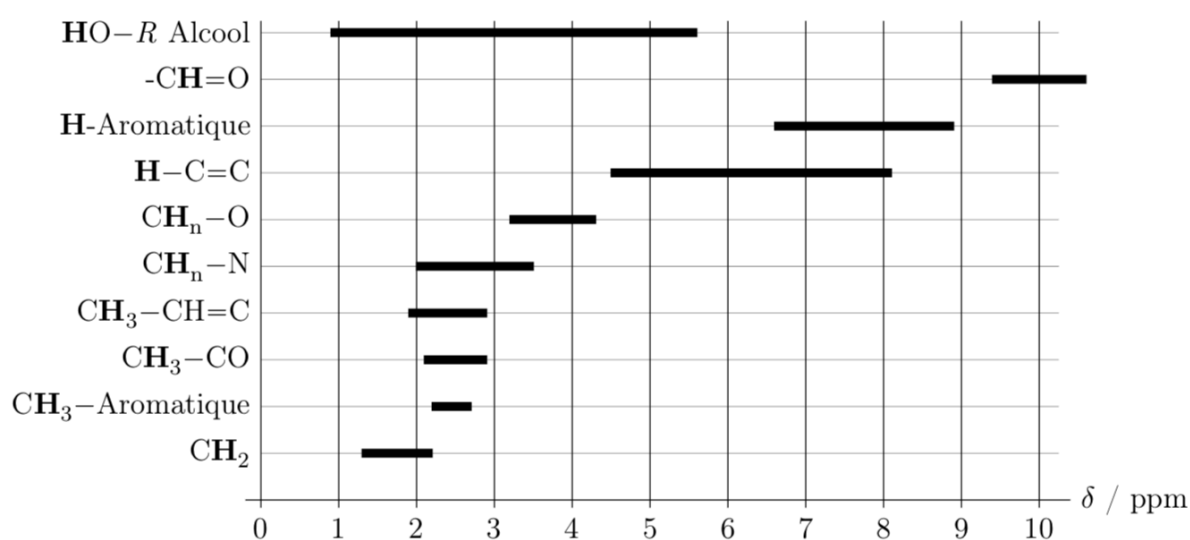
FIGURE 5

Remarque : La notation en zigzag  $C \sim OH$  dans la représentation de **9** signifie que la configuration absolue de cet atome de carbone asymétrique n'est pas déterminée.

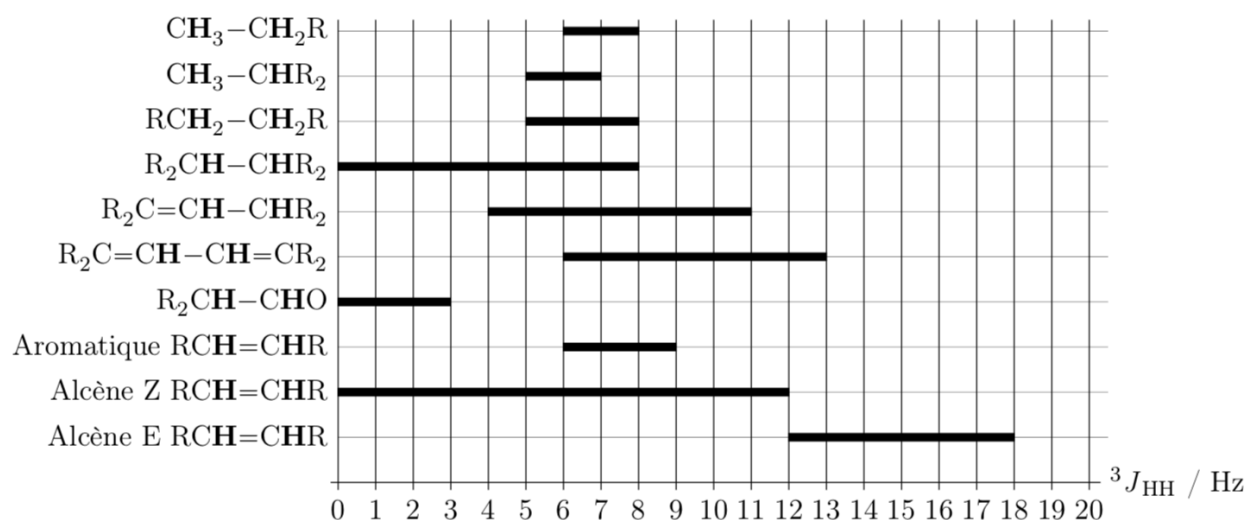
- 12) Identifier les fonctions chimiques présentes dans les composés **9** et **12**.
- 13) Dans la première étape de la séquence, le solvant utilisé est le THF, aussi nommé oxolane. Donner la structure de Lewis de ce solvant, déterminer s'il est protogène ou non ; s'il est polaire ou non.
- 14) Donner la formule développée de Lewis de l'acide paratoluènesulfonique (APTS), dont la formule semi-développée est :  $\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3\text{H}$ .
- 15) Les  $\text{p}K_a$  de l'APTS, de l'acide acétique (éthanoïque) et du méthanol sont respectivement :  $-6,5$  ;  $4,8$  ;  $15$ . Interpréter cette évolution.
- 16) Quel est l'intérêt de l'APTS ? Pourquoi n'utilise-t-on pas un acide fort aqueux, comme une solution d'acide chlorhydrique, pour obtenir le composé **12** ? Écrire le mécanisme de la réaction que subirait **12** s'il se retrouvait dans de telles conditions et donner la structure du produit que l'on pourrait obtenir.

## Annexe

Sélection de déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$  par rapport au tétraméthylsilane :



Constantes de couplage vicinal ( $^3J_{\text{HH}}$ ) (en Hz)

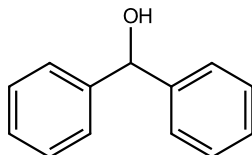


## II) Problème : élaboration d'une synthèse organique

Votre objectif : synthétiser  $m = 10$  g de diphénylméthanol avec la meilleure pureté possible.

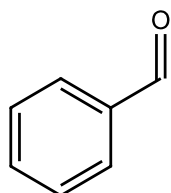
Données :

Le diphénylméthanol possède la structure suivante :

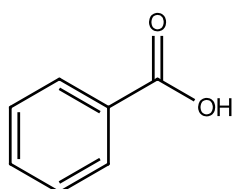


Sa température de fusion est de  $T_{fus} = 69^{\circ}\text{C}$  ; il est quasiment insoluble dans l'eau à froid, mais beaucoup plus soluble dans l'eau bouillante. Sa masse molaire est de :  $M = 184,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

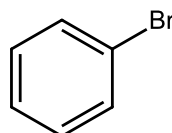
On dispose au laboratoire des dérivés du benzène suivants (*tous ne sont pas nécessairement utiles à cette synthèse*) :



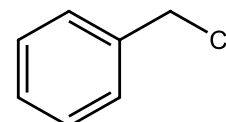
Benzaldéhyde



Acide benzoïque



Bromobenzène



Chlorure de benzyle

On dispose également de tous les réactifs minéraux et tous les solvants usuels du laboratoire.

- 1) Par une analyse rétrosynthétique, déterminer les réactifs à mettre en jeu pour réaliser la synthèse du diphénylméthanol.
- 2) Écrire les équations symbolisant les réactions des différentes étapes de la synthèse.
- 3) En estimant un rendement de 60% pour l'ensemble de la synthèse, purification comprise, déterminer les quantités de matière de tous les réactifs à introduire.
- 4) Rédiger un protocole détaillé complet pour la synthèse, jusqu'à obtention du produit brut.  
N.B. *Aucun schéma de montage n'est demandé, mais on décrira sommairement dans le protocole le montage à réaliser. On précisera les précautions opératoires à respecter, sans qu'il soit demandé de les justifier.*
- 5) À l'issue de la synthèse, avec quel appareil peut-on vérifier la pureté du produit obtenu ? En donner brièvement le mode d'emploi, permettant d'obtenir une mesure précise.
- 6) Dans le cas où la pureté n'est pas satisfaisante, il faut réaliser une recristallisation dans l'eau. Donner le protocole de cette technique, jusqu'à l'obtention du solide pur.