

DS n°1 CHIMIE ORGANIQUE
--

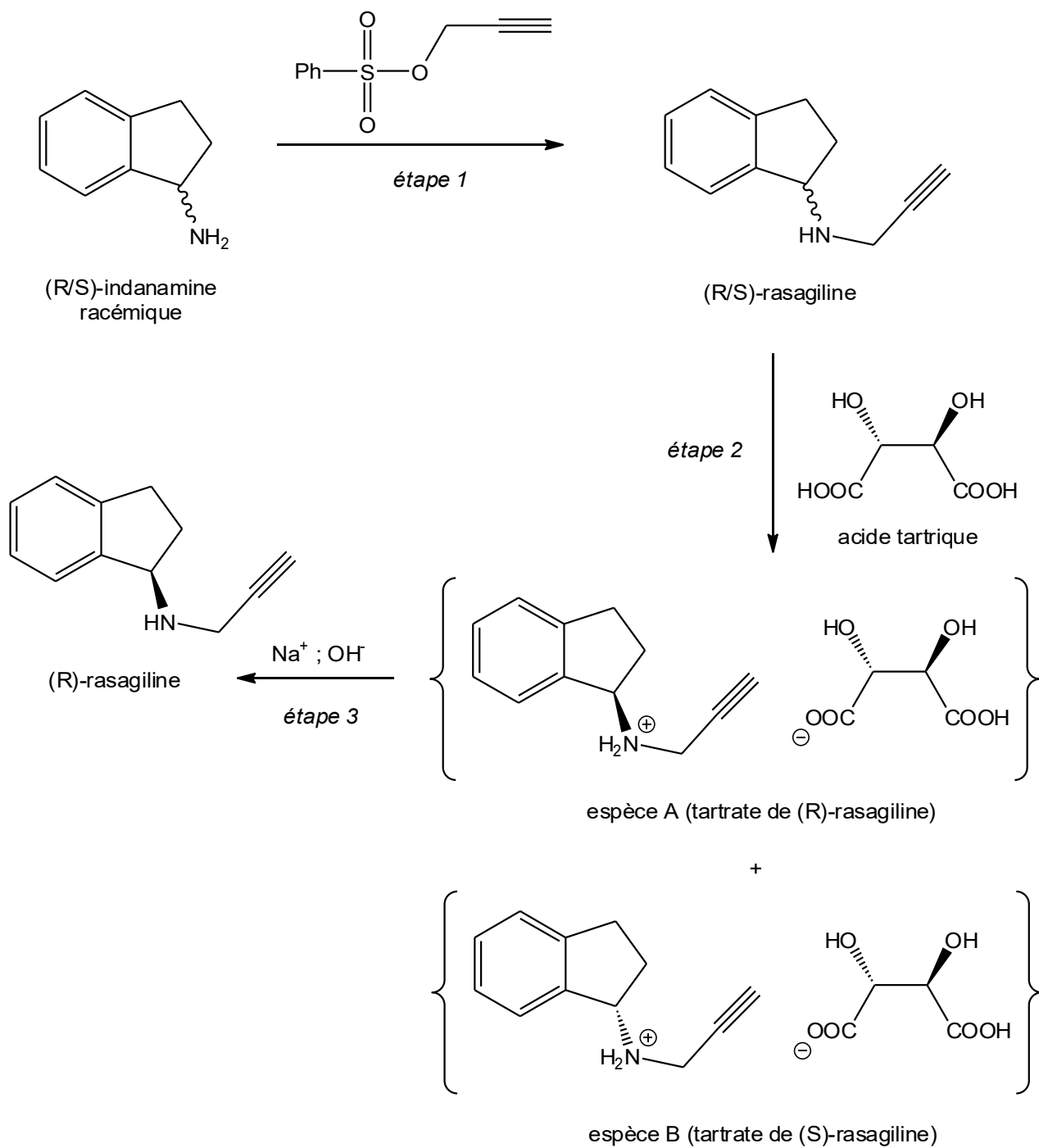
Présentation :

- chaque problème doit être présenté sur une copie différente ;
- tous les résultats doivent être mis en évidence (encadrés proprement, stabilotés...), les résultats intermédiaires importants seront aussi mis en évidence ;
- la numérotation des questions doit être mise en évidence (couleur, stabilo...) ;
- une copie doit être aérée ;
- je vous conseille de tracer un grand trait horizontal sur toute la largeur de la feuille pour séparer les questions ;
- faites attention à l'orthographe.

Problème n°1 : Synthèse de la (R)-rasagiline

L'article *J. Chem. Educ.*, 2016, 93, 937-940, propose une synthèse de la (R)-rasagiline, un principe actif agissant contre la maladie de Parkinson.

Document 1 : Schéma de synthèse



La liaison ondulée signifie que les deux stéréoisomères sont présents.

Document 2 : Mode opératoire des étapes 2 et 3

Étape 2 : Dissoudre 0,35 g de rasagiline racémique dans 3,5 mL de propan-2-ol et ajouter 0,20 g d'acide tartrique. Agiter pendant 10 min puis ajouter 10 mL de méthanol. Laisser sous agitation 15 min à température ambiante puis 1 h au reflux et enfin 45 min à température ambiante.

Filtrer sur entonnoir Büchner le solide blanc obtenu puis le laver avec du propan-2-ol froid. Sécher le solide à l'étuve pendant une nuit.

Étape 3 : Dissoudre le solide dans de l'eau distillée, ajouter 25 mL de soude (Na^+ ; OH^-) à 20 %. extraire avec deux fois 20 mL d'éthanoate d'éthyle. Sécher les phases organiques réunies sur sulfate de sodium Na_2SO_4 . Éliminer le solvant à l'évaporateur rotatif. On recueille un solide blanc.

Document 3 : Analyse du produit obtenu

On prépare une solution en dissolvant 1,50 g du produit final dans 100 mL d'eau. La mesure du pouvoir rotatoire donne $\alpha = +0,93^\circ$.

La cuve utilisée a une longueur $\ell = 2$ dm.

Le pouvoir rotatoire spécifique de la (R)-rasagiline est de $+34,3^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$

Document 4 : Le nombre d'insaturations

On appelle insaturation toute paire d'hydrogènes manquante par rapport à la formule de l'alcane correspondant : une double liaison ou un cycle correspondent à une insaturation, une triple liaison correspond à deux insaturations.

On peut déterminer le nombre d'insaturations, noté n , d'une molécule à partir de sa formule brute grâce à la formule suivante :

$$n = \frac{2 \times n_{\text{tétra}} + 2 + n_{\text{tri}} - n_{\text{mono}}}{2}$$

où :

$n_{\text{tétra}}$ est le nombre d'atomes tétravalents (ex : C...);

n_{tri} est le nombre d'atomes trivalents (ex : N...);

n_{mono} est le nombre d'atomes monovalents (ex : H, Cl...)

les atomes divalents (ex : O...) n'interviennent pas dans la formule.

Q1. Donner la formule brute de la (R)-rasagiline.

Q2. Calculer son nombre d'insaturations à l'aide du document 4 et vérifier la cohérence du résultat.

Q3. Représenter les deux énantiomères de la rasagiline et préciser en le justifiant proprement lequel est l'isomère (R).

Q4. Expliquer pourquoi la réaction mise en jeu dans l'étape 1 conduit nécessairement à un mélange racémique.

Q5. Expliquer pourquoi il n'est pas possible d'isoler la (R)-rasagiline du mélange racémique de (R/S)-rasagiline.

Q6. Indiquer combien l'acide tartrique possède de carbones asymétriques, en déduire le nombre de stéréoisomères de l'acide tartrique.

Q7. Représenter tous les stéréoisomères de l'acide tartrique et indiquant les relations de stéréoisométrie qui les lient.

Q8. Indiquer, en le justifiant, si le stéréoisomère utilisé est chiral.

Q9. Indiquer, en le justifiant clairement, les stéréodescripteurs des carbones asymétriques de l'acide tartrique utilisé lors de l'étape 2.

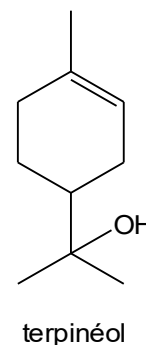
Q10. Expliquer pourquoi il est possible de séparer les espèces A et B. Comment cela est réalisé dans la synthèse décrite.

Q11. Rappeler la loi de Biot en précisant l'unité de chaque terme ainsi que ce qu'il représente.

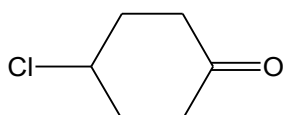
Q12. En exploitant l'analyse du produit final réalisée dans le document 3, déterminer le pourcentage du stéréoisomère (R) dans le produit final. On supposera que seules les deux espèces (R) et (S) de la rasagiline sont présentes dans le produit final.

Problème n°2 : Synthèse du terpinéol

Le terpinéol est une molécule naturelle extraite de l'essence naturelle de pin. Il est utilisé dans l'industrie de la parfumerie pour son agréable odeur de lilas. On s'intéresse ici à la synthèse du terpinéol.



Cette synthèse part du composé **A** :



Q1. Donner le nom officiel de **A**.

On effectue dans un premier temps la protection de la fonction cétone en acétal **B** (voir document 1). Puis on réalise la synthèse du composé **C** en ajoutant **B** sur du magnésium en copeaux dans l'éther anhydre. L'action de **C** sur de la neige carbonique ($\text{CO}_{2(s)}$) à basse température dans l'éther anhydre puis hydrolyse acide conduit à **D**. Il suffit alors de déprotéger **D** pour obtenir **E** de formule brute $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$.

Q2. Donner les formules topologiques de **B**, **C**, **D** et **E**.

Q3. Écrire l'équation bilan du passage de **B** à **C**.

Q4. Quel chimiste a découvert les organomagnésiens ?

On dispose des solvants suivant : éthanol, diéther (nom usuel : éther), pentane.

Q5. Donner l'écriture topologique de ces trois molécules.

Q6. Expliquer pourquoi seul l'éther peut être choisi dans la synthèse magnésienne.

Q7. Pourquoi le solvant utilisé doit-il être anhydre ? Comment parvient-on, en pratique, à débarrasser l'éther de toute trace d'eau ?

Q8. Mise à part, l'élimination de toute trace d'eau, quelles précautions faut-il prendre lors de cette synthèse.

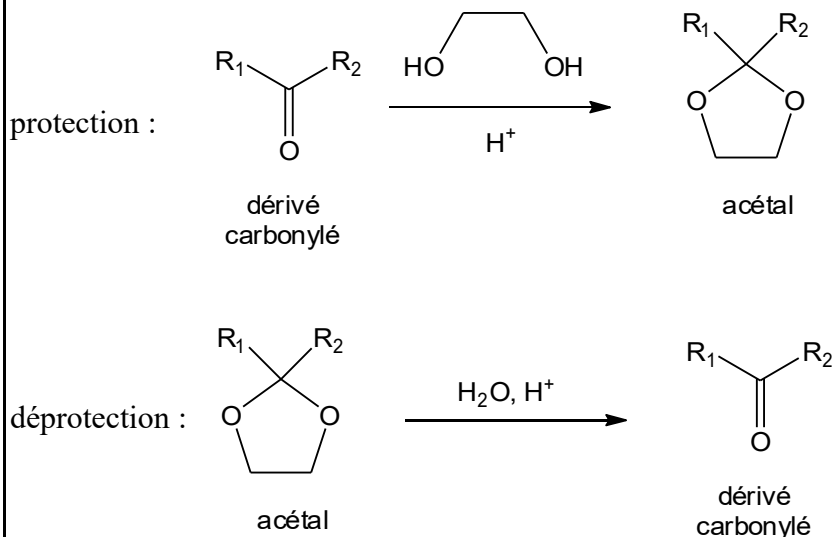
Q9. Écrire le mécanisme de l'addition de **C** sur la neige carbonique.

Q10. Expliquer l'intérêt de la protection de la fonction carbonyle de **A**.

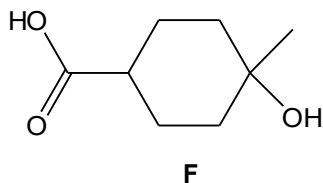
Document n°1 : Protection de la fonction carbonyle

La fonction carbonyle est très réactive, elle peut être protégée sous forme d'acétal, relativement inerte chimiquement. Cette réaction est réversible ce qui permet de déprotéger l'acétal pour reformer la fonction carbonyle.

Bilan des réactions de protection et déprotection de la fonction carbonyle :



Le composé **E** est traité par un excès d'iodure de méthylmagnésium dans l'éther anhydre. On observe un dégagement gazeux lors d'une réaction parasite de celle, principale, que l'on souhaite effectuer. Lorsque la réaction principale est terminée, on acidifie prudemment par une solution aqueuse diluée de sulfate d'ammonium. On isole après extraction le composé **F**.

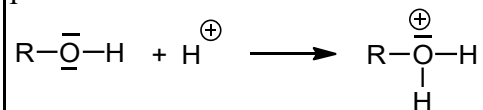


Q11. Quelle est la nature du dégagement gazeux observé ? Écrire le mécanisme de cette réaction parasite.

Le traitement de **F** par une solution concentrée d'acide bromhydrique (H^+ ; Br^-) conduit à **G** (voir le document n°2).

Document n°2 : Réactivité des alcools en milieu acide

En milieu acide par exemple en présence d'acide bromhydrique en solution (H^+ ; Br^-), il est possible de protoner les alcools selon :



Le groupe $-OH_2^+$ est alors un excellent nucléofuge, comparable à $-I$.

Le composé de type $R-OH_2^+$ peut subir comme les halogénoalcanes des réactions de substitutions nucléophiles et de β -élimination.

Q12. Quel type de réaction est effectué lors du passage de **F** à **G** ? Écrire le mécanisme limite de cette réaction en justifiant son choix.

Le composé **G** est ensuite chauffé à reflux dans la potasse alcoolique concentrée (KOH dans l'éthanol). Après acidification du mélange réactionnel, on isole **H** de formule brute $C_8H_{12}O_2$.

Q13. Quel type de réaction se produit ? Donner la formule topologique de **H**.

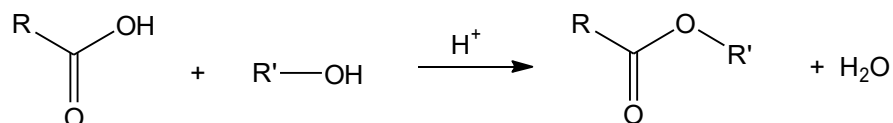
Lors du passage de **G** à **H**, on constate que la vitesse de la réaction dépend de la concentration en ion hydroxyde HO^- .

Q14. Nommer et écrire le mécanisme limite du passage de **G** à **H**. On ne tiendra pas compte d'une éventuelle contrainte stéréochimique lors de ce mécanisme.

Il se forme, en même temps que **H**, un composé **H'** très minoritaire.

Q15. Identifier **H'** et expliquer pourquoi il est minoritaire.

L'action de l'éthanol en présence de traces d'acide fort sur le composé **H** donne **I** selon une estérification de bilan général :



Q16. Donner la formule topologique de **I**.

Le traitement de **I** par deux équivalents d'un organomagnésien dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse en milieu faiblement acide, donne le terpinéol.

Q17. En comparant les structures de **I** et du terpinéol, indiquer l'organomagnésien utilisé.