

Devoir en temps limité 7 – 22 mars 2014 :

Diagrammes E-pH, Courbes i-E Spectroscopies Chimie organiques

1. Méthodes de titrage (Centrale - 2003 et 2011)

Données : Potentiels standard E° à 25°C (à pH = 0) :

$O_2/H_2O = 1,23 \text{ V}$	$I_3^-/I^- = 0,54 \text{ V}$	$IO_3^-/I_3^- = 1,17 \text{ V}$	$S_4O_6^{2-}/S_2O_3^{2-} = 0,09 \text{ V}$
$H^+/H_2 = 0,00 \text{ V}$	$Sn^{4+}/Sn^{2+} = 0,15 \text{ V}$	$I_2(aq)/I^- = 0,62 \text{ V}$	$O_2/H_2O = 1,23 \text{ V}$

$\frac{RT}{F} \cdot \ln 10 = 0,06 \text{ V}$ à 25°C

I – Titration des ions sulfure

I.1. Diagramme E-pH simplifié du soufre en solution aqueuse

Le diagramme E-pH du soufre est fourni en *annexe 1*. Les espèces sulfurées prises en compte sont les suivantes : S(s), $HSO_4^-(aq)$, $SO_4^{2-}(aq)$, $H_2S(aq)$, $HS^-(aq)$ et $S^{2-}(aq)$. Chaque frontière a été tracée en posant que la concentration de chaque espèce dissoute y est égale à $1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$.

L'annexe devra être rendue avec la copie.

- Identifier, sur le graphe en annexe, chacune des espèces repérées par les lettres A, B, ...F. On justifiera les attributions.
- Retrouver la pente théorique de la frontière entre les espèces D et F.
- On ajoute du soufre dans un bécher contenant de l'eau désaérée, puis on introduit de la soude concentrée. Décrire les phénomènes observés et écrire l'équation de la réaction observée. Comment nomme-t-on une telle réaction ?
- On laisse, à l'air libre, pendant plusieurs heures, une solution de H_2S . On constate alors la présence d'un trouble jaunâtre. Proposer une interprétation.

I.2. Diagramme simplifié de l'iode en solution aqueuse

On donne en annexe 2 le diagramme E-pH simplifié de l'iode, prenant en compte les espèces suivantes $I_2(aq)$, $I^-(aq)$ et $IO_3^-(aq)$. Chaque frontière a été tracée en posant que la concentration de chaque espèce dissoute y est égale à $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$.

- Attribuer un domaine à chaque espèce en justifiant votre attribution.
- Superposer ce diagramme E-pH au diagramme du soufre sur l'annexe 1.

I.3. Titration des ions sulfure

On cherche à déterminer la concentration des ions sulfure dans une solution de sulfure de sodium Na_2S .

On lit le mode opératoire suivant :

1^{er} étape : dans 20,0 mL d'une solution de diiode à $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$ avec KI en excès, on ajoute 20 mL d'hydroxyde de sodium à 2 mol.L^{-1} .

2^{er} étape : on introduit 20,0 mL de la solution de sulfure de sodium Na_2S à titrer (de concentration approximative $10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$).

On chauffe légèrement pendant 10 min, tout en agitant.

3^{er} étape : après avoir refroidi, on acidifie la solution par addition d'acide sulfurique dilué.

4^{er} étape : on effectue le titrage par une solution de thiosulfate de sodium $2 Na^+, S_2O_3^{2-}$ à $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$. Le volume versé à l'équivalence est de 22,4 mL.

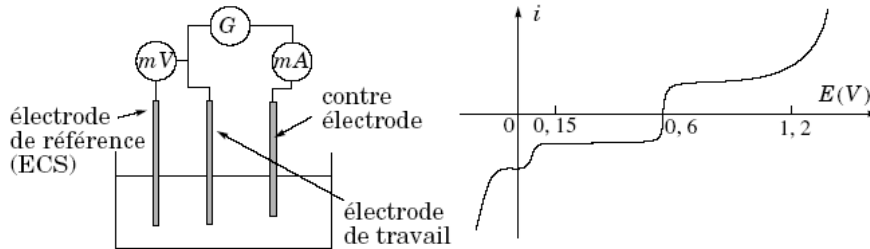
- a) Interpréter le mode opératoire à l'aide des diagrammes E-pH et indiquer les réactions mises en jeu au cours des différentes étapes de ce protocole en précisant les équation-bilans.
- b) En déduire la concentration de la solution d'ions sulfure.

II – Étude du titrage des ions Sn(II) par le diiode, suivi par potentiométrie

Les couples H^+/H_2 et $I_{2(aq)}/I^-$ sont des systèmes électrochimiques rapides sur électrode de platine.

Les couples Sn^{4+}/Sn^{2+} et O_2/H_2O sont des systèmes électrochimiques lents sur électrode de platine (on donne l'ordre de grandeur des surtensions en valeur absolue : 0,1 V).

1. Étude de courbes intensité-potentiel



Le montage ci-dessus permet le relevé de courbes intensité-potentiel de systèmes électrochimiques ; l'électrode de travail est une électrode de platine. Par convention, un courant anodique est positif et un courant cathodique est négatif.

- a) Lorsque la solution aqueuse (acidifiée à pH = 0) contient comme espèces électroactives : H_2O , H^+ , I^- , I_2 et Sn^{4+} (en concentrations comparables), l'allure de la courbe i-E est donnée ci-dessus. Interpréter l'allure de cette courbe. On identifiera les processus électrochimiques mis en jeu pour chaque vague.
- b) Donner l'allure de la courbe i-E lorsque la solution aqueuse (à pH = 0) contient comme espèces électroactives : H^+ , I^- , Sn^{2+} et Sn^{4+} (les concentrations des espèces I^- , Sn^{2+} et Sn^{4+} sont comparables).
- c) Même question si la solution (à pH = 0) contient : H^+ , I^- et Sn^{4+} (les concentrations des espèces I^- et Sn^{4+} sont comparables).

2. Titrage suivi par potentiométrie à courant nul

On veut titrer une solution contenant des ions Sn^{2+} par une solution de diiode. On utilise la méthode classique de potentiométrie (à intensité nulle), l'électrode de mesure est en platine. Le pH de la solution est maintenu à 0.

Notations :

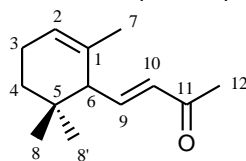
On note c_0 la concentration en ions Sn^{2+} , V_0 le volume de cette solution, c la concentration de la solution de I_2 , V le volume versé, $V_{\text{éq}}$ le volume versé à l'équivalence.

On pose : $x = \frac{V}{V_{\text{éq}}}$

- a) Donner l'allure de la courbe de variation du potentiel de l'électrode de platine au cours du titrage en fonction de x. Calculer la valeur du potentiel pour $x = 0,5$.
- b) Lorsqu'on effectue ce titrage expérimentalement, on observe que le potentiel n'est pas stable avant l'équivalence, le relevé des mesures n'est possible qu'après l'équivalence. Expliquer pourquoi en vous servant des courbes i-E de la question 1.

2. Spectroscopies (CCP - 2010)

Une voie de synthèse de la forskoline utilise l' α -ionone **2** pour laquelle on adopte la numérotation suivante :



α -ionone **2**

Le protocole expérimental suivant permet de transformer l' α -ionone **2** ($M = 192,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) en composé **3**, de formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ ($M = 208,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) :

- 19,20 g (0,100 mol) d' α -ionone sont traités à 0°C , par 23,70 g (0,110 mol) de m-CPBA ($M = 172,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), à 80% en masse, dans 200 mL de dichlorométhane. On observe la précipitation de l'acide métachlorobenzoïque.
- Après disparition complète de l' α -ionone, vérifiée par CCM, le milieu réactionnel est filtré sous vide.
- L'acide métachlorobenzoïque solide est lavé avec deux fois 200 mL de dichlorométhane.
- Les phases organiques regroupées sont lavées :
 - Avec 3 fois 100 mL d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, NaHCO_3 , jusqu'à ne plus observer de dégagement gazeux,
 - Puis avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium
- Les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre.
- Après élimination du solvant, on isole, après purification, 17,70 g (0,085 mol) de composé **3**

Le spectre infrarouge du composé **3** présente les bandes remarquables suivantes :

- Bande large vers 2960 cm^{-1}
- Bande fine vers 1680 cm^{-1}
- Bande fine vers 1630 cm^{-1}
- Bande vers 1220 cm^{-1}

Le spectre RMN ^1H du composé **3** présente, entre autres, les signaux suivants :

	Déplacement chimique (ppm)	Intensité relative	Multiplicité
a	2,1	1	Doublet ($J = 10 \text{ Hz}$)
b	2,2	3	Singulet
c	3,6	1	Triplet
d	6,0	1	Doublet ($J = 16 \text{ Hz}$)
e	6,7	1	Voir question 7)

4. Représenter, en tenant compte de l'aspect stéréochimique, le produit issu de la réaction du mCPBA sur le cyclohexène. Nommer la fonction organique formée.
5. En admettant que le mCPBA agit comme électrophile, indiquer la double liaison C=C de l' α -ionone transformée lors de cette étape. Justifier la réponse par l'écriture de formules mésomères. En déduire la structure topologique plane du composé **3**.
6. Attribuer, pour le composé **3**, les bandes du spectre IR ainsi que les signaux observés en RMN, en justifiant leur multiplicité.
7. Quelle est l'allure du signal observée à $\delta = 6,7 \text{ ppm}$? Préciser les valeurs des constantes de couplage.
8. Rappeler le principe de la CCM. Décrire succinctement le protocole à suivre.
9. Quel est le rôle du lavage de l'acide métachlorobenzoïque solide par du dichlorométhane ?
10. Quel est le rôle du lavage des phases organiques réunies avec la solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ? Quelle est la nature du gaz susceptible de se former ?
11. Comment peut-on éliminer le solvant ?
12. Écrire l'équation-bilan de la réaction de formation de **3** et calculer son rendement.

Le composé **3** est traité, à -78°C , par un flux d'ozone, puis par du zinc solide et par une solution aqueuse d'acide éthanoïque, ajoutés à froid et avec précaution. On obtient le produit **4** de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$.

Le spectre IR du composé **4** présente, entre autres, les bandes remarquables suivantes :

- Bande large vers 2960 cm^{-1}
- Bande fine vers 1740 cm^{-1}
- Bande vers 1235 cm^{-1}

13. Écrire une formule topologique plane du composé **4**.

14. Écrire les principales formules mésomères de l'ozone. Prévoir, à l'aide de la théorie VSEPR, la géométrie de l'ozone.

15. Combien d'électrons π délocalisés possède l'ozone ? Préciser les énergies des OM π HO et BV de l'ozone. Justifier la réponse.

16. Quelle interaction prédominante HO-BV faut-il considérer lors de la réaction de l'ozone sur le composé éthylénique **3**, que l'on modélisera pour simplifier par l'éthène ?

Données :

La méthode de Hückel appliquée à la molécule d'ozone donne les énergies et les coefficients associés à chaque atome i suivants, dans les deux orbitales frontières π :

Énergie	O ₁	O ₂	O ₃
α	-0,71	0	0,71
$\alpha - 1,41\beta$	0,50	-0,71	0,50

On obtient de même pour l'éthène :

Énergie	C ₁	C ₂
$\alpha + \beta$	0,71	0,71
$\alpha - \beta$	0,71	-0,71

On obtient de même pour le buta-1,3-diène :

Énergie	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄
$\alpha + 1,618\beta$	0,37	0,60	0,60	0,37
$\alpha + 0,618\beta$	0,60	0,37	-0,37	-0,60
$\alpha - 0,618\beta$	0,60	-0,37	-0,37	0,60
$\alpha - 1,618\beta$	0,37	-0,60	0,60	-0,37

Tables RMN :

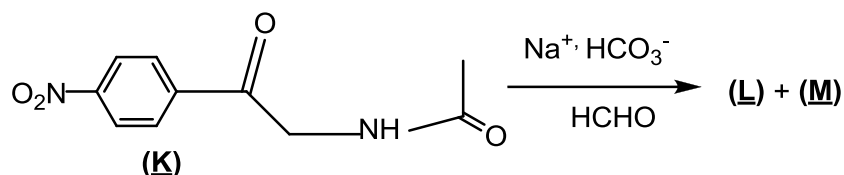
	CH ₃ -C-	-CH ₂ -C-	-CH ₂ -CO	R-OH	-CH ₂ -OR	-HC=C
δ (ppm)	0,6-1,1	1,2-1,9	2,1-2,5	0,6-6,0	3,5-4,5	4,5-6,8

Tables IR :

Groupe fonctionnel	O-H	C-H	C=C	C=O non conjuguée	C=O conjuguée	C-O étheroxyde cyclique
σ (cm ⁻¹)	3200-3600	2910-2970	1630-1670	1720-1750	1670-1700	1200-1250

3. Spectroscopies 2 (E3A - 2012)

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) :

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

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

Représenter **(L)** et **(M)**. Attribuer pour chaque molécule les signaux RMN.

Déplacements chimiques moyens de quelques espèces de protons (δ est exprimé en ppm par rapport au TMS pris comme référence)

Protons CH ₃	δ	Protons CH ₂	δ	Protons CH	δ	Protons Ar-H $\delta = 6,0-8,5$
CH ₃ -R	0,9	R-CH ₂ -R	1,4		1,5	
CH ₃ -CO-N	2,0	R-CH ₂ -CO-N	2,2		2,4	
CH ₃ -CO-R	2,2	R-CH ₂ -CO-R	2,4		2,7	
CH ₃ -CO-Ar	2,6	R-CH ₂ -CO-Ar	2,9		3,3	
CH ₃ -N-CO-R	2,9	R-CH ₂ -N-CO-R	3,2		4,0	

R : radical aliphatique saturé

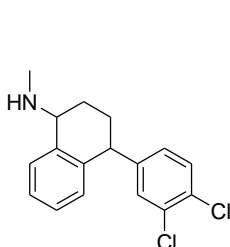
Ar : radical aromatique

4. Synthèse d'anti-dépresseurs (Mines - 2013)

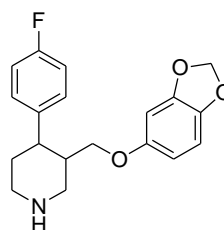
La dépression nerveuse est une maladie majeure qui touche entre 5 et 10% de la population mondiale. Selon une étude récente, elle coûterait, rien que sur le territoire des Etats-Unis, plus de 40 milliards de dollars par an à la collectivité en soins médicaux et perte de productivité.

Les antidépresseurs agissent en général sur les taux de neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine, soit en inhibant les enzymes chargés de leur dégradation, soit en empêchant leur recapture.

Dans ce problème nous allons étudier les premières synthèses publiées de deux molécules de type inhibiteur sélectif, la sertraline (mise sur le marché en 1991) et la paroxétine (mise sur le marché en 1992). Ces molécules sont représentées ci-dessous, sans préciser leur stéréochimie.



sertraline

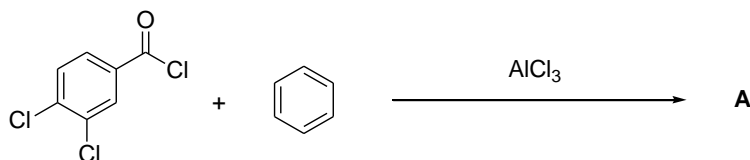


paroxétine

I. Synthèse de la sertraline (W.M. Welch et coll., 1985)

- 1- Combien existe-t-il de stéréoisomères de configuration de la sertraline ? Justifier.
- 2- Parmi tous les stéréoisomères de configuration de la sertraline, le stéréoisomère *cis* dans lequel tous les atomes de carbone asymétriques ont un stéréodescripteur *S* est celui présentant la meilleure activité thérapeutique. Le représenter à l'aide des conventions de Cram.

La première réaction de la synthèse est présentée ci-après.



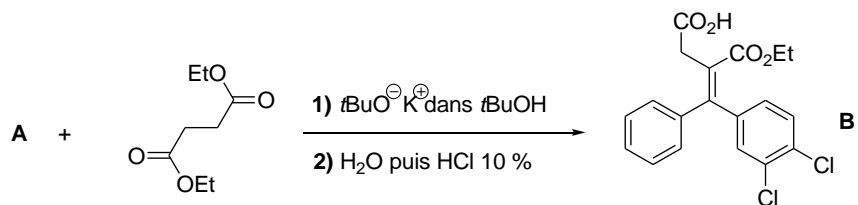
- 3- Comment se nomme la réaction effectuée ici ? Détailler les conditions expérimentales. Représenter le produit **A** obtenu.
- 4- Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Dans le mode opératoire, il est écrit que la réaction est effectuée avec 1,50 mol du chlorure d'acyle, un excès de benzène et 1,64 mol de trichlorure d'aluminium $AlCl_3$.

- 5- Justifier les quantités relatives employées.
- 6- En fin de réaction, après une heure d'agitation, le mélange réactionnel est versé sur un mélange d'eau et de glace, puis agité. Quel est l'intérêt d'une telle opération ?

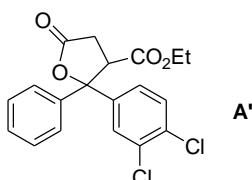
On effectue ensuite une réaction dite « de Stobbe » (H. Stobbe, 1893).

La réaction est effectuée dans le tertiobutanol (t-BuOH), en présence de tertiobutanolate de potassium (t-BuOK). Dans ce milieu, la réaction du composé **A** avec le butanedioate de diéthyle conduit au composé **B** représenté ci-dessous (notations : Et, groupe éthyle $-CH_2CH_3$ et t-Bu, groupe tertiobutyle $-C(CH_3)_3$).



L'obtention du monoester **B** en fin de réaction peut paraître surprenante et nous allons essayer de déterminer le mécanisme de cette réaction.

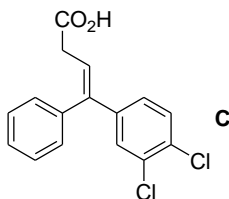
Au cours de la première phase de la réaction (avant l'addition d'eau), on détecte la présence dans le milieu réactionnel de la lactone intermédiaire **A'** représentée ci-après.



7- Proposer un mécanisme qui explique la formation de la lactone **A'** à partir de **A**.

8- Proposer un mécanisme menant au composé **B** en partant de la lactone **A'**.

Après un reflux pendant 36h du composé **B** en milieu acide (mélange d'acides éthanoïque et bromhydrique), on isole le composé **C** représenté ci-dessous.



9- Au cours de la réaction de formation de **C**, un gaz se dégage. L'identifier. Donner la structure du composé (neutre) qui se forme intermédiairement dans le milieu. En mettant à profit la présence d'une double liaison éthylénique dans cet intermédiaire, proposer un mécanisme simple expliquant le dégagement gazeux.

Le composé **C** est dissous dans de l'acétate d'éthyle. On ajoute dans cette solution du palladium sur charbon, et on y fait barboter du dihydrogène. Après traitements on isole le composé **D**.

10- Représenter le composé **D**.

11- La réaction de formation de **D** est-elle stéréosélective ? Justifier.

Par action sur **D** d'un léger excès de chlorure de thionyle SOCl_2 on obtient un composé **E**.

12- Donner la structure de Lewis de SOCl_2 . Ecrire l'équation de la réaction et donner la structure de **E**. Observe-t-on un dégagement gazeux dans cette étape ? Si oui, lequel ?

Le composé **E** obtenu est dissous dans du disulfure de carbone CS_2 puis on ajoute un large excès de trichlorure d'aluminium AlCl_3 . Après 16 heures d'agitation à température ambiante et addition d'eau en fin de réaction, on obtient un composé **F**.

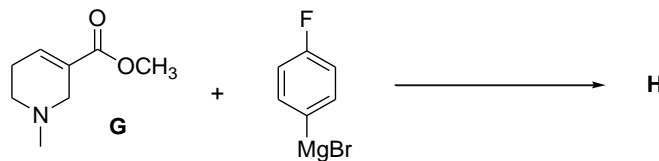
13- Justifier le fait d'avoir choisi CS_2 . Montrer que l'intermédiaire formé au cours de cette réaction, très réactif, peut potentiellement réagir sur différents sites et conduire ainsi à différents produits. Représenter le produit **F** obtenu (très majoritairement) et justifier soigneusement la sélectivité.

14- Suggérer une préparation de la sertraline en partant de **F** et de méthylamine CH_3NH_2 . Indiquer schématiquement la suite de réactions envisagées, les éventuels réactifs supplémentaires et les conditions opératoires.

II. Synthèse de la paroxétine (J.A. Christensen et R.F. Squires, 1977)

La synthèse étudiée ici va nous conduire à l'obtention d'un seul stéréoisomère de configuration de la paroxétine (voir la structure de la paroxétine en début de problème).

La première étape de la synthèse est une réaction entre le bromure de *p*-fluorophénylmagnésium et le composé **G** représentés ci-dessous. Cette réaction est suivie d'une hydrolyse acide qui conduit au composé **H**.



- 15- Montrer que la molécule **G** possède deux sites susceptibles d'être attaqués par l'organomagnésien.
- 16- L'étude du composé **H** par spectroscopie infrarouge indique que la fonction ester a été préservée au cours de la réaction. En déduire la structure du composé **H**. Proposer un mécanisme pour la formation de **H**.
- 17- Combien existe-t-il de stéréoisomères de configuration du composé **H** ? Justifier.

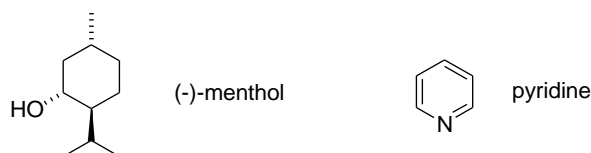
A la fin de cette première réaction on obtient un mélange de tous les stéréoisomères de configuration du composé **H**. Si l'on dissout ce mélange dans du benzène en présence de méthanolate de sodium CH_3ONa et que l'on chauffe au reflux pendant 2 heures, on récupère à la fin uniquement le mélange racémique *trans* pur du composé **H**.

- 18- Quelles sont les précautions expérimentales à prendre pour réaliser cette étape ? Donner les pictogrammes de sécurité pour le benzène et le méthanolate de sodium.
- 19- Donner une représentation de Cram des stéréoisomères du mélange racémique *trans* pur du composé **H**.
- 20- Proposer un mécanisme pour cette réaction d'isomérisation.
- 21- Qu'en déduire sur les stéréoisomères *trans* de **H** par rapport aux stéréoisomères *cis* ?
- 22- Quel équilibre conformationnel peut-on écrire pour chacun des stéréoisomères *trans* de **H** ? Une des deux conformations est-elle plus stable ? Justifier. On indique que le cycle azoté adopte une conformation de type cyclohexanique chaise.

Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique contenant le mélange **H** est portée au reflux, puis distillée. Après évaporation des solvants, le solide résultant est soumis à l'action d'un léger excès de chlorure de thionyle SOCl_2 . On obtient alors le composé **I** (mélange racémique).

- 23- Quel est le rôle de la distillation lors du chauffage de **H** en milieu chlorhydrique aqueux ? Représenter un des stéréoisomères **I** obtenus.

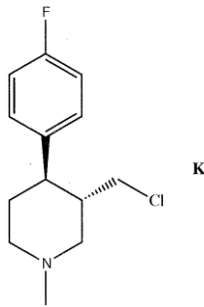
Sur le mélange **I** en solution dans la pyridine à 0°C , on ajoute un équivalent de (-)-menthol. Après traitements (extraction, séchage et évaporation du solvant) on obtient un liquide (**L**). Les constituants de ce liquide sont séparés. On poursuit la synthèse avec un des constituants que l'on a isolé, noté **J**, qui sera précisé ultérieurement.



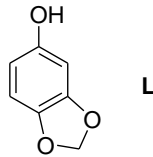
- 24- Que signifie le (-) dans le nom (-)-menthol ?
- 25- Représenter les constituants du liquide.
- 26- Proposer un mécanisme pour la réaction effectuée. On précisera le rôle joué par la pyridine.
- 27- Proposer une technique pour séparer les constituants du mélange, la décrire en quelques lignes.

28- Expliquer le rôle du (-)-menthol dans cette synthèse.

29- Proposer une méthode (plusieurs réactions peuvent être nécessaires) pour obtenir le composé **K** ci-dessous à partir de **J** qu'on précisera, sans modification de la configuration de ses atomes de carbone asymétriques. Les mécanismes des réactions ne sont pas demandés.



Dans du méthanol on ajoute un morceau de sodium (0,2 mol). A la fin du dégagement gazeux on ajoute 0,2 mol de sésamol (composé **L** ci-après) puis 0,2 mol du composé **K**. En fin de réaction on isole le composé **M**.



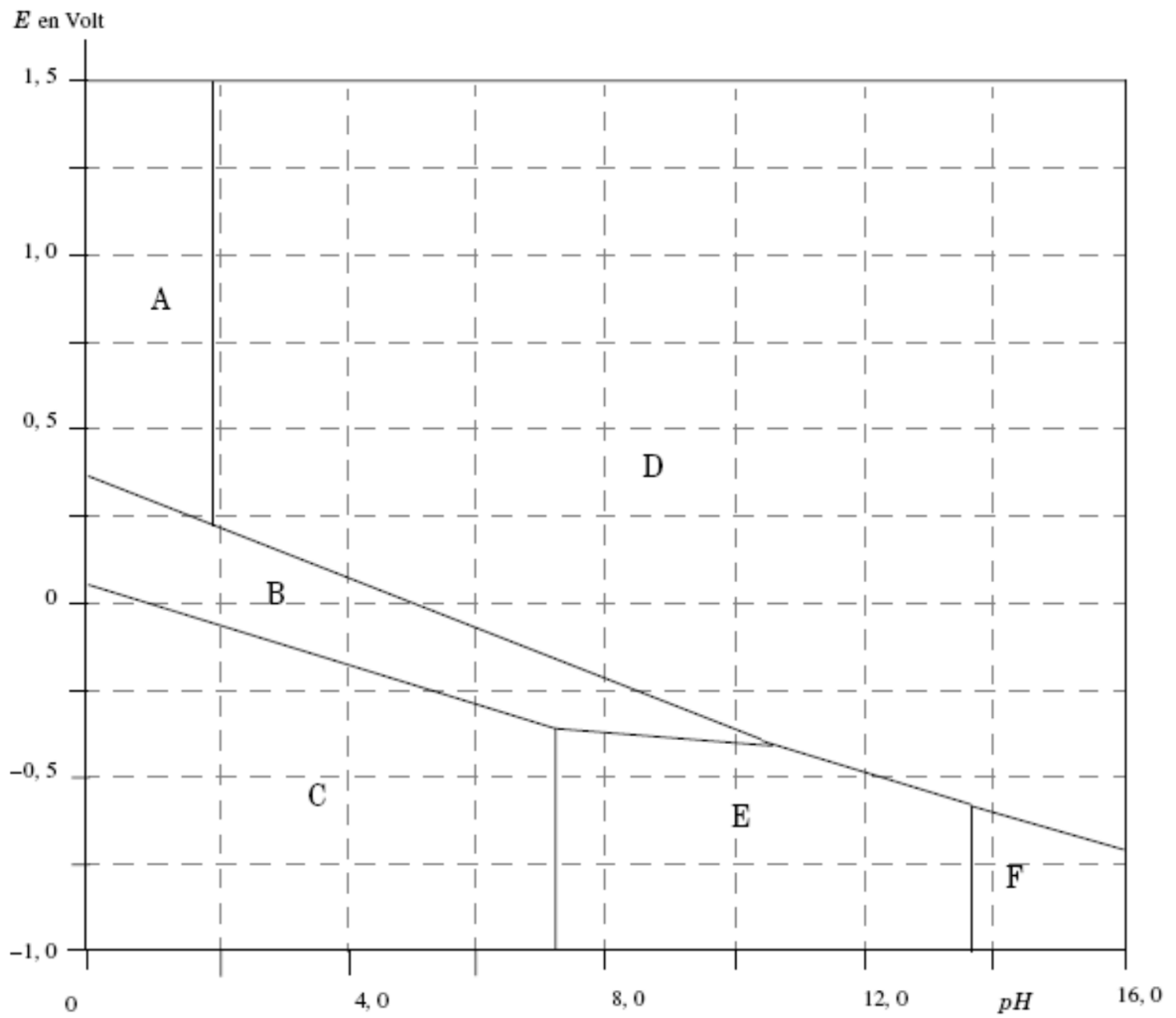
30- Ecrire les équations des différentes réactions qui se produisent (indiquer la nature du dégagement gazeux). Préciser la structure du composé **M**.

31- Préciser la nature du mécanisme lors de la réaction avec le composé **K**. Justifier.

Les deux dernières étapes de la synthèse, non étudiées ici, permettent d'obtenir **N**, un des stéréoisomères purs correspondant à la structure de la paroxétine donnée sans stéréochimie au début du problème, et ceci sans modifier la configuration des atomes de carbone asymétriques présents depuis **K**. Des tests ont montré que seul le stéréoisomère (-)-trans-(3S,4R) est actif (dans le cycle azoté l'atome d'azote porte le numéro 1), c'est donc ce stéréoisomère qui est la paroxétine.

32- Représenter le stéréoisomère de configuration **N** finalement obtenu. Est-ce la paroxétine ?

Annexe 1 : diagramme E-pH du soufre, concentration de tracé $10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$



Annexe 2 : diagramme de l'iode, concentration de tracé $10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$

