

DNS1 – Chimie organique (PCSI) (à rendre le 8 septembre)

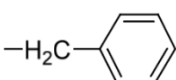
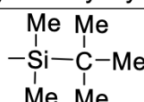
Synthèse de 1,3-oxazines

Données

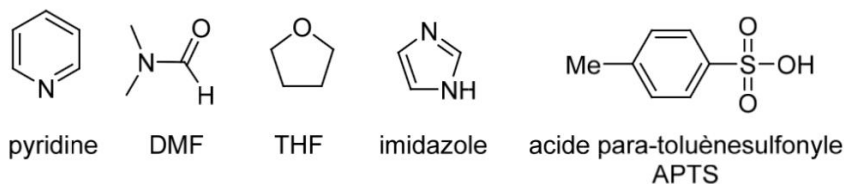
Numéros atomiques Z et électronégativités χ de Pauling

Élément	H	C	O	Si	Cl
Z	1	6	8	14	17
χ	2,20	2,55	3,44	1,90	3,16

Formules topologiques de groupements désignés par des acronymes

Benzyle : -Bn	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle : -TBS
	

Formules topologiques d'espèces chimiques désignées par un acronyme ou un nom



Valeurs de déplacements chimiques δ du proton en RMN ^1H

Atome H	-CH-C-	-CH-C=C-	H-C $\equiv$ C	-CH-C=O	-CH-OR	-CH=C-	-CH=O
δ (ppm)	0,9–1,3	1,6–2,5	1,8–3,1	2,0–3,0	3,3–3,7	4,5–6,0	9,5–10,0

Nombres d'onde σ de vibration d'élongation de quelques liaisons en spectroscopie infrarouge

Liaison	OH	CH	C=C	C=O
σ (cm $^{-1}$)	3300–3600	2910–2970	1580–1620	1710–1750

Exemples d'oxydants utilisés en chimie organique

CrO ₃ , pyridine	Oxydation des alcools primaires en aldéhydes Oxydation des alcools secondaires en cétones
H ₂ CrO ₄ , H ₂ SO ₄ acétone	Oxydation des alcools primaires en acides carboxyliques Oxydation des alcools secondaires en cétone

Ordre de grandeurs de constantes d'acidité K_a extrapolées dans l'eau

Couple acide-base	pK_a
acide carboxylique RCOOH / ion carboxylate RCOO ⁻	3–5
$ImdH^+ C_3H_4N_2H^{\oplus}$ / imidazole Imd	7
cyclopenta-1,3-dione/base conjuguée	9
alcool R-OH / ion alcoolate R-O ⁻	16–18
aldéhyde ou cétone $R^1R^2CH-CO-R^3$ / ion énolate $[R^1R^2C-CO-R^3]^-$	22
alcyne vrai $R-C\equiv C-H$ / ion alcynure $R-C\equiv C^-$	25
dihydrogène H ₂ / ion hydrure H ⁻	35
diisopropylamine iPr_2NH / diisopropylamidure iPr_2N^-	36
alcane R-H / carbanion R- ou organométallique R-MgX	40

Données relatives à certaines espèces chimiques (extraites du site du fournisseur Sigma-Aldrich)

4-méthoxybenzylamine

- État physique : liquide
- Couleur : incolore à jaune
- Densité : 1,05
- Température d'ébullition : 236 °C à 237 °C



Ammoniac anhydre

- État physique : gaz liquéfié
- Couleur : incolore
- Odeur : piquante
- Seuil olfactif : 0,6 à 53 ppm
- Température de fusion : - 78 °C ; température d'ébullition : - 33 °C
- Gaz inflammable



Ammoniaque (d = 0,91) 25 %

Synonymes : Ammonia solution ; Ammonia water ; Ammonium hydrate

- État physique : liquide
- Couleur : incolore
- Odeur nauséabonde
- Température de fusion : - 58 °C



De nombreuses substances organiques se distinguent par la présence dans leur structure d'un ou plusieurs hétéroéléments (N, O, S, P ou Se). Les motifs hétérocycliques comportant un atome d'azote sont fréquemment rencontrés dans la nature. En particulier, les 1,3-oxazines, groupe entouré dans la **figure 1** sur les structures du xestopongine C **12** (inhibeur du récepteur IP₃) et sur le sinensilactame **13** (possible agent de traitement de l'insuffisance rénale), possèdent une grande diversité d'activités biologiques (Georgina A. Holloway, Helmut M. Hügel, and Mark A. Rizzacasa, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 2200-2204).

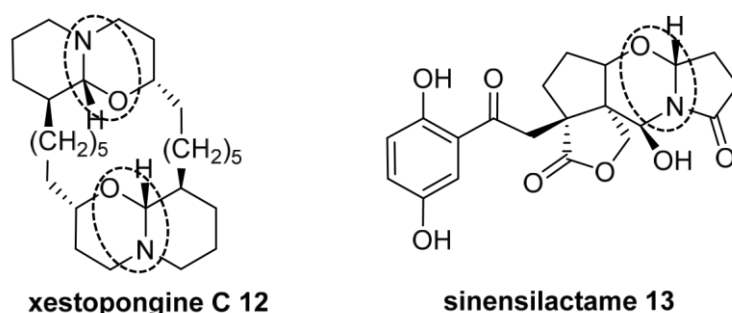


Figure 1 – Structures chimiques de la xestopongine C **12** et du sinensilactame **13**

Partie I - Formation d'un succinimide à partir de l'acide (+)-tartrique

I.1 - Étude stéréochimique de l'acide (+)-tartrique

L'acide tartrique est naturellement présent dans de nombreuses plantes. En particulier, il est le principal acide du vin. La représentation topologique spatiale de l'acide (+)-tartrique est donnée **figure 2** :

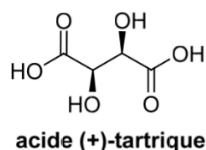


Figure 2 – Représentation topologique spatiale de l'acide (+)-tartrique

1. Déterminer le stéréodescripteur des centres stéréogènes de l'acide (+)-tartrique.
2. Nommer cet acide en nomenclature officielle.
3. Représenter les stéréoisomères de configuration de l'acide (+)-tartrique. Qualifier les relations de stéréoisomérisie.
4. Expliciter par un adjectif qualificatif la propriété associée à la notation " (+) ". Définir ce terme. Attribuer, s'il y a lieu, une mention analogue aux autres stéréoisomères de configuration de l'acide (+)-tartrique.

I.2 - Transformation de l'acide (+)-tartrique

L'acide (+)-tartrique est transformé en espèce chimique **1**, selon le schéma réactionnel présenté **figure 3**.

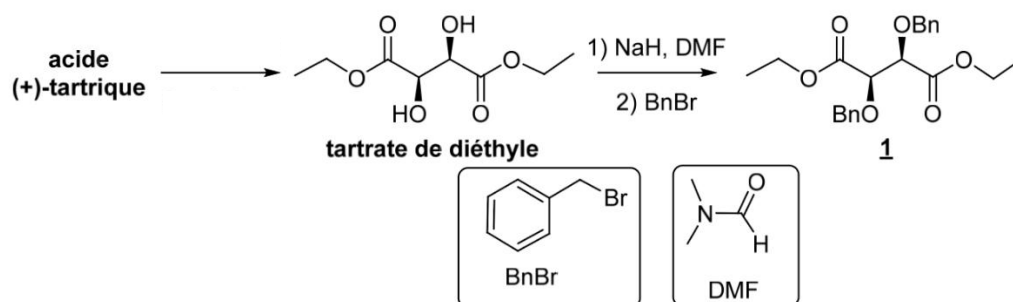


Figure 3 – Transformation de l'acide (+)-tartrique en espèce **1**

5. Nommer les familles fonctionnelles auxquelles appartient l'espèce chimique 1.
6. Montrer que l'ion hydruide H^- peut agir en tant que base et nommer son acide conjugué.
7. Écrire un mécanisme réactionnel utilisant le symbolisme des flèches courbes pour la formation de l'espèce chimique 1 à partir du tartrate de diéthyle. Justifier le choix de mécanisme proposé.
8. Représenter le ou les stéréoisomères de configuration formé(s). Conclure sur l'activité optique du mélange réactionnel à l'état final dans le cas d'une transformation totale.

Le DMF est un solvant polaire ($\mu = 3,9 \text{ D}$) aprotogène dont la constante diélectrique relative est de l'ordre de 40.

9. Représenter les formules mésomères significatives du DMF. Justifier que le DMF est un solvant polaire.
10. Justifier que le DMF soit qualifié d'aprotogène (ou aprotique) après avoir défini ce terme.
11. Décrire l'effet d'un solvant à forte constante diélectrique sur les composés ioniques.
12. Le DMF est souvent utilisé pour solvater de manière différenciée le cation et l'anion d'un sel ionique comme l'hydruide de sodium. Ainsi, le DMF est parfois qualifié de « bon solvant pour les cations, mais piètre solvant pour les anions ». Interpréter cette propriété et justifier l'intérêt de ce solvant pour la formation de l'espèce 1.

Les données du spectre de RMN ^1H de l'espèce chimique 1 sont présentées dans le **tableau 1**.

	Déplacement chimique δ (ppm)	Intégration	Multiplicité	Constante de couplage J (Hz)
a	1,16	6 H	triplet	7,2
b	4,12	4 H	quadruplet	7,2
c	4,37	2 H	singulet	
d	4,60	4 H	singulet	
e	7,30	10 H	multiplet	

Tableau 1 – Données de RMN ^1H pour l'espèce chimique 1

13. Attribuer les signaux du spectre de RMN ^1H de l'espèce chimique 1.
14. Justifier la multiplicité du signal c.

I.3 - Formation du succinimide 4

Le succinimide 4 est préparé à partir de l'espèce chimique 1, selon la séquence réactionnelle de la **figure 4** :

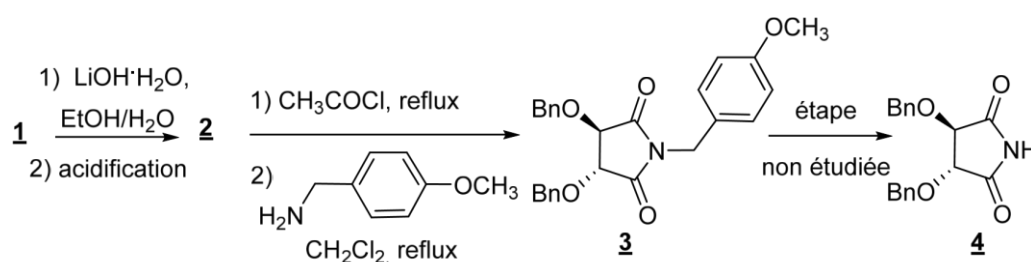


Figure 4 – Transformation de l'acide (+)-tartrique en espèce 1

Lors de la transformation 1 $\rightarrow$ 2, le protocole expérimental suivant est réalisé :

- à l'espèce chimique 1 (5 g, 13 mmol) en solution dans un mélange éthanol/eau (3/1 en volume, 30 mL) est ajouté, sous agitation, de la lithine monohydrate $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,2 g, 52 mmol) à 0°C ;
- après 24 h, l'éthanol est éliminé sous pression réduite, le résidu est acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2. Le mélange résultant est alors extrait avec de l'éthanoate d'éthyle (4 x 100 mL). Les phases organiques regroupées sont alors lavées avec une solution saturée de NaCl, puis séchées sur sulfate de magnésium MgSO_4 anhydre ;
- après filtration et élimination du solvant, l'espèce chimique 2, de formule brute $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$, est isolé sous la forme d'une huile incolore (4,27 g, 13 mmol).

15. (5/2 uniquement) Nommer la transformation mise en jeu lors du traitement de l'espèce chimique **1** par de la lithine monohydrate. Représenter la formule topologique spatiale de l'espèce chimique **2**.
16. (5/2 uniquement) Analyser l'intérêt d'utiliser un mélange éthanol / eau pour la formation de l'espèce chimique **2**. Justifier le choix d'éliminer l'éthanol avant acidification.
17. Justifier le choix de procéder à 4 extractions avec 100 mL d'éthanoate d'éthyle pour chacune des extractions, plutôt qu'à une unique extraction avec 400 mL d'éthanoate d'éthyle.
18. Expliquer le rôle du lavage de la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium et pourquoi il faut éviter de réaliser un lavage avec de l'eau.

Lors de la première étape de la transformation de l'espèce chimique **2**, réalisée au reflux du chlorure d'éthanoyle pendant 4 h, l'anhydride **2bis** de formule $C_{18}H_{16}O_5$, est isolé après élimination du chlorure d'éthanoyle.

19. (5/2 uniquement) Déterminer le nombre d'insaturations de l'anhydride **2bis** isolé. Représenter sa formule topologique spatiale.
20. (5/2 uniquement) Proposer un réactif permettant de transformer directement l'anhydride **2bis** en succinimide **4** en précisant sa forme commerciale la plus adaptée à la formation de **4** dans des conditions optimales.
21. (5/2 uniquement) Analyser l'intérêt d'utiliser la 4-méthoxybenzylamine à la place de ce réactif.

Partie II - Formation de 1,3-oxazines

II.1 - Tentative de transformation du succinimide **4** en espèce chimique **7**

Une première tentative de transformation du succinimide **4** en espèce chimique **7** (figure 5), précurseur potentiel de 1,3-oxazine, a échoué. La transformation **4** → **5** nécessite d'activer la nucléophilie du succinimide **4** par déprotonation de l'atome d'azote, avant de faire réagir l'anion obtenu avec un réactif noté **R2**.

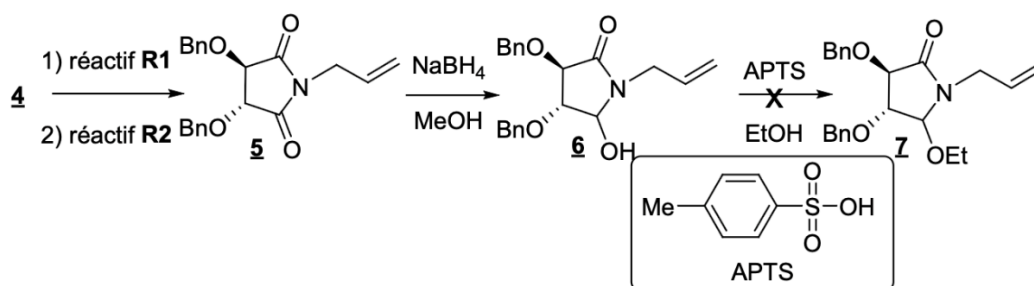


Figure 5 – Tentative de formation de l'espèce chimique **7** à partir du succinimide **4**

22. Représenter l'anion **4bis** formé lors de l'activation nucléophile du succinimide **4** par déprotonation de son atome d'azote. Justifier, par l'écriture de formules mésomères, que sa formation relativement aisée.
23. Proposer, parmi la liste suivante, un réactif **R1** susceptible de déprotoner le succinimide **4** sachant que la constante d'acidité du couple acide-base auquel appartient le succinimide **4** qui est de l'ordre de 9.
 - acide sulfurique H_2SO_4 ,
 - acide para-toluène sulfonique APTS,
 - pyridine C_5H_5N ,
 - hydroxyde de sodium $NaOH$,
 - hydrure de sodium NaH ,
 - bromure de méthylmagnésium CH_3MgBr .
24. Proposer un réactif **R2** susceptible de réagir avec l'ion **4bis** afin de former l'espèce chimique **5**.

Le spectre infrarouge de l'espèce chimique **6** présente, entre autres, une large bande centrée autour de $3\,340\text{ cm}^{-1}$ ainsi qu'une bande intense vers $1\,675\text{ cm}^{-1}$.

25. Attribuer les bandes observées dans le spectre infrarouge de l'espèce chimique **6**.

L'échec de la formation de l'espèce chimique **7** est surprenant alors que le même type d'enchaînement a été réalisé avec succès sur le succinimide **8** (**figure 6**), transformé en **9** avec un rendement de 70 % sur les deux étapes :

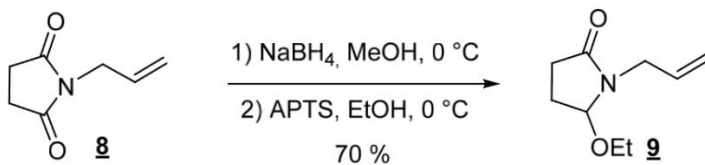


Figure 6 – Transformation réussie du succinimide **8** en espèce **9**

26. Écrire un mécanisme simplifié pour la formation de l'espèce chimique **9** à partir de **8**. On indique que chacune des étapes de la transformation **8** → **9** est suivie d'une hydrolyse.

II.2 - Formation du précurseur de l'oxa-Michael

Une autre approche conduisant à l'espèce chimique **12** (**figure 7**) a été mise au point à partir de l'espèce chimique **5**, mettant en jeu notamment une réaction de condensation aldolique :

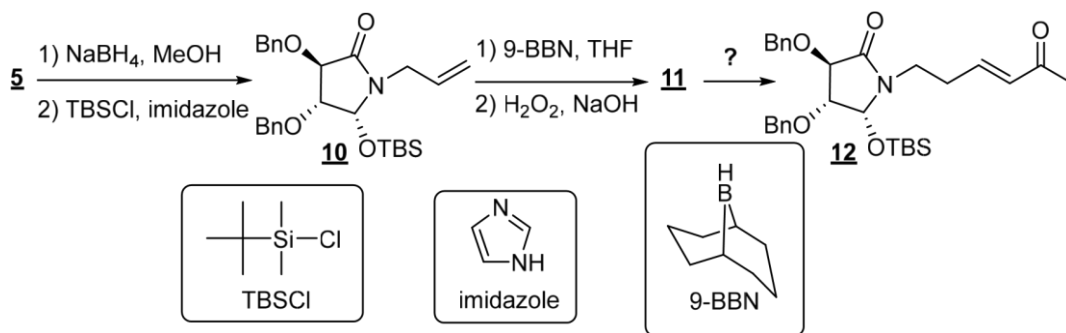


Figure 7 – Formation de l'espèce chimique 12

27. Analyser l'intérêt de l'imidazole en tant que base lors de la formation de l'espèce chimique **10**. Identifier l'atome d'azote porteur d'une charge partielle négative et site basique de l'imidazole.

(5/2 uniquement) Le 9-BBN est un borane utilisé en chimie organique comme réactif lors de réactions d'hydroboration, sa réactivité étant analogue à celle de BH_3 .

28. Expliquer l'intérêt d'utiliser le 9-BBN plutôt que le borane BH_3 dans la transformation **10** $\rightarrow$ **11**. Représenter l'espèce chimique **11**.
29. Proposer une séquence réactionnelle permettant de réaliser la transformation **11** $\rightarrow$ **12**, faisant intervenir, entre autres, une condensation aldolique (aldolisation suivie d'une crotonisation).

II.3 - Réaction de formation de 1,3-oxazine selon une oxa-Michael

(5/2 uniquement) La réaction d'oxa-Michael met en jeu l'addition nucléophile d'un alcoolate RO^- sur une α -énone jouant le jeu d'accepteur de Michael. Contrairement à la réaction de Michael qui conduit à la formation de liaison carbone-carbone, la réaction d'oxa-Michael conduit à la formation de liaison carbone-oxygène.

30. Représenter la formule topologique de l'espèce chimique issu de la réaction de Michael entre la cyclopenta-1,3-dione et la buténone.
31. Rappeler les conditions opératoires (choix de la base, solvant...) optimisant sa formation et proposer un mécanisme.

La réaction d'oxa-Michael a été mise en œuvre sur l'espèce chimique **12**. Après traitement par un sel fluoré (fluorure de tétrabutylammonium TBFA, de formule $\text{Bu}_4\text{N}^{\oplus}, \text{F}^{\ominus}$) pour former l'alcoolate RO^- à partir de l'éther silylé ROTBS, l'espèce chimique **12** est transformée en 1,3-oxazine **13**, (**figure 8**) :



Figure 8 – Formation de l'espèce chimique **13**

32. Représenter le stéréoisomère de configuration de l'espèce **13** susceptible de se former lors de la réaction d'oxa-Michael réalisée sur **12**. Qualifier la relation de stéréoisomérisie entre l'espèce **13** et ce stéréoisomère. Conclure quant à la facilité à séparer physiquement ces deux espèces.