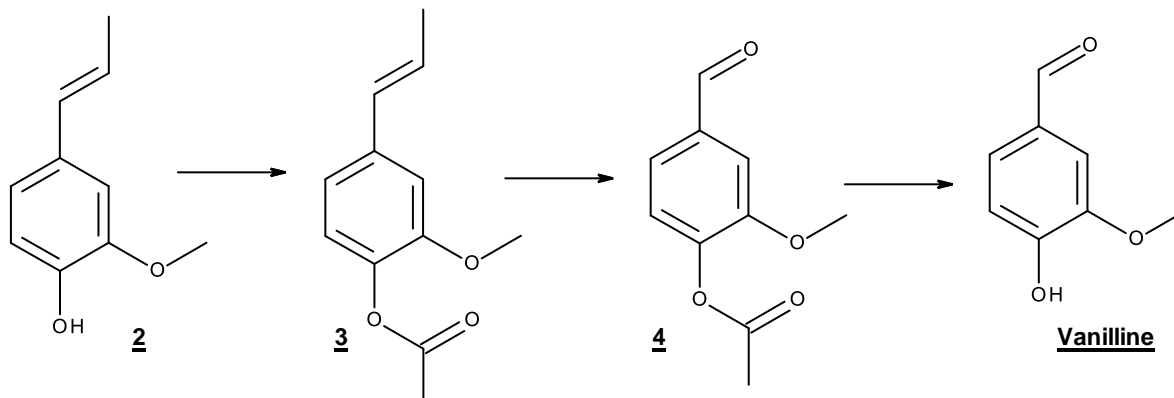


TD Chimie n°2 : Activation du caractère électrophile

Exercice 1 : Synthèse de la vanilline

La vanilline est l'arôme naturel le plus caractéristique de la vanille. La vanilline de synthèse peut être produite en plusieurs étapes à partir de l'eugénol **1**, extrait du clou de girofle, boutons floraux du giroflier. L'eugénol est ensuite transformé en isoeugénol **2**, puis en acétate d'isoeugénol **3**, puis en acétate de vanilline **4**, et enfin en vanilline **5**.

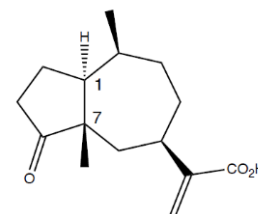


- Proposer différentes conditions expérimentales permettant le passage de **2** à **3**. Donner le(s) mécanisme(s) associé(s).
- Proposer différentes conditions expérimentales permettant le passage de **4** à la vanilline **5**? Donner le(s) mécanisme(s) associé(s).
- Quel a été l'intérêt du passage de **2** à **3** pour cette synthèse ?

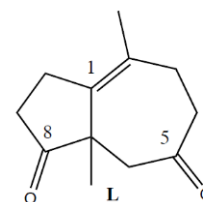
1 : Estérification. 2 méthodes (BCPST1 + BCPST2) ; 2 : Hydrolyse d'un ester. 2 méthodes (BCPST1 : basique ; BCPST2 : acide) ; 3 : Protection du groupe hydroxyle

Exercice 2 : Quelques étapes de la synthèse de l'acide damsinique

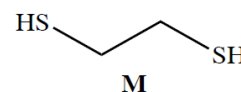
- L'acide damsinique racémique (\pm), qui est un sesquiterpène possédant des propriétés molluscicides potentiellement intéressantes.
 - Donner les stéréodescripteurs des atomes de carbone stéréogéniques de l'acide damsinique représentée ci-contre.
 - Quelles sont les bandes caractéristiques attendues en spectroscopie infra-rouge pour l'acide damsinique ?



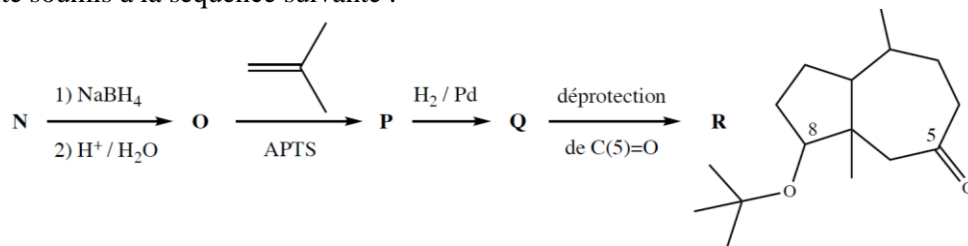
- En vue de synthétiser l'acide damsinique, on part de la dione **L**. Préciser le nombre de signaux ainsi que leur multiplicité attendue en spectroscopie RMN pour **L**.



- Sur l'exemple de la propanone, rappeler le réactif habituellement utilisé pour protéger une fonction cétone. Écrire l'équation de la réaction associée, préciser la structure du produit et le nom de la fonction créée. Rappeler ce qu'il convient de faire expérimentalement pour que cette conversion soit efficace.
- Un protocole différent qui fait appel à l'éthane-1,2-dithiol **M** est utilisé ici, car il permet de cristalliser directement le produit protégé noté **N** avec un bon rendement et une bonne sélectivité. Par analogie avec la question précédente, et donc en admettant qu'un thiol se comporte comme un alcool, proposer une structure pour le produit **N** qui a pour formule brute $C_{14}H_{20}OS_2$. Indiquer de quelle sélectivité il est question au cours de cette étape, et invoquer un argument qui puisse la justifier. Donner le mécanisme associé à la formation de **N**.



5. **N** est ensuite soumis à la séquence suivante :

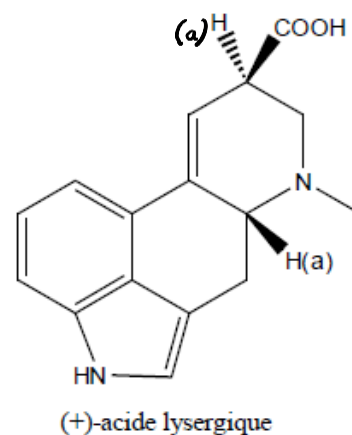


- Donner la structure de **O**. Indiquer le type de transformation effectuée.
- Indiquer la structure du carbocation majoritaire formé lorsque le méthylpropène est mis en présence de l'APTS.
- Donner alors la structure de **P** ainsi que le mécanisme menant à sa formation.
- L'ajout de dihydrogène en présence de palladium permet de réduire un alcène en alcane. Donner alors la structure de **Q**.

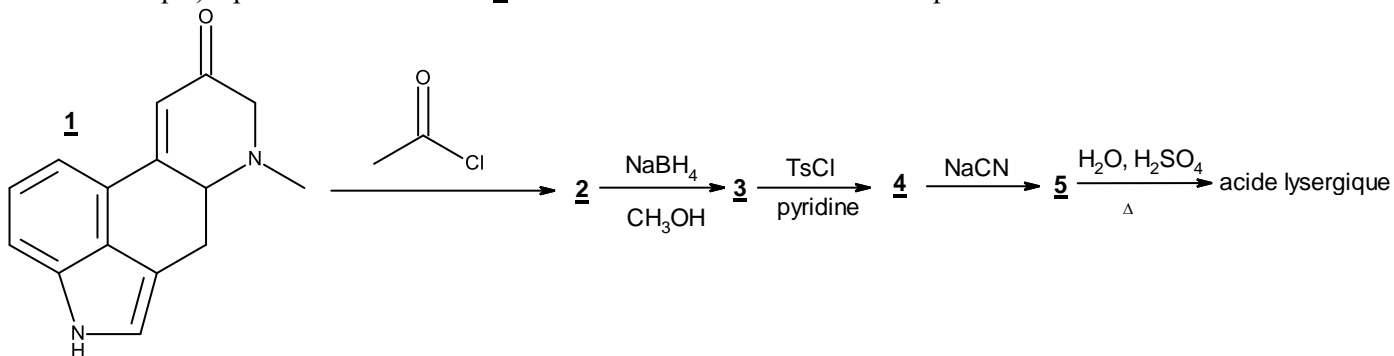
1 : BCPST1 ; 2 : BCPST1 : identifier le nombre de groupe de protons équivalents ; 3 : Voir cours ; 4 : Voir cours ; 5a : BCPST1 ; 5b : APTS est donneur de proton H^+ , quel(s) carbocation(s) donne la réaction entre proton et l'alcène ? ; 5c : réaction entre l'alcool O (nucléophile par le groupement hydroxyle) et le carbocation (électrophile).

Exercice 3 : Synthèse de l'acide lysergique

On s'intéresse à la synthèse de l'acide lysergique, aussi appelé acide D-lysergique, précurseur d'alcaloïdes très répandus, utilisés comme médicaments. La structure de cette molécule est donnée ci-contre.



- Le (+)-acide lysergique pur est-il optiquement actif ? La molécule d'(+)-acide lysergique a-t-elle un pouvoir rotatoire ? Que signifie le (+) apposé devant le nom de la molécule ?
 - En RMN, quelle multiplicité peut-on prévoir pour le signal associé au proton H(a) de la molécule de (+)-acide lysergique ?
- On se propose de synthétiser l'acide lysergique (sans considération stéréochimique) à partir d'une molécule **1** suivant l'enchaînement réactionnel précisé ci-dessous :

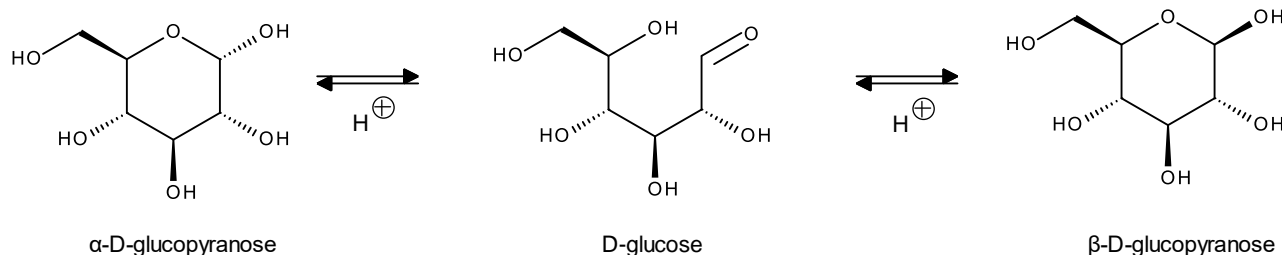


- Donner la structure du composé **2** et préciser le mécanisme associé à l'étape **1** → **2**.
- Donner la structure du composé **3**. Quel type de réaction a-t-on réalisé ?
- Donner la structure de **4**. Quelle est l'utilité de l'étape **3** → **4** ?
- Le cyanure de sodium contient les ions cyanure CN^- . Donner l'écriture de Lewis de cet ion. En déduire que le carbone de cet ion possède un caractère nucléophile. Donner alors la structure du composé **5** et le mécanisme associé.
- Qu'a-t-on réalisé lors de la dernière étape, permettant d'obtenir l'acide lysergique ?

1a : BCPST1, polarimétrie ; 1b : compter le nombre de protons « voisins » ; 2a : BCPST1, chlorure d'acyle sur une amine pour donner un amide ; 2b : BCPST1, $NaBH_4$ sur un dérivé carbonyle ; 2c : voir cours chapitre 1 ; 2d : SN ; 2e : hydratation du nitrile puis hydrolyse des amides.

Exercice 4 : Anomères du glucose

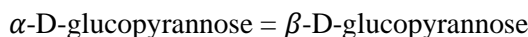
En solution aqueuse, le glucose existe très majoritairement sous deux formes hémiacétaliques cycliques, appelées α et β -D-glucopyranose.



1. Préciser le mécanisme de la formation des hémiacétals sous catalyse acide à partir de la forme ouverte du glucose.
2. Représenter en perspective les formes α et β du D-glucopyranose. Discuter de leur stabilité.

Les pouvoirs rotatoires spécifiques des deux stéréoisomères dans l'eau à 25 °C et à la longueur d'onde $\lambda = 589$ nm sont respectivement $[\alpha]_{\alpha} = 112^{\circ} \cdot g^{-1} \cdot cm^3 \cdot dm^{-1}$ pour le α -D-glucopyranose et $[\alpha]_{\beta} = 18,7^{\circ} \cdot g^{-1} \cdot cm^3 \cdot dm^{-1}$ pour le β -D-glucopyranose. Lorsqu'on introduit une solution aqueuse fraîchement préparée contenant du α -D-glucopyranose à la concentration de $0,1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ à 25 °C dans la cuve de largeur 2 dm d'un polarimètre, on constate que le pouvoir rotatoire de la solution diminue progressivement jusqu'à atteindre la valeur constante de $10,5^{\circ}$. Inversement, si on réitère la même expérience dans les mêmes conditions en remplaçant au départ l' α -D-glucopyranose par le β -D-glucopyranose, on constate que le pouvoir rotatoire de la solution augmente jusqu'à atteindre $10,5^{\circ}$.

3. Déterminer la valeur de la constante thermodynamique d'équilibre associée à la réaction d'équation

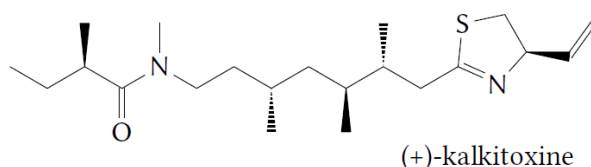


On pourra négliger la quantité de D-glucose présente sous forme ouverte.

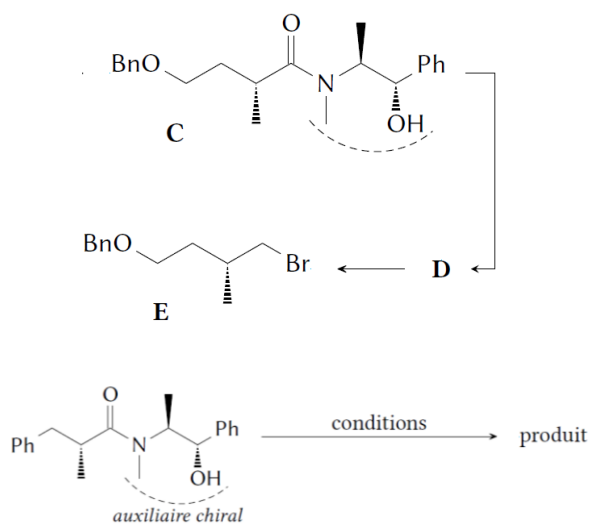
1 : voir cours ; 2 : voir cours ; 3 : revoir polarimétrie et loi de Biot, faire un TA pour s'aider.

Exercice 5 : Etapes de la synthèse de la (+)-Kalkitoxine

Dans ce problème, on se propose d'étudier quelques étapes de la synthèse de la (+)-Kalkitoxine, un agent anti-tumoral :



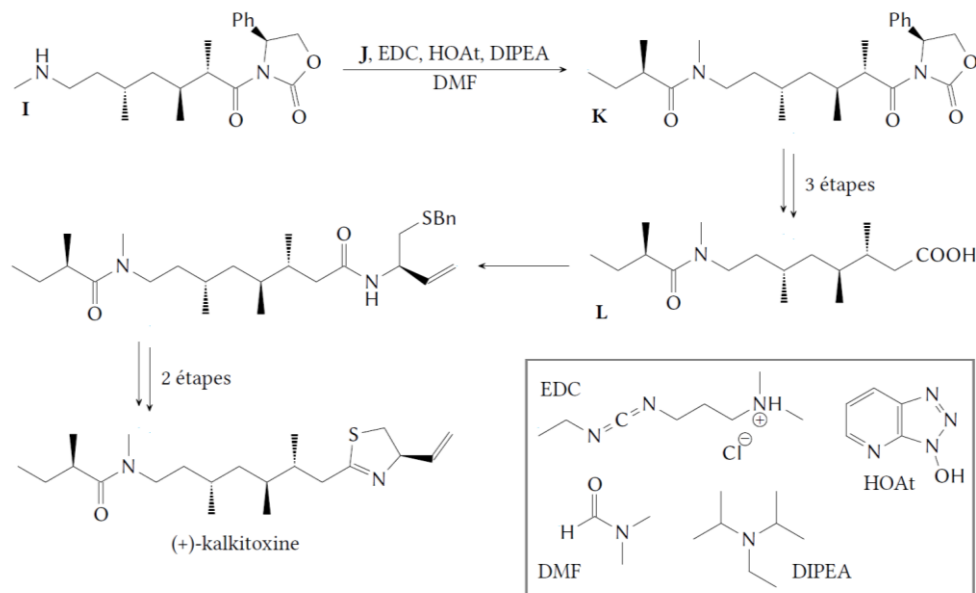
1. Au vu de la structure de la (+)-kalkitoxine, dénombrer les stéréoisomères que l'on pourrait potentiellement obtenir au cours de sa synthèse, si aucune précaution de stéréosélectivité n'était employée.
2. **Etude de l'étape de clivage d'un amide.**
À partir des données fournies et en justifiant le raisonnement, proposer un choix de conditions expérimentales permettant l'obtention du produit D et préciser les conditions opératoires envisagées pour le convertir en composé E.



	Conditions	Produit obtenu	Durée	Rendement
a	FeCl ₃ (5 équivalents) solvant : mélange eau-dioxane reflux	<chem>Ph-CH2-CH(OH)-C(=O)OH</chem>	48 h	94 %
b	ZrOCl ₂ (5 équivalents) solvant : mélange eau-dioxane reflux	<chem>Ph-CH2-CH(OH)-C(=O)OH</chem>	48 h	92 %
c	<chem>C1CCN(C1)[B-](H)(H)H.[Li+]</chem> solvant : THF, 0 °C	<chem>Ph-CH2-CH(OH)-CH2OH</chem>	6 h	84 %
d	<chem>H2N[B-](H)(H)H.[Li+]</chem> solvant : THF, 0 °C	<chem>Ph-CH2-CH(OH)-CH2OH</chem>	1 h	90 %
e	1. LiAlH(OEt) ₃ solvant : mélange hexane-THF 2. Hydrolyse acide (acide trifluoroacétique, HCl 1 mol · L ⁻¹)	<chem>Ph-CH2-CH(OH)-CHO</chem>	1 h	76 %
f	1. BuLi solvant : éther diéthylique 2. Traitement acide	<chem>Ph-CH2-CH(OH)-C(=O)CH2CH2CH2CH3</chem>	15 min	89 %

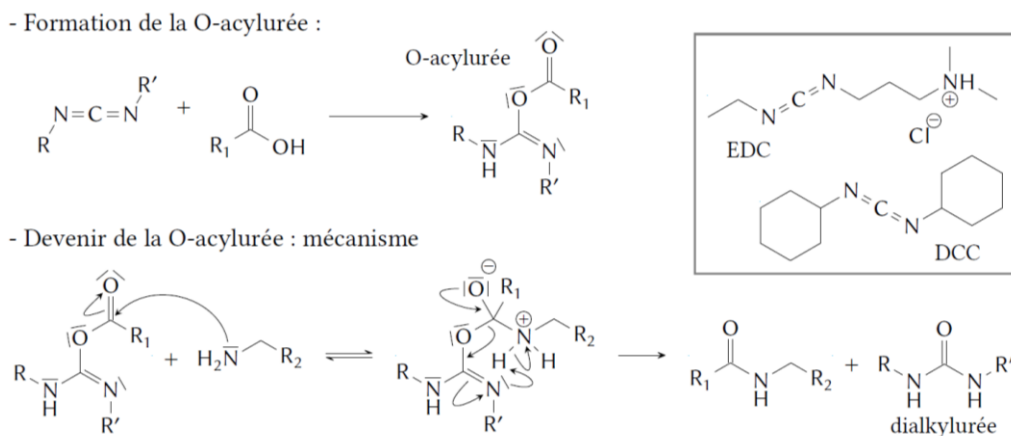
3. Etude des dernières étapes de la synthèse

On représente ci-dessous les dernières étapes de la synthèse de la (+)-kalkitoxine. Pour les réaliser, on utilise ici des conditions douces permettant de coupler un acide carboxylique et une amine : le composé **I** est couplé au réactif **J** de sorte à obtenir le produit **K** en présence d'un agent de couplage, ici l'EDC, ainsi que deux autres réactifs (HOAt et DIPEA).



- a. Représenter le réactif **J** qui doit réagir avec le composé **I** afin d'obtenir le produit **K**, et donner son nom en nomenclature systématique, en justifiant l'attribution d'éventuel(s) stéréodescripteur(s).
- b. Proposer une autre méthode de synthèse du produit **K** à partir du composé **I**, puis détailler le mécanisme d'obtention du fragment **K** par cette méthode.

L'agent de couplage utilisé – l'EDC – fait partie de la famille des carbodiimides, au même titre que le DCC. Ils permettent tous deux l'activation in situ de la fonction acide carboxylique sous la forme d'un intermédiaire O-acyluré (Figure ci-dessous). Un des avantages de l'EDC par rapport à un autre carbodiimide usuel comme le DCC est que la dialkylurée, sous-produit de la réaction, est soluble dans l'eau lorsqu'on utilise l'EDC, ce qui n'est pas le cas lorsqu'on emploie du DCC. Cela peut faciliter l'étape de traitement de la réaction.



- c. Justifier en quoi le passage par l'intermédiaire O-acylurée constitue une activation de fonction.
- d. Représenter les dialkylurées obtenues comme sous-produit dans le cas de l'EDC et du DCC, justifier la différence de solubilité dans l'eau observée expérimentalement.

1 : BCSPTI ; 2 : but = obtenir le dérivé bromé par substitution à partir de D, donc D doit être c ou d, et être ensuite activé ; 3a : Bien lire l'énoncé introductif ; 3b : BCPSTI, comment obtenir un amide à partir d'une amine ? ; 3c : quel est le but d'une activation électrophile ? 3d : voir le doc ci-dessus et identifier R et R' dans les deux cas