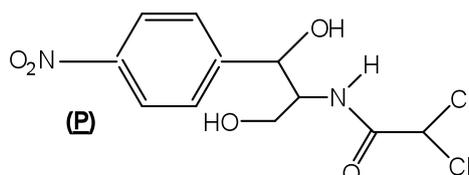


Devoir maison 3 – 6 décembre 2012 :

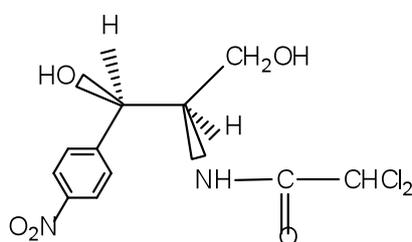
Chimie organique

1. Synthèses du chloramphénicol

Le chloramphénicol est le premier antibiotique possédant un large spectre à avoir été synthétisé. Sa formule est :



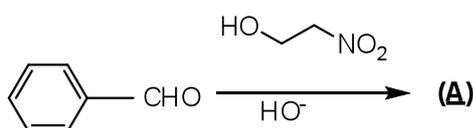
C1. Le stéréoisomère actif est représenté ci-dessous en représentation de Cram :



Déterminer les descripteurs stéréochimiques des carbones asymétriques.

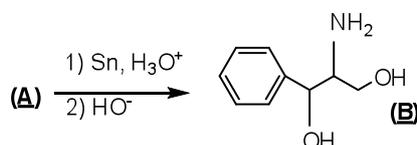
Première synthèse

(A) peut être obtenu à partir du benzaldéhyde et du 2-nitroéthanol en milieu basique :



- C2.** Justifier l'acidité relativement forte de l'atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone sur lequel est fixé le groupe nitro -NO₂ dans le 2-nitroéthanol.
- C3.** En déduire le mécanisme de formation de **(A)**, obtenu par une réaction d'addition nucléophile sur le benzaldéhyde, par analogie avec l'addition nucléophile d'un organomagnésien sur un carbonyle.
- C4.** Proposer une synthèse du 2-nitroéthanol à partir du nitrométhane. La synthèse pourra utiliser tout réactif organique ayant au maximum un atome de carbone et tout réactif inorganique de votre choix.
- C5.** Les réactifs possédaient-ils des atomes de carbone stéréogènes ? Combien de centres stéréogènes sont-ils formés au cours de cette étape ? Combien de stéréoisomères de configuration la réaction de formation de **(A)** produit-elle ?

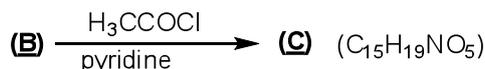
Considérons l'étape de formation de **(B)** :



C6. Préciser le rôle joué par l'étain. Ecrire l'équation de la deuxième réaction.

C7. Comment **(B)** peut-il être séparé en deux mélanges racémiques différents ? Proposer une méthode pour effectuer cette séparation sachant que tous les composés de **(B)** sont solides à 20°C.

Les réactions sont poursuivies avec le mélange $\{(R,R) \text{ et } (S,S)\}$:



On précise que les chlorures d'acyle $R-C(=O)-Cl$ réagissent avec les amines $Y-NH_2$ pour former des amides de formule générale $R-C(=O)-NH-Y$.

Le traitement des amides par l'eau (en présence soit d'une base, soit d'un acide) constitue une réaction d'hydrolyse des amides (« -lyse » = rupture). L'amine $Y-NH_2$ et l'acide carboxylique $R-COOH$ (ou l'ion carboxylate $R-COO^-$ en milieu basique) sont les produits de l'hydrolyse.

C8. Donner la formule de **(C)**.

Un mélange sulfonitrique (mélange d'acide sulfurique et d'acide nitrique) est ajouté à **(C)** ; un produit **(D)** est alors obtenu.

C9. Représenter les principaux schémas de Lewis des acides sulfurique et nitrique. Détailler le mécanisme de la formation de l'électrophile.

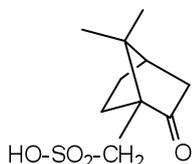
Quel sera le composé **(D)** majoritaire en considérant que le premier substituant du benzène oriente une seconde substitution comme le ferait un groupe alkyle ?

Le composé **(D)** subit une hydrolyse acide ; un retour en milieu neutre conduit ensuite à **(E)** ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2$).

C10. Représenter le composé **(E)**. Quelles sont les configurations des carbones asymétriques de chaque isomère obtenu ?

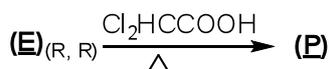
C11. Définir l'expression : « dédoublement d'un racémique ».

C12. Ce dédoublement fait intervenir l'acide sulfonique représenté ci-dessous :



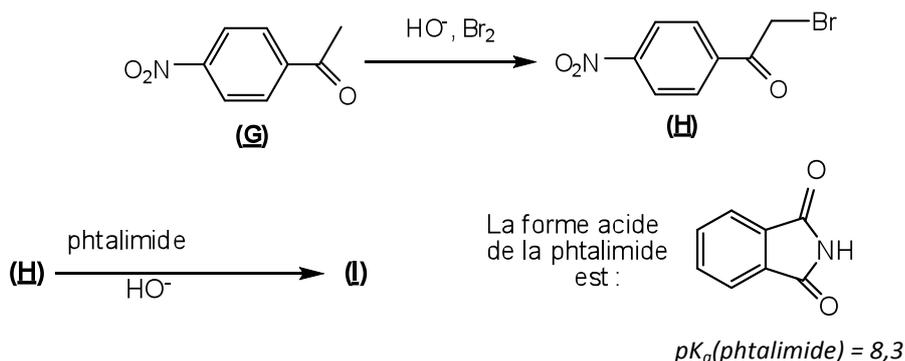
- Indiquer les configurations de ses carbones asymétriques.
- Par réaction avec **(E)**, un sel est obtenu : qu'est-ce qu'un sel ? Le représenter sans se soucier de la stéréochimie.
- Sous combien de stéréoisomères est-il obtenu ? Quelle relation de stéréoisomérisme lie ces molécules ? Conclure.

La synthèse du chloramphénicol se termine par la réaction :



Synthèse stéréospécifique

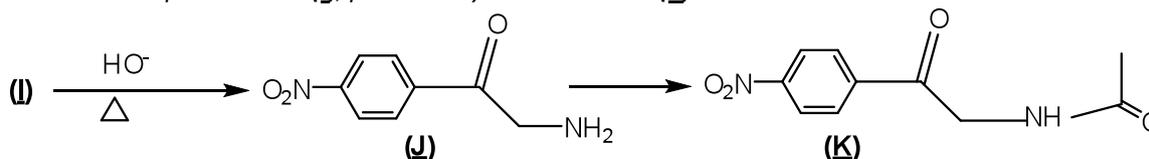
Une synthèse stéréospécifique du chloramphénicol est développée à partir de **(G)** :



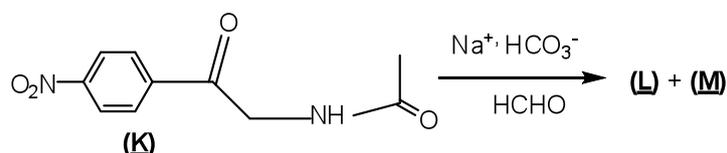
C13. a) Montrer que l'hydrogène porté par l'atome d'azote est particulièrement acide

b) Sous quelle forme la phthalimide est-elle à pH > 10 ? En déduire la formule de **(I)** qui ne comporte plus d'atome de brome. Décrire son mécanisme d'obtention.

(I), chauffé en milieu basique conduit à **(J)**, puis une acylation conduit à **(K)** :



Un intermédiaire nucléophile est formé par réaction acide-base de **(K)** avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. Il réagit sur le méthanal :



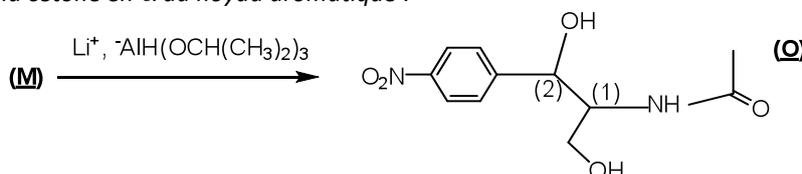
Cette réaction conduit à deux isomères **(L)** et **(M)** ; ces derniers présentent en RMN les signaux figurant dans les tableaux suivants (pour simplifier, certains signaux ne sont pas donnés) :

	Déplacement chimique	Intensité relative	Multiplicité
Tableau 1 : (M)	8,4	4	multiplet (deux doublets)
	4,8	1	triplet
	1,9	3	singulet

	Déplacement chimique	Intensité relative	Multiplicité
Tableau 2 : (L)	8,3	4	multiplet (deux doublets)
	4,5	2	singulet
	2,4	2	triplet

- C14.**
- a)** Montrer que l'atome d'hydrogène porté par un atome de carbone immédiatement adjacent à un groupe carbonyle (C=O) est acide. Montrer que la molécule **(K)** présente ainsi deux sites acides. Quels sont les deux bases conjuguées possibles obtenues par action de la base HCO_3^- sur la molécule **(K)**. Ces Bases conjuguées sont nucléophiles : justifier.
- b)** Proposer un mécanisme pour la réaction de chacune des bases avec le méthanal.
- c)** Représenter **(L)** et **(M)**. Attribuer pour chaque molécule les signaux de RMN.

L'hydruure, tri-isopropoxyaluminiumhydruure de lithium, très encombré permet d'avoir une réduction stéréosélective par attaque du côté le moins encombré de la cétone en α du noyau aromatique :



Le produit **(O)** est un mélange d'énantiomères (R,R) et (S,S) ; par chauffage, il permet de former le composé **(E)** de la première synthèse et d'obtenir ensuite le chloramphénicol.

2. Liaison entre noyaux aromatiques

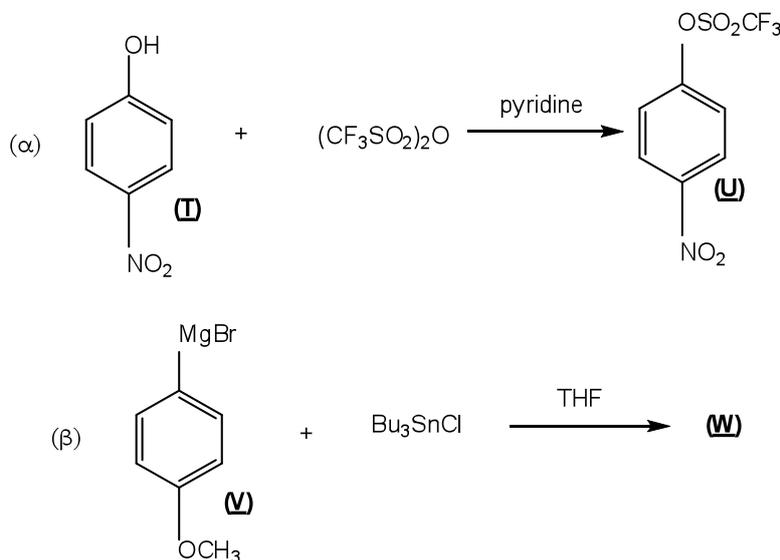
Etablir une liaison entre deux noyaux aromatiques est un problème classique de synthèse organique. Une méthode simple, polyvalente et régiosélective met en jeu des composés organostanniques et du trifluorométhanesulfonate de benzène.

- D1.** Le composé **(V)** a été synthétisé par une synthèse magnésienne (voir enchaînements réactionnels page suivante). Indiquer l'équation de la réaction de formation de **(V)** et citer trois précautions à prendre pour obtenir un bon rendement lors de sa synthèse.

Le dosage de la quantité d'organomagnésien obtenue dans le volume final de 500 mL de solution est effectué ainsi : prélever rapidement, en fin de réaction, 5,0 mL de la solution et y ajouter 20,0 mL d'une solution de diiode $1,00 \cdot 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ dans le méthylbenzène ; doser le diiode excédentaire par du thiosulfate $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ à $1,00 \cdot 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Expérimentalement, le volume nécessaire de $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ est de 16,0 mL.

On précise que l'organomagnésien réagit avec le diiode selon la réaction d'équation : $\text{RMgX} + \text{I}_2 = \text{RI} + \text{IMgX}$.

D2. Pourquoi faut-il prélever la solution rapidement ? Ecrire l'équation de la réaction du dosage du diiode excédentaire. En déduire la quantité d'organomagnésien initialement présente.



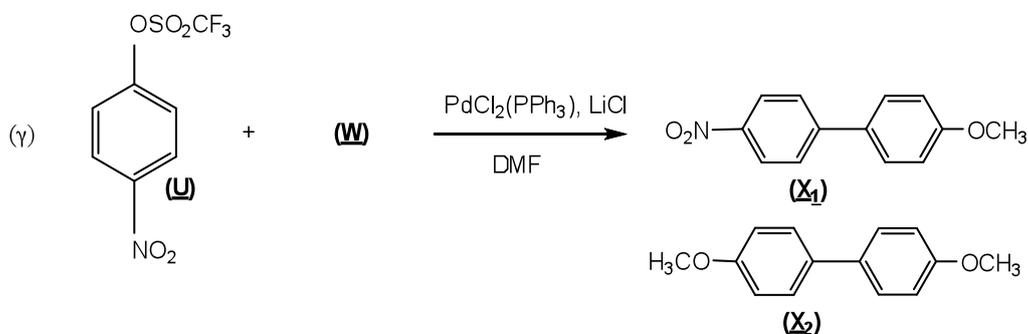
L'organomagnésien restant dans le ballon réagit in situ avec 30,5 mL de chlorure de tributylétain ($d = 1,19$; $M = 325,2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$). Après avoir chauffé le mélange à reflux, puis refroidi le milieu, la solution est introduite dans une ampoule à décanter ; 220 mL d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et 220 mL d'éthoxyéthane y sont ajoutés ; la fraction organique est lavée deux fois avec 100 mL d'eau ($d = 1$) puis séchée ; une distillation fractionnée permet enfin de récupérer 39 g de (W), composé huileux incolore.

D3. Préciser la polarité des liaisons carbone-magnésium d'une part et étain-chlore d'autre part. En déduire la formule semi-développée du composé (W), de masse molaire $396,7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

D4. Calculer la quantité (en mol) de chlorure de tributylétain utilisé. Quel est le réactif limitant ? En déduire le rendement de l'étape (β).

D5. Décrire l'opération de séchage d'un liquide organique ; citer un desséchant.

L'étape (γ), décrite ci-dessous, conduit majoritairement à un mélange de produits qui peuvent être séparés par chromatographie ; (X₁) est majoritaire.



D6. Présenter le principe d'une séparation par chromatographie sur couche mince ; préciser la signification des termes : éluant, phase stationnaire.

L'éluant est d'abord l'hexane, puis un mélange hexane-éthanoate d'éthyle.

D7. Comment les solubilités dans l'éluant de (X₁) et de (X₂) évoluent-elles lorsque la proportion d'éthanoate d'éthyle augmente ?