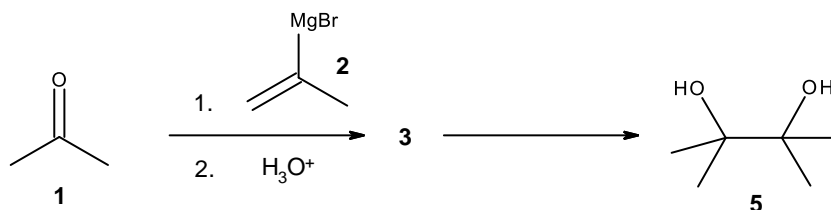


TD Chimie n°3 : Activation du caractère nucléophile

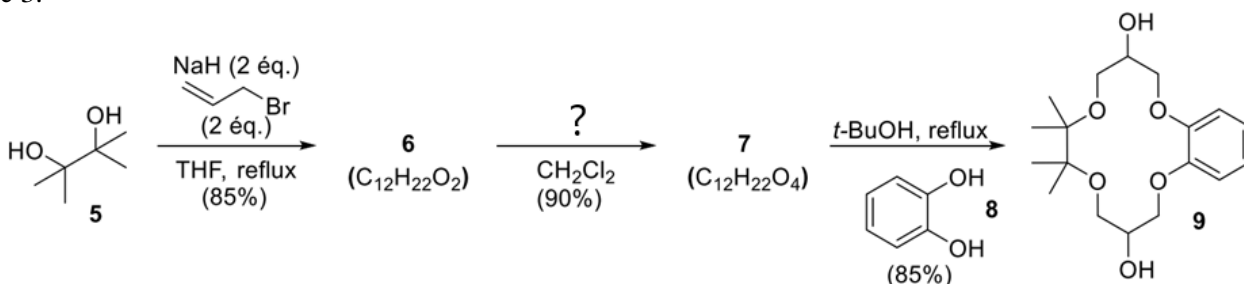
Exercice 1 : Synthèse d'un éther couronne

La molécule de pinacol (composé **5**) peut être obtenue selon la séquence suivante :



1. Indiquer la structure du composé **3** et donner le mécanisme de son obtention.
2. Proposer un ou des réactif(s) pour obtenir le pinacol **5** en une étape à partir du composé **3**.

Dans la suite de la synthèse, le pinacol **5** est transformé pour obtenir l'éther couronne **9** suivant les réactions présentées sur la figure 3.



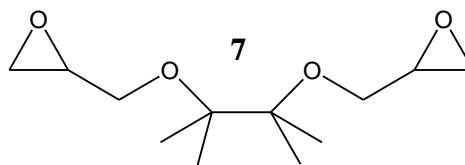
Le composé **6** présente les signaux suivants dans son spectre RMN du proton enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz (δ , ppm) :

1,19 (s, 12H) ; 3,98 (d, 4H) ; 5,05 (dd, 2H) ; 5,23 (dd, 2H) ; 5,91 (m, 2H).

Les notations suivantes sont adoptées : s = singulet, d = doublet, m = multiplet.

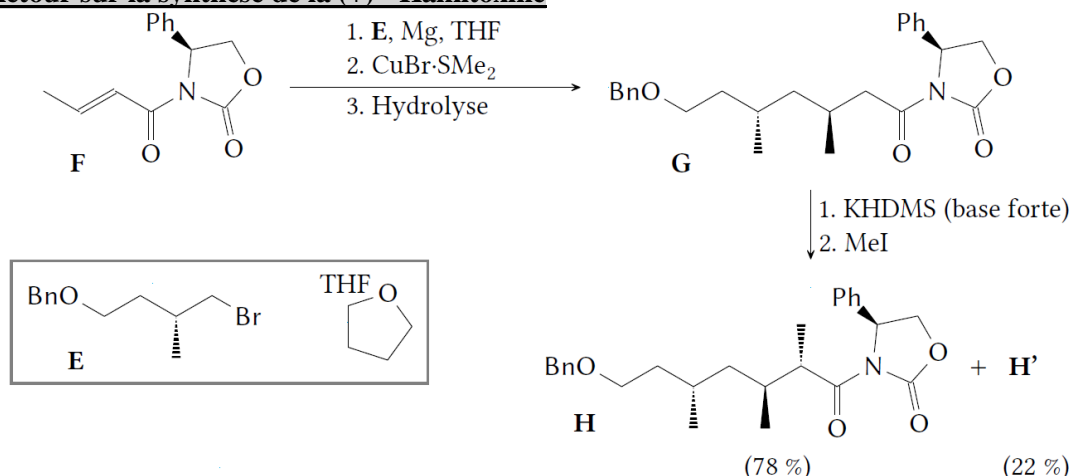
3. Déterminer la structure du composé **6** et détailler le mécanisme de sa formation.
4. Attribuer soigneusement, sous forme d'un tableau, les signaux observés sur le spectre RMN du proton du composé **6**.

On donne ci-contre la structure du composé **7** :



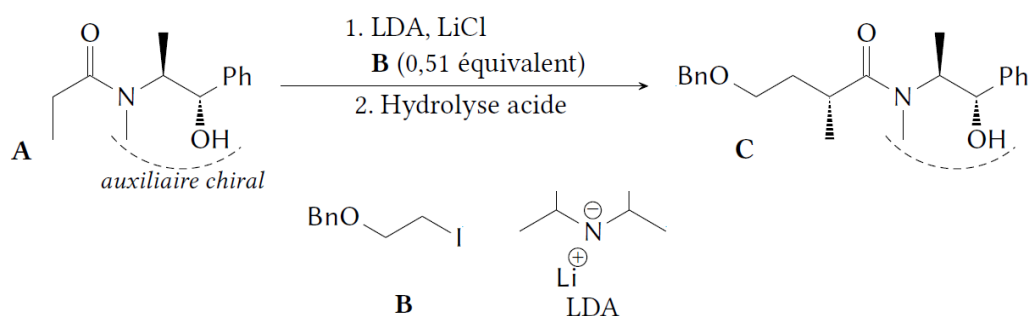
5. Proposer un mécanisme pour l'obtention du composé **9**.

1 : BCPST1 (organomagnésien sur une cétone) ; 2 : BCPST1 (addition électrophile d' H_2O sur une double liaison $\text{C}=\text{C}$) ; 3 : Voir cours (NaH = base forte ; synthèse d'ethoxyde par la méthode de Williamson) ; 4 : BCPST1 ; 5 : Identifier dans **9** les composés **7** et **8**, puis envisager des S_N

Exercice 2 : Retour sur la synthèse de la (+) - Kalkitoxine

Lors de la transformation du composé **F** en produit **G** (Figure 8), un mélange est préparé en amont à partir du composé **E**, de magnésium solide, et de tétrahydrofurane (THF). La synthèse se poursuit ensuite avec l'ajout du complexe de cuivre, puis du composé **F**.

1. Représenter la structure de l'intermédiaire **E'**, obtenu lors de la préparation du mélange magnésium solide, composé **E**, et THF.
2. Justifier l'emploi du tétrahydrofurane (THF) comme solvant de cette transformation, et préciser trois précautions expérimentales qui doivent être prises lors de la préparation de cet intermédiaire **E'**, en justifiant chacune.
3. Proposer une structure pour le produit alternatif **H'**, également obtenu après l'ajout de l'iodure de méthyle (MeI). Déterminer si les deux composés **H** et **H'** peuvent être distingués par chromatographie sur couche mince.



4. Rappeler l'ordre de grandeur du pK_a du couple amine/amidure, et identifier deux sites du composé **A** pouvant réagir avec le diisopropylamidure de lithium (LDA). Proposer, en justifiant, un nombre d'équivalents de LDA à utiliser en vue de l'obtention du produit **C**.
5. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du produit **C** à partir du composé **A**, sans considération stéréochimique et sans tenir compte du chlorure de lithium LiCl.
6. Montrer que la formation du produit **C** est chimiosélective et stéréosélective.

On donne ci-dessous un extrait du mode opératoire présenté par les auteurs, correspondant aux traitements et purifications mis en place après avoir fait réagir les composés **A** et **B** en vue de l'obtention du produit **C** :

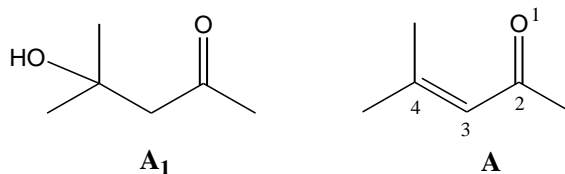
[...] Le mélange est placé sous agitation pendant 15 h à température ambiante. Le milieu est ensuite traité par une solution saturée de chlorure d'ammonium (NH₄⁺, Cl⁻), puis le mélange est extrait par de l'éthanoate d'éthyle (200 mL x 2). Les phases organiques combinées sont lavées par une solution de chlorure d'ammonium, puis par une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite, et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne. On obtient alors 1,39 g de composé **C** (rendement 98 %) sous forme d'une huile incolore.

7. Justifier l'emploi d'un acide faible, comme les ions ammonium, pour l'étape d'hydrolyse.
8. Lister les espèces présentes dans chacune des deux phases lors de l'extraction du mélange par l'éthanoate d'éthyle, et justifier la nécessité d'une purification ultérieure du résidu obtenu après évaporation du solvant.

1 et 2 : BCPST1 (synthèse des organomagnésiens) ; 3 : H' est un diastéréoisomère de H, revoir si deux diastéréoisomères ont des propriétés physico-chimiques différentes ; 4 : voir tableau des acides et bases couramment utilisées en chimie organique, ainsi que l'échelle des pK_a pour identifier les protons de A susceptibles d'être arrachés par LDA ; 5 : voir cours (C-alkylation) ; 6 : revoir ces définitions (BCPST1) ; 7 : que risque-t-on si on utilise un acide fort ? ; 8 : identifier les espèces solubles dans chacune des phases par leurs propriétés physico-chimiques

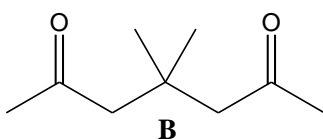
Exercice 3 : Addition de Michael

1. On chauffe à reflux de la propanone en présence d'une base forte, l'éthanolate de sodium, et on obtient après purification le composé **A**₁ qui n'est pas isolé et qui conduit au composé **A** suivant. **A** appartient à la famille des α-énones :

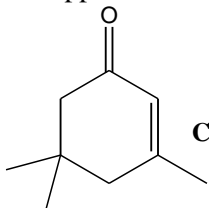


Justifier la formation de **A** en donnant le mécanisme de la réaction. Comment s'appelle cette réaction ?

2. a) A l'aide de formes mésomères judicieusement choisies, montrer que les carbones numérotés 2 et 4 sont deux sites électrophiles de **A**.
 b) Justifier alors (à l'aide du mécanisme), qu'en présence d'éthanolate de sodium, la propanone réagit sur **A** pour donner le produit **B**. Cette addition conjuguée d'un ion énolate sur une α-énone est appelée *addition de Michael*.



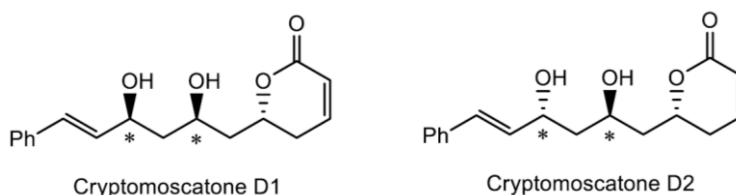
- c) Le composé **B** n'est pas isolé dans les conditions de l'expérience et se transforme en isophorone **C**. Donner le mécanisme de formation de **C** à partir de **B** (toujours en présence d'éthanolate de sodium). La transformation de **A** en isophorone **C** en milieu basique est appelée *annelation de Robinson*.



1 : Voir cours (aldolisation + crotonisation) ; 2a : Montrer qu'il est possible d'écrire des formes mésomères représentatives en faisant apparaître un carbone chargé positivement qui sera donc le site électrophile ; 2b : cela s'apparente à une aldolisation ; 2c : aldolisation cyclique + crotonisation

Exercice n°4 : Synthèse des cryptomoscatones D1 et D2

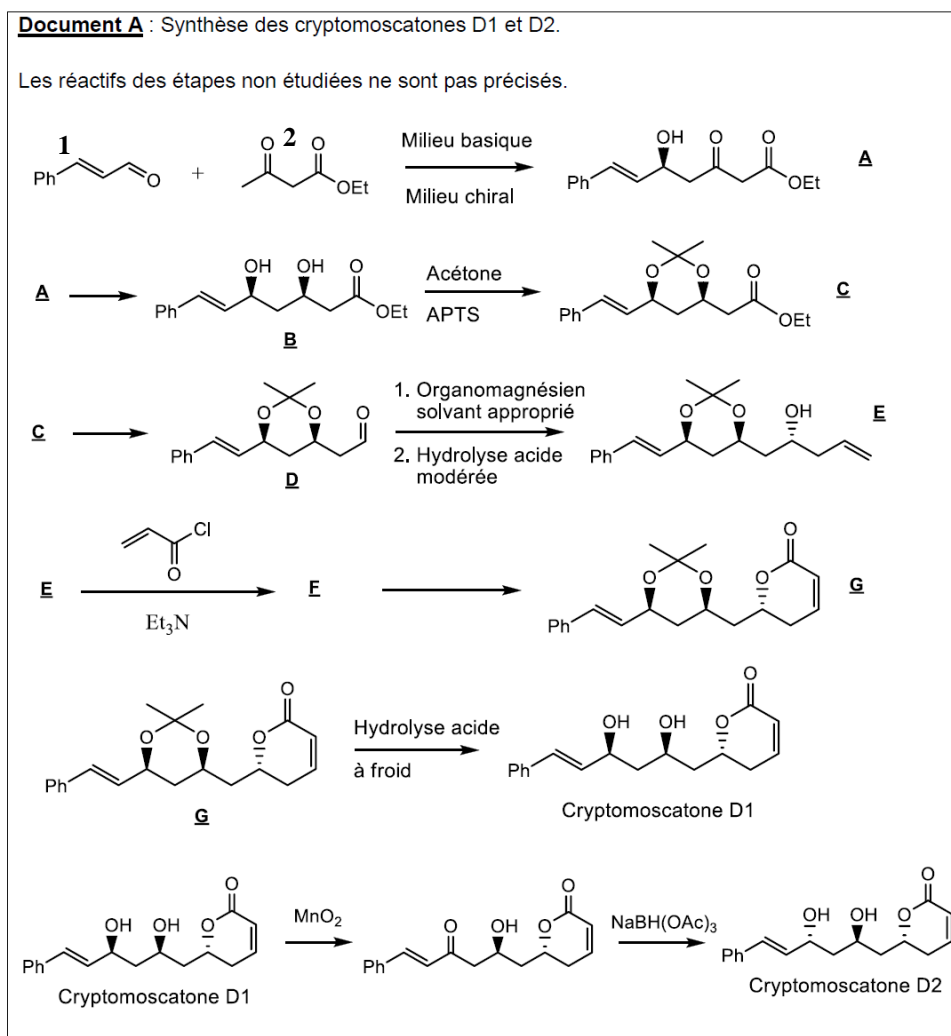
Les cryptomoscatones D1 et D2 ont été isolées de l'écorce du tronc d'un arbre appelé *Cryptocarya moschata*. Ces molécules, représentées sur la **figure A**, présentent des propriétés anti-cancéreuses.



Pour l'écriture des mécanismes une notation simplifiée des molécules peut être utilisée à condition d'être précisée par le candidat. Une attention particulière sera accordée aux doublets non liants.

- Déterminer, en justifiant, les descripteurs stéréochimiques des atomes de carbones asymétriques repérés par des * dans les structures des cryptomoscatones D1 et D2 (**figure A**). Quelle relation de stéréochimie lie ces deux composés ?
- Proposer des composés organiques permettant de synthétiser les deux réactifs de départ : **1** par une aldolisation suivie d'une crotonisation, et **2** par une condensation de Claisen.
- Identifier le type de réaction conduisant au composé **A**. Proposer un mécanisme réactionnel pour sa formation sans chercher à expliquer la stéréochimie. Qualifier le type de sélectivité de cette étape.
- Donner la structure de l'organomagnésien permettant de transformer **D** en **E**. Préciser les caractéristiques que doit avoir le solvant de la réaction en expliquant les raisons.

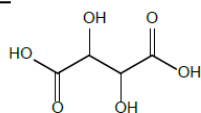
5. Donner la structure de **F**, ainsi que le mécanisme de la réaction permettant d'expliquer le rôle de la triéthylamine (Et_3N).
6. Quelle(s) réaction(s) parasite(s) pourrai(en)t se produire lors d'hydrolyse du composé **G** justifiant ainsi de travailler à froid ?
7. Analyser l'ensemble de la séquence réactionnelle afin d'expliquer l'intérêt de l'étape transformant le composé **B** en **C**.
8. Analyser la séquence réactionnelle permettant de transformer la cryptomoscatone D1 en cryptomoscatone D2 en :
 - qualifiant le type de transformation se produisant dans chaque étape et la propriété chimique des réactifs utilisés,
 - expliquant le type de sélectivité que doivent présenter les réactions réalisées.



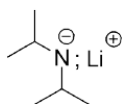
1 : BCPST1 ; 2 : Voir cours ; 3 : Identifier l'ion énolate formé à partir du composé 2 qui donnera A ensuite, le faire réagir sur 1 ; énantiosélective, expliquer pourquoi ; 4 : BCPST1 ; 5 : BCPST1 (synthèse d'un ester à partir d'un chlorure d'acyle et d'un alcool) ; 6 : voir cours (hydrolyse acide de l'ester possible) ; 7 : Protection du diol par acétalisation ; 8 : BCPST1 (oxydation des alcools et réduction par un hydrure d'un dérivé carbonyle), régiosélective puis diastéréosélective

Exercice 5 : Retour sur la synthèse d'un germicide**Données :**Formules chimiques

Acide tartrique



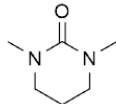
LDA



diisopropylamidure de lithium

-

DMPU



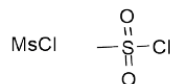
N,N'-diméthylpropylène urée

THF



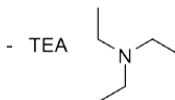
tétrahydrofurane

-



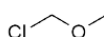
chlorure de mésyle

-



triéthylamine

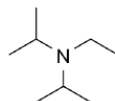
MOMCl



chlorométhoxyméthane

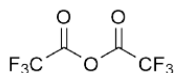
-

DIEA

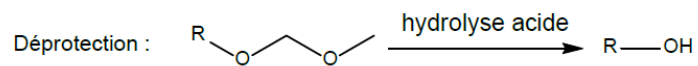
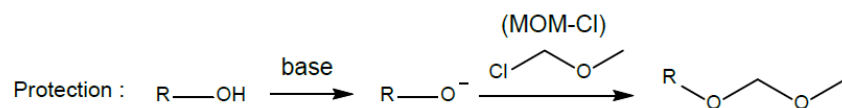
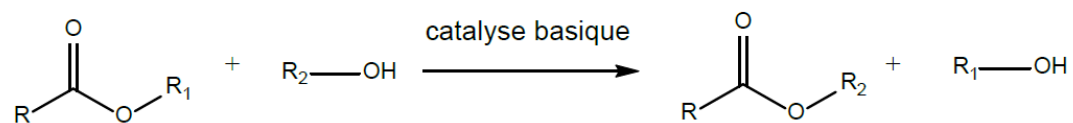


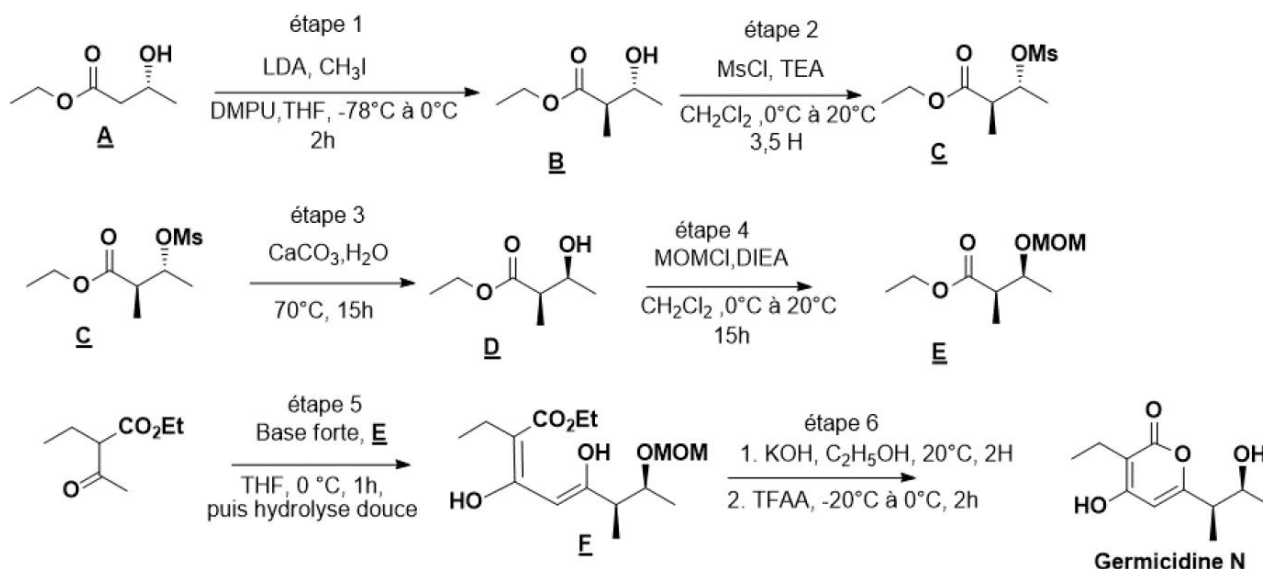
N,N-diisopropyléthylamine

TFAA



anhydride trifluoroacétique

Banque de réactionsProtection des alcools par le MOM (chlorométhoxyméthane)Réaction de transestérification

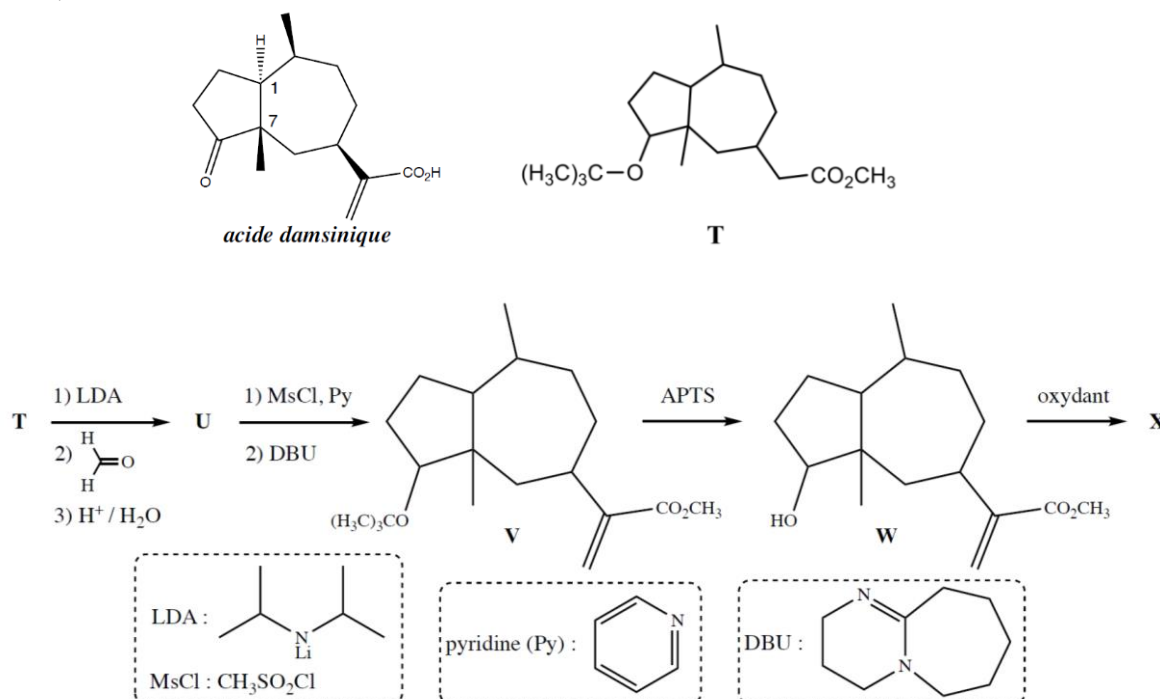
Synthèse :

1. Sachant que la DMPU et le THF sont des solvants lors de la synthèse, identifier le rôle du LDA dans l'étape 1. Donner le mécanisme de l'étape 1 sans chercher à justifier la stéréochimie.
2. Expliquer la formation du composé F.
3. La première partie de l'étape 6 est une réaction de transestérification (voir données). Sachant que cette transformation se fait selon un mécanisme d'addition suivie d'une élimination, proposer un mécanisme réactionnel pour cette transformation.
4. Identifier une étape de protection d'un groupe caractéristique dans cette synthèse en expliquant son intérêt (c'est-à-dire pourquoi sa présence est nécessaire).

1 : formation d'un ion énolate et synthèse d'un étheroxyde par la méthode de Williamson ; 2 : s'apparente à une aldolisation croisée, forme énol majoritaire ici par conjugaison ; 3 : la première étape est le passage à l'ion énolate par action de la potasse KOH ; 4 : Voir Données et rechercher les réactions parasites que l'on aurait pu observer sans protection du groupe

Exercice 6 : Synthèse de l'acide damsinique

L'acide damsinique, dont la structure est donnée ci-contre, peut être obtenu à partir de la séquence ci-dessous à partir de l'intermédiaire T :



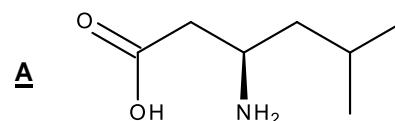
Indication : DBU = base

1. Proposer une structure pour le composé **U**, en précisant le rôle de chaque réactif.
2. Donner la structure de la molécule **U'** obtenue après le traitement du composé **U** par le chlorure de mésyle MsCl , en indiquant le rôle joué par la pyridine.
3. Proposer un mécanisme justifiant la formation sélective de l'hydroxyester **W** à partir de l'ester **V** sous catalyse acide. Indiquer en quoi cette formation est sélective. *Il est précisé qu'il se forme également de l'isobutène au cours de cette étape.*
4. Donner la structure de la molécule **X** résultant de l'oxydation de l'hydroxyester **W**, puis proposer des conditions opératoires pour obtenir l'acide damsinique à partir du précurseur **X**.

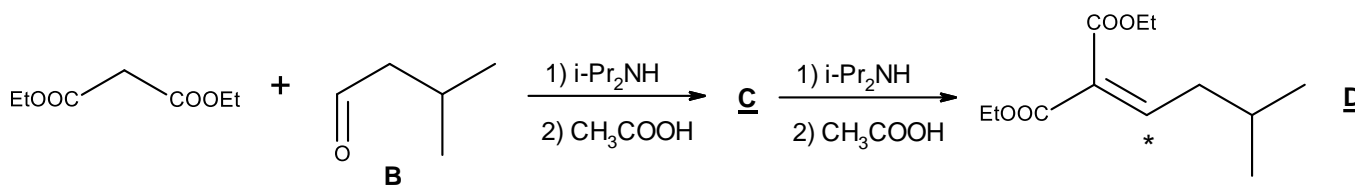
1 : s'apparente à une aldolisation croisée avec action de l'énolate issu de **T** sur le méthanal ; 2 : activation nucléophile du groupe hydroxyle par passage à l'ester sulfonique (**U'**) puis β -élimination pour obtenir **V** ; 3 : la première étape est l'activation acide de l'étheroxyde ; 4 : voir chaîne d'oxydation des alcools et hydrolyse (acide ou basique) des esters

Exercice n°7 : La prégabaline

La prégabaline **A** est un médicament utilisé comme antiépileptique. Seul le stéréoisomère représenté ci-contre possède les propriétés souhaitées.

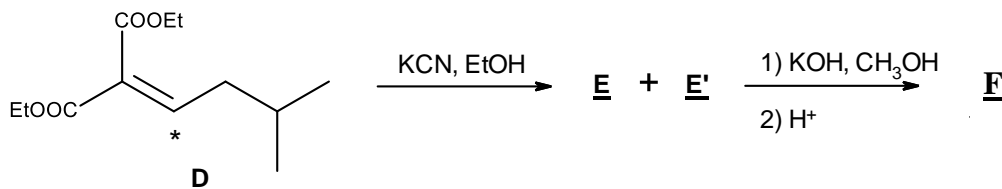


Une première synthèse de ce composé a été proposée à partir d'un composé **B** :



1. Proposer un mécanisme pour la formation du composé **C** dont on précisera la structure.
2. Proposer un mécanisme pour le passage de **C** à **D**.

On étudie ensuite la séquence suivante :



La liaison entre C et CN, dans le composé **F**, est ondulée pour indiquer que les deux stéréoisomères peuvent être obtenus.

3. Le carbone noté * du composé **D** est électrophile. Justifier en dessinant des formes mésomères.
4. Préciser le mécanisme du passage de **D** à **E** et **E'**, qui sont deux énantiomères, sachant qu'un équilibre céto-énolique intervient.
5. Expliquer l'opération réalisée lors du passage de **E** et **E'** à **F**. Une suite de réactions non étudiées ici permet enfin d'obtenir la prégabaline **A** racémique.

1 : s'apparente à une aldolisation croisée avec l'ion énolate issu du diester réagissant sur **B** ; 2 : s'apparente à une crotonisation ; 3 : montrer qu'une forme mésomère fait apparaître un carbone portant une charge positive sur **D** ; 4 : faire réagir l'ion cyanure sur le carbone électrophile identifié à la question précédente ; 5 : saponification suivie d'hydrolyse des ions carboxylate