SESSION 2010

2nd concours

CHIMIE

École normale supérieure de Lyon

Durée : 3 heures

Ce livret comprend 11 pages numérotées de 1 à 11

L'usage de calculatrices est interdit.
Les parties et sous-parties sont souvent largement indépendantes. Il est conseillé de lire attentivement l'énoncé dans sa globalité et de choisir pertinemment les questions à traiter.

Une synthèse totale

Première partie : Synthèse organique

*Une nouvelle synthèse de l'agoniste spécifique du récepteur EP4, c'est-à-dire activant ce récepteur, l'**ONO-4819**, a été proposée récemment*[1]*. L'objet de ce sujet est l'étude de cette synthèse organique dans son sens le plus large. Une première partie traite des différentes voies de synthèse, explorant la chimie organique théorique, la spectroscopie, la chimie organique expérimentale et l'analyse par chromatographie liquide à haute performance. La seconde partie, indépendante, centrée sur la chimie générale, analytique et inorganique, consiste en l'étude d'une technique de déshydratation des solvants, ainsi que du dosage de l'eau dans un solvant organique à travers l'exemple du tetrahydrofurane.*

A Généralités

On discute dans un premier temps de la structure de la molécule-cible, représentée dans le bilan total des synthèses dans la suite du sujet.

A.1. Ecrire la formule brute du **ONO-4819**. En déduire sa masse molaire.

A.2. Repérer et nommer les fonctions chimiques principales du **ONO-4819**.

A.3. Mettre en évidence les carbones asymétriques et donner leur configuration absolue.

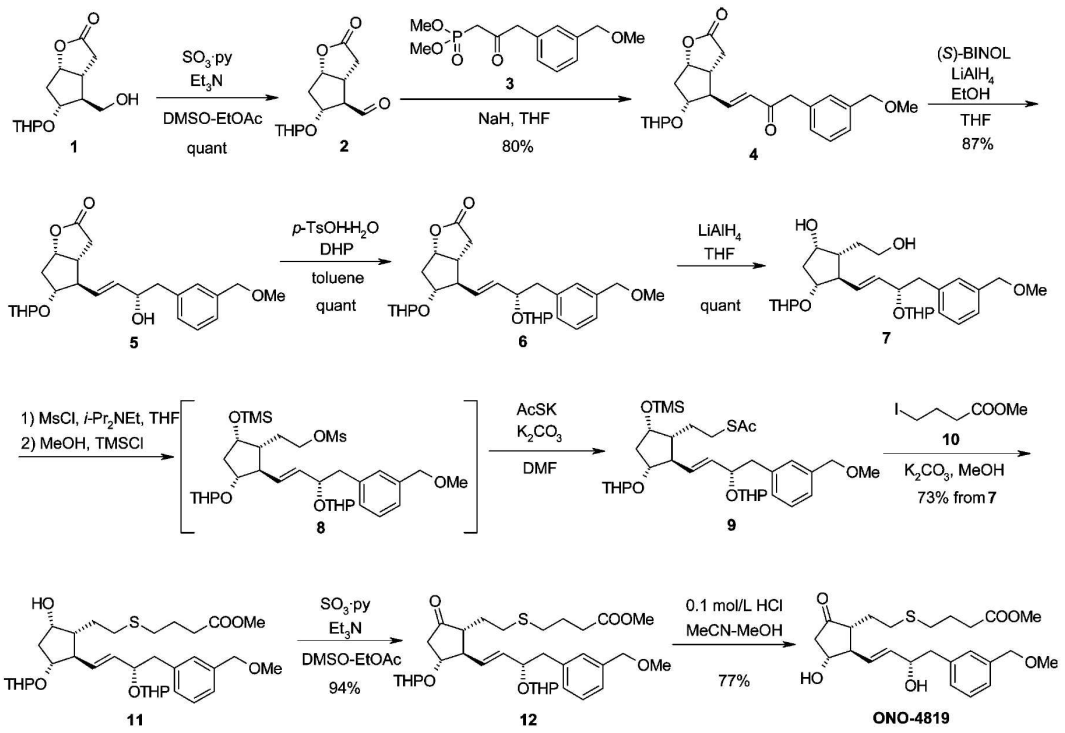
A.4. Une synthèse conduit à la formation de **ONO-4819** avec un "de" (Diastereoisomeric Excess) supérieur à 99,99%.
a. Définir le sens de "de".
b. Quelle est la proportion minimale en diastéréoisomère désiré ?

B Synthèses

B.1 Première synthèse

Une première voie de synthèse, assez intuitive, a été proposée. Les conditions expérimentales sont suffisament modernes et connues à la fois pour être étudiées en détails. Seulement, pour des raisons de temps, seule une partie des étapes sera traitée.

[1] An Improved Synthesis of the Selective EP4 Receptor Agonist ONO-4819, Ohta et Al., J. Org. Chem., **2009**, *74* (21), pp 8298–8308



Première étape

B.1.1. De quel type de réaction chimique est la première étape ? Justifier.

B.1.2. Représenter la molécule de DMSO (DiMethyleSulfOxide) et justifier son rôle.

B.1.3. Proposer une méthode alternative pour effectuer la même réaction en précisant les conditions.

Seconde étape

B.1.4. Quel est le nom général de cette réaction ?

B.1.5. Nommer, puis préciser le rôle de NaH.

Troisième étape

B.1.6. Quel est le rôle du (S)-BINOL ?

B.1.7. Dessiner la structure de $LiAlH_4$ et préciser sa réactivité.

B.1.8. Comment peut-on nommer une telle étape ?

Huitième étape

B.1.9. Nommer le composé **10**.

B.1.10. Cette étape est la succession de deux réactions : donner les bilans de chacune de celles-ci et les nommer, sachant que le soufre réagit dans ces conditions de la même manière que l'oxygène et que "Ac" désigne le radical acétate CH_3CO-.

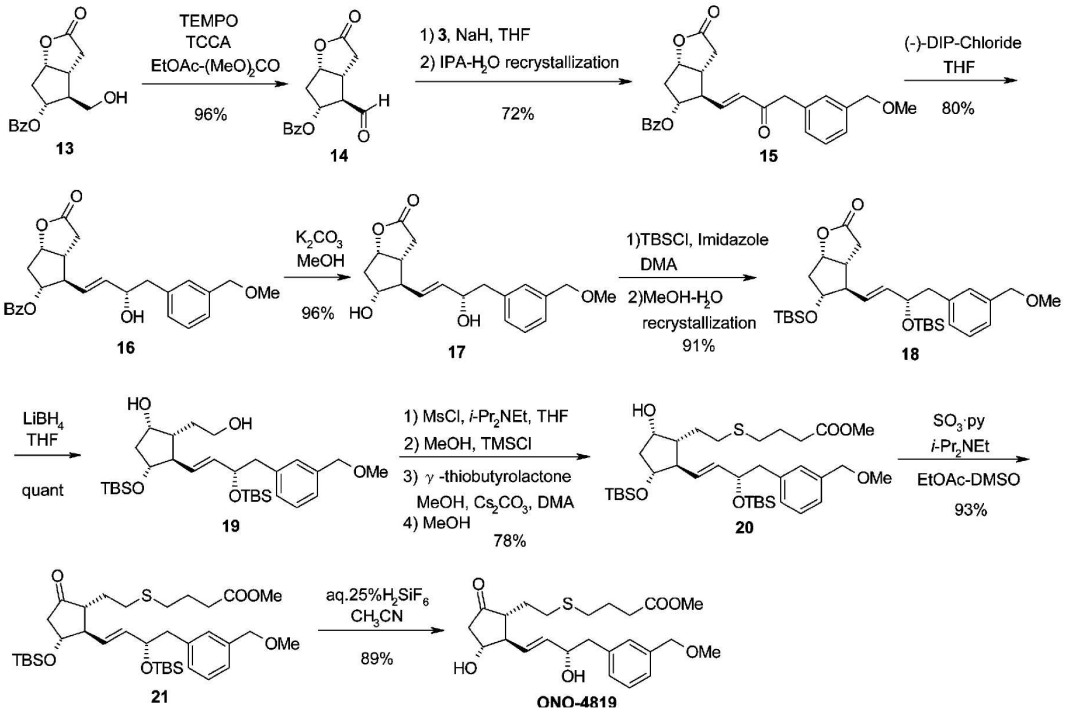
B.1.11 Proposer un mécanisme pour cette suite de réactions.

Dixième et ultime étape

B.1.12. En quoi consiste cette étape ?

B.2 Une synthèse récente

La formation d'impuretés et de formes diastéréoisomères compliquant les spectres dues à l'utilisation du groupement protecteur THP a encouragé l'équipe de l'institut de recherche Fukui à trouver une nouvelle voie de synthèse plus performante.



B.2.1. Le groupement THP désigne le radical TetraHydroPyranyl. Le pyrane étant un cycle à 6 atome complètement insaturé contenant un atome d'oxygène, représenter la molécule EtOTHP.

B.2.2. Expliquer la présence des formes diastéréoisomères décrites lors de la synthèse du **ONO-4819** avec le groupement THP.

B.2.3. Quel(s) groupement(s) protecteur(s) a(ont) été utilisé(s) en remplacement ? Justifier l'absence de diastéréoisomères avec ce(s) groupement(s)[2].

B.2.4. Justifier l'utilisation du réactif de déprotection pour obtenir le **ONO-4819**.

B.2.5. Expliquer comment calculer le rendement global de cette synthèse multi-étapes[3].

B.2.6. Sachant que l'on commence avec 6,00 g du composé **13**, quelle masse obtient-on de **ONO-4819** ?

B.3 Partie expérimentale

3-Bromobenzylmethylether 46. *Under an atmosphere of argon gas, to a solution of* ***45***[4] *(3.56 kg, 19.0 mol) in THF (35.5 L) was added KOH (3.77 kg, 57.1 mol) and* $(MeO)_2SO_2$ *(3.60 kg, 28.1 mol) under the temperature 30°C. The reaction mixture was warmed and refluxed for 3 h, then cooled to rt*[5]*. The solvent of reaction mixture was removed under reduced pressure. To the residue was added water (32 L) and MTBE*[6] *(32 L) and aqueous layer was separated. The organic layer was washed water (5 L), aq.*[7] *20% NaCl solution (8 L) and dried over anhydrous* $MgSO_4$ *(2.20 kg). The solvent was removed by evaporation to give* ***46*** *as yellow oil (3.53 kg, 92.2%) without further purification. Rf 0.80 (EtOAc*[8]*/n-hexane, 1/4) ;* ^1H *NMR (200 MHz,* $CDCl_3$*)* δ *7.55-7.36 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.40 (s, 3H) ;* ^{13}C *NMR (50 MHz,* $CDCl_3$*) ;* δ *140.5, 130.6, 130.5, 129.9, 126.0, 122.5, 73.8, 58.3 ; Mass (FAB, Pos*[9]*) m/z 202 (M+H) ; IR (neat) 2986, 2927, 2821, 1571, 1471, 1426, 1378, 1197, 1108, 777* cm^{-1}.

B.3.1. Proposer une traduction du paragraphe ci-dessus (sans reporter les données numériques ne les résultats analytiques).

B.3.2. Écrire le bilan de la réaction considérée.

B.3.3. Effectuer, en détails, le calcul du rendement.

[2]Bz : Benzoyl ; TBS : TerButyldimethylSilane
[3]On obtient 37% pour la première synthèse et 31% pour la seconde
[4]3-bromobenzyl alcohol
[5]rt : room temperature
[6]MTBE : Methyl TerButyl Ether
[7]aqueous
[8]EtOAc : EthylAcetate
[9]FAB : Fast-Atom Bombardment ; Pos : positive

B.3.4. Quelles précautions opératoires doit-on suivre pour effectuer cette manipulation avec un maximum de sécurité ?(données en annexe)

B.3.5. Décrire la préparation de la solution de NaCl à 20%.

B.3.6. Faire un schéma d'un montage à reflux. A quelle température se fait la réaction ?

B.3.7. Tracer la plaque de chromatographie sur couche mince théorique obtenue sachant que le Rf de **45** est de 0.20 dans ces conditions.

B.3.8. Justifier la structure du produit obtenu grâce aux analyses spectroscopiques et aux spectres fournis en annexe.

B.4 Analyses chromatographiques

En fin de partie expérimentale pour l'étape finale de la synthèse de ONO-4819, les conditions d'analyse par HPLC sont décrites comme suit : YMC-Pack-ODS-A-302, gradient A : H_2O/MeOH = 9/1, B : MeCN, A/B = 80 :20 (0 min) ; 55 :45 (80 min), detection : 210 nm, flow rate : 1.0 mL/min, retention time of ONO-4819 was 31 min.

B.4.1. Définir ce qu'est une analyse par chromatographie.

B.4.2. Citer un type de chromatographie autre que la HPLC en le décrivant succintement.

B.4.3. Que désigne le terme HPLC ?

B.4.4. Faire un schéma représentant les constituants principaux d'un appareil HPLC.

B.4.5. Quel type de détection est utilisé pour l'analyse décrite ci-dessus ?

B.4.6. Décrire brièvement ce moyen de détection et justifier la donnée "210 nm".

B.4.7. Comment varie la polarité de l'éluant avec le temps ? Justifier.

B.4.8. La colonne YMC-Pack-ODS-A-302 est une colonne apolaire de type C_{18} : décrire les propriétés physico-chimiques cette structure et préciser les propriétés des espèces les plus retenues et les moins retenues par celle-ci.

B.4.9. Citer trois paramètres permettant de changer les temps de rétention des composés, ainsi que la résolution des pics, sans changer de colonne (on précisera brièvement l'effet de chaque paramètre).

Seconde partie : Autour de la synthèse

C Distillation des solvants

Les synthèses organiques requièrent souvent l'utilisation de solvants secs, c'est-à-dire dépourvus de traces d'eau. Cette partie consiste en l'étude de deux procédés d'obtention de solvants anhydres à travers l'exemple du THF, puis de la méthode de dosage de l'eau la plus couramment utilisée.

C.1 Elimination de l'eau par distillation du THF

C.1.1. Que signifie THF ?

L'eau et le THF forment un azéotrope isobare à minimum à 64°C contenant de l'eau à 6,7% en fraction massique.

C.1.2. Définir le terme "azéotrope".

C.1.3. Représenter qualitativement le diagramme binaire liquide/vapeur du mélange eau-THF.

C.1.4. Justifier alors l'impossibilité d'éliminer l'eau du THF par simple distillation.

Pour effectuer l'élimination de l'eau, on utilise un mélange sodium/benzophénone[10] *que l'on ajoute au THF avant sa distillation.*

C.1.5. Justifier l'utilisation du sodium pour "sécher" le THF, en précisant le bilan de la réaction ayant lieu ($E^0(Na^+/Na)$=-2,71 V).

La benzophénone produit le radical-anion correspondant en milieu très réducteur. Lorsque le milieu est moins réducteur, le radical-anion réagit avec la benzophénone pour former le 1,1,2,2-tétraphényléthan-1,2,-diol de couleur jaune.

C.1.6. Donner la formule semi-développée de la benzophénone.

C.1.7. Le radical-anion est bleu-violet. En rappelant les interactions lumière/matière, justifier simplement le fait que le radical-anion soit coloré.

C.1.8. En déduire l'utilité de la benzophénone.

C.1.9. L'ajout direct de sodium à du THF laissé à l'air libre et/ou à la lumière peut s'avérer explosif. Pourquoi ?

[10] Benzophénone : phényléthanone

C.2 Dosage de l'eau : méthode de Karl-Fischer

Objectif : titrage de l'eau par réaction avec le diiode en présence de dioxyde de soufre en solvant organique, classiquement la pyridine. L'échantillon solide à analyser est dissous dans le méthanol ; un échantillon liquide est injecté directement, comme dans le cas de la vérification de la teneur en eau d'un solvant distillé.

C.2.1. Donner le bilan de la réaction entre l'eau, le diiode et le dioxyde de soufre, conduisant à la formation d'acides sulfurique et iodhydrique.

C.2.2. Justifier alors l'utilisation d'un solvant comme la pyridine.

Le titrage peut être volumétrique ou coulométrique : volumétrique pour un ajout direct de l'espèce titrante à l'espèce titrée ; coulomètrique lorsque le diiode est généré in-situ par électrolyse d'une solution d'ions iodures.

C.2.3. Quelle méthode est préférable et pourquoi ?

C.2.4. Dans le cas de la méthode coulométrique, préciser à quelle électrode génératrice se forme le diiode.

C.2.5. Quelle réaction se déroule à l'autre électrode génératrice, sachant que l'on observe un dégagement gazeux[11] ?

Lors de l'analyse de 386 µL de THF distillé, le système d'analyse indique une masse en eau de 171745 ng dans cet échantillon.

C.2.6. Comment peut-on connaître avec autant de précision le volume de THF prélevé ?

C.2.7. Calculer la fraction massique en eau de cet échantillon, exprimée en ppm (partie par million).

C.2.8. Conclure quant à l'efficacité de la distillation, sachant que le THF commercial est annoncé à 0,02% en masse d'eau.

[11] La nature du solvant n'a pas beaucoup d'importance : il est possible de raisonner comme si la réaction se produisait dans l'eau en termes de potentiels d'oxydoréduction

Annexe

Données numériques

Masses molaires (en g.mol^{-1})

H	C	N	O	S	K	Br
1,01	12,0	14,0	16,0	32	39,1	79,9

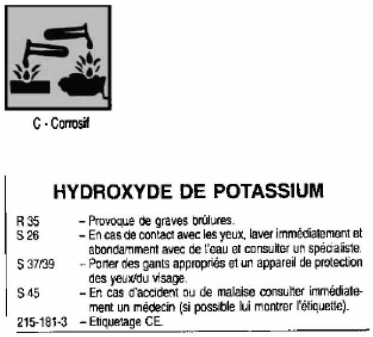
Données relatives au THF

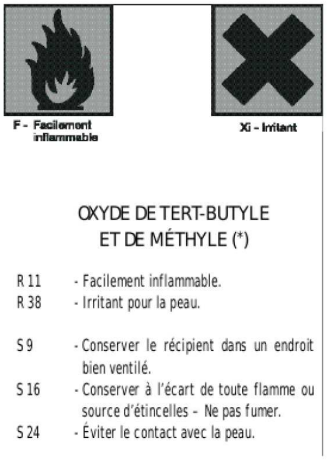
Masse molaire	72,10
Point de fusion	– 108 °C
Point d'ébullition	66 °C
Densité (D_4^{20})	0,887
Densité de vapeur (air = 1)	2,5
Pressions de vapeur	15,2 kPa à 15 °C 23,5 kPa à 25 °C 73,3 kPa à 55 °C
Point d'éclair	– 21,5 °C en coupelle fermée
Limites d'explosivité dans l'air (% en volume) : *limite inférieure* *limite supérieure*	 1,5 % 12 %
Température d'auto-inflammation	321 °C
Indice d'évaporation (oxyde de diéthyle = 1)	2,3
Coefficient de partage octanol/eau ; log Pow	0,46

Selon le règlement CE n° 1272/2008 intégrant les critères du SGH.

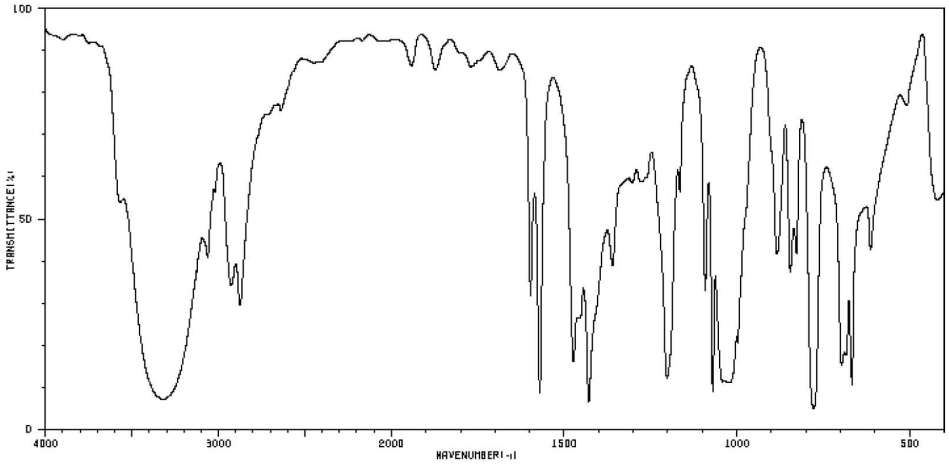
Fiches de risques

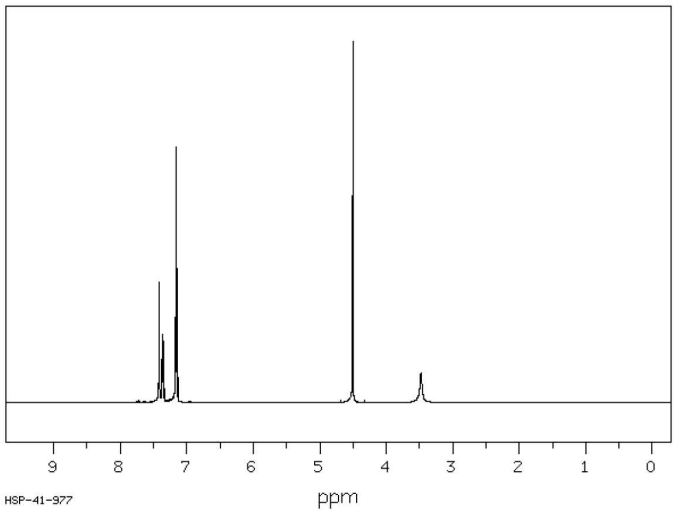
4-bromobenzyl alcohol : aucun risque particulier

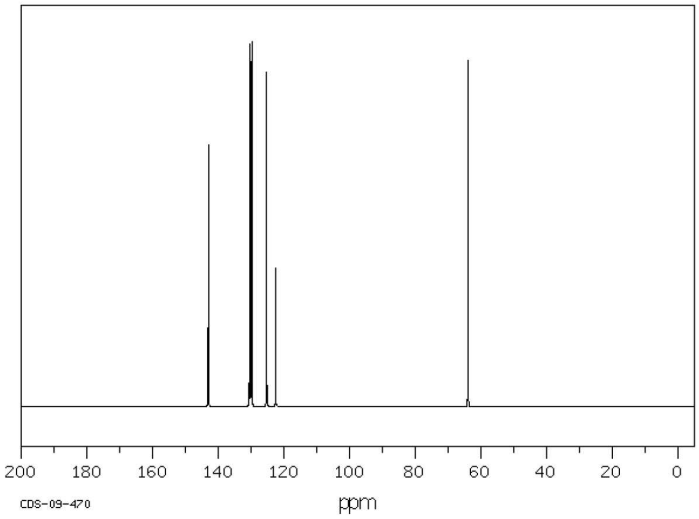




Spectres de l'alcool 3-bromobenzylique

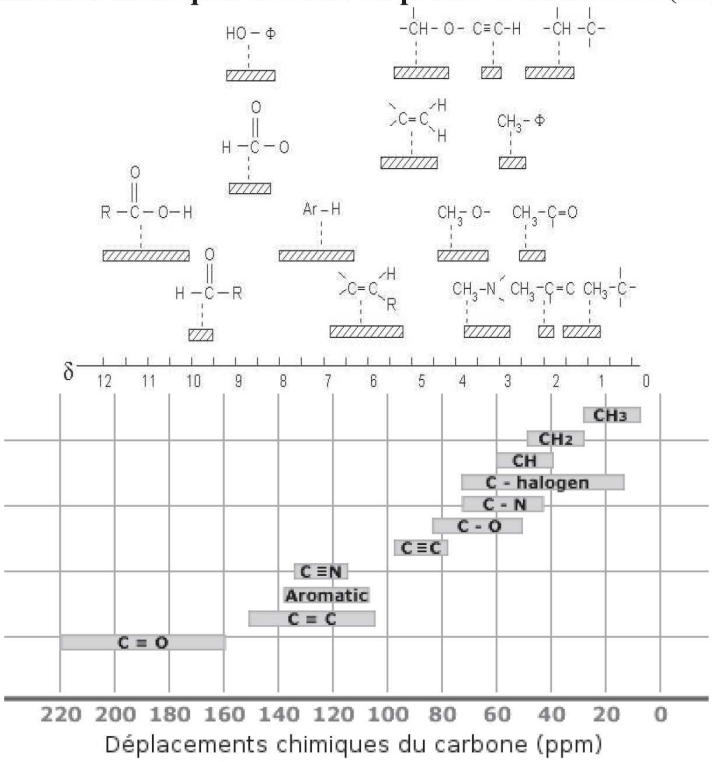






Données spectroscopiques

Fréquences d'absorption infrarouge (pour des composés non aromatiques, non conjugués)

Liaison	Type de composé	Nombre d'onde (cm^{-1})	Intensité
C-H	alcanes	2850-2960	forte
C-H	alcènes	3010-3100	moyenne
C-H	alcynes	3300	forte
C-C	alcanes	600-1500	faible
C=C	alcènes	1620-1680	forte à très faible
C≡C	alcynes	2100-2260	variable
C≡N	nitriles	2200-2300	variable
C-O	alcools, acides carboxyliques esters, éthers,	1000-1300	forte
C=O	aldéhydes	1720-1740	forte
C=O	cétones	1705-1725	forte
C=O	acides carboxyliques	1700-1725	forte
C=O	esters	1735-1750	variable
O-H	alcools libres	3590-3650	variable, fine
O-H	alcools liés	3200-3500	forte, large
O-H	acides carboxyliques liés	2500-3000	variable, large

Déplacements chimiques en RMN du proton et du carbone (en ppm)