

TD Chimie n°1 : Activation de l'aptitude nucléofuge

Données de spectroscopie RMN ^1H :

Gamme de déplacements chimiques de quelques atomes d'hydrogène caractéristiques

Atomes d'hydrogène	-CH=O	Ar-H	-CH=C	-O-CH-	-O-CO-CH-	-CH-C=C-	-CH-C
δ (ppm)	9,5-10,0	6,0-8,0	4,5-7,0	3,5-4,5	2,5-3,5	1,5-2,5	0,7-1,6

Données de spectroscopie infrarouge :

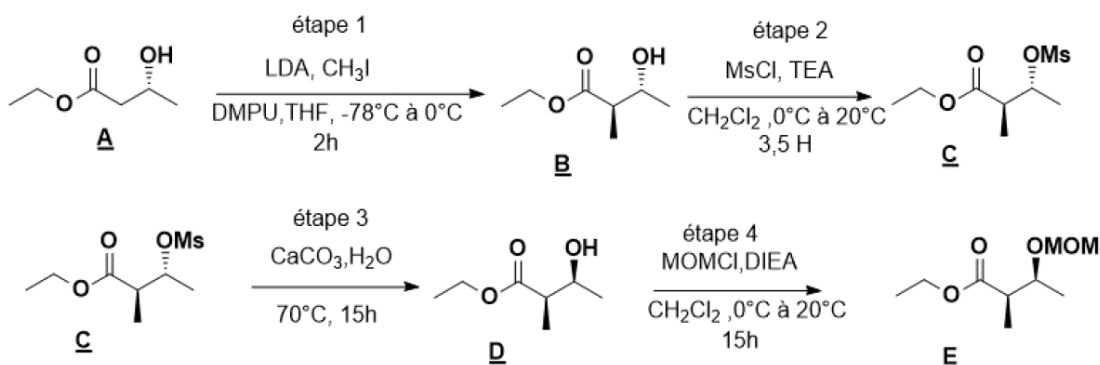
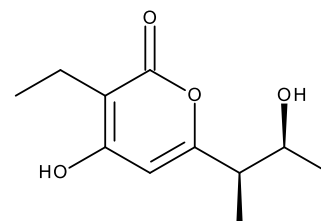
Gamme de nombres d'onde de quelques liaisons caractéristiques

Liaison	O-H (alcool)	O-H (acide carbox.)	C-H (H alkyle)	C=O (ester)	C=O (dérivé carbonylé)
σ (cm^{-1})	3200-3700	2500-3200	2800-3000	1700-1750	1650-1730

Liaison	C=O (acide carbox.)	O-H (acide carbox.)	C-H (CH_2 et CH_3)
σ (cm^{-1})	1680-1710	2500-3200	1350-1470

Exercice 1 : Synthèse partielle de la Germicidine N

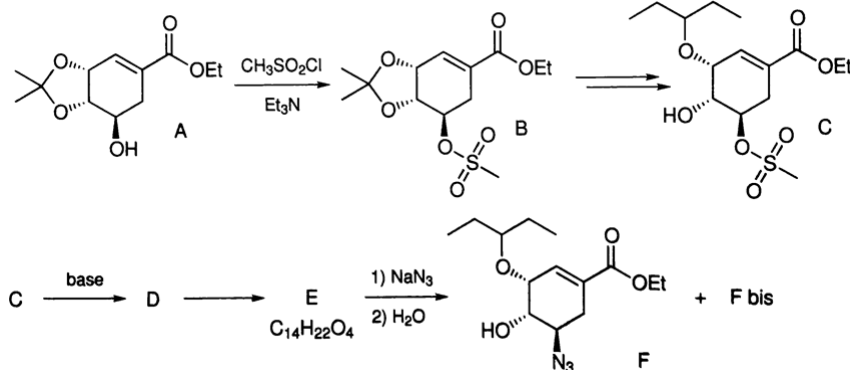
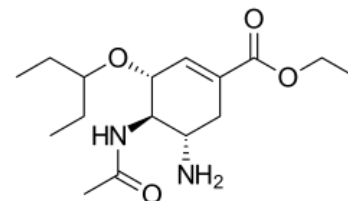
On s'intéresse aux premières étapes de la synthèse d'un germicidine. Les germicidines sont un groupe de produits naturels issus des espèces de Streptomyces qui agissent comme inhibiteur autorégulateur de la germination des spores. Les germicidines présentent une utilisation potentielle en tant que produits pharmaceutiques en qualité d'antibiotique ou antifongique. On s'intéresse aux premières étapes de la synthèse de la germicidine N dont la structure est donnée ci-contre :



- (BCPST1) Donner le stéréodescripteur de l'atome de carbone stéréogénique (ou asymétrique) du composé **A**.
- (BCPST1) **a.** Identifier la nature de l'étape **1** (addition, substitution, élimination, oxydation ou réduction). **b.** Qualifier la sélectivité de cette étape. **c.** Dans cette étape, identifier le substrat, le (ou les) réactif(s), le (ou les) solvant(s), l'acide ou la base utilisé.
- Quel est le rôle de l'étape **2** ? Comment se nomme la fonction chimique formée ?
- a.** (BCPST1) (**) Dans l'étape **3**, le carbonate de calcium est qualifié de « donneur d'ions hydroxyde ». Donner la réaction entre les ions carbonate et l'eau permettant de justifier ce terme. **b.** (BCPST1) Pourquoi n'a-t-on pas utilisé pour cette étape comme agent la soude ? Donner le mécanisme de la réaction modélisant la transformation que l'on souhaite éviter. Donner le mécanisme de l'étape **3**.

Exercice 2 : Synthèse partielle d'un antiviral

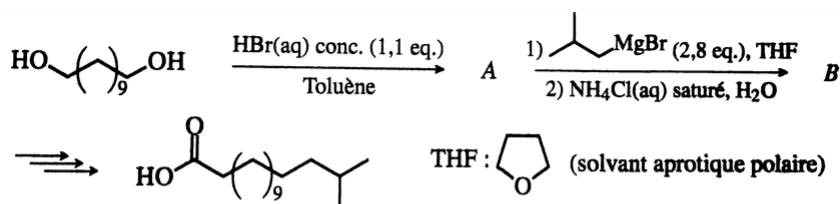
L'oséltamivir, dont la structure est donnée ci-contre, est un médicament antiviral, délivré oralement, utilisé pour le traitement, la prévention des gripes A et B. Il est distribué sous la marque Tamiflu. La synthèse industrielle de l'oséltamivir met en jeu une séquence réactionnelle permettant de transformer le composé bicyclique A en azoture F :



1. Le mésylate **B** est obtenu par réaction de l'alcool **A** avec le chlorure de mésyle ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) en présence de triéthylamine (Et_3N). Quel est l'intérêt de cette étape ? Justifier votre réponse.
2. Le composé **C** est traité en milieu basique pour donner l'anion alcoolate **D**. Celui-ci évolue spontanément en son produit bicyclique **E** de formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère. **a.** Représenter l'intermédiaire **D**. Proposer une base qui permettrait de former sélectivement l'intermédiaire **D** à partir du composé **C** en justifiant.
3. (***) (BCPST1) Donner la structure de **E** ainsi que le mécanisme menant à sa formation.
4. (***) **E** est ensuite traité par l'azoture de sodium, NaN_3 , pour donner le produit majoritaire **F** accompagné d'un isomère **F bis**. **a.** (BCPST1) Donner les formes mésomères limites de résonance de l'ion azoture. Quelle est la structure la plus contributive à la forme réelle ? Justifier. **b.** (BCPST1) (***) Représenter l'isomère **F bis**.

Exercice 3 : Synthèse de l'acide isopalmitique

L'acide isopalmitique, ou acide 14-méthylpentadécanoïque, est un acide gras saturé ramifié à 16 atomes de carbone présent dans le lait de vache et produits laitiers tels que le beurre. On en propose la synthèse suivante :



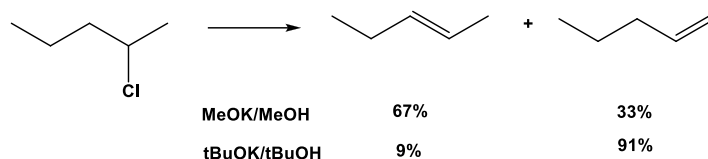
Données spectroscopiques du composé **B** :

- IR (cm^{-1}) : 3454, 2927, 2855, 1466.
- RMN ^1H (ppm) : 0,86 (6H, d), 1,15 (2H, m), 1,26 – 1,35 (18H, m), 1,50 (1H, m), 1,56 (2H, m), 3,58 (2H, t).

1. Donner la structure du composé **A** ainsi que le mécanisme menant à sa formation sachant qu'une seule des fonctions alcool a réagi.
2. (BCPST1) Donner les conditions opératoires permettant la formation du bromure d'isobutylmagnésium à partir du 1-bromo-2-méthylpropane et les précautions expérimentales à prendre.
3. (BCPST1) Donner la formule du composé **B** sachant qu'il s'agit d'une réaction de substitution. Justifier le choix de faire réagir au moins 2,0 équivalents d'organomagnésien. Justifier le choix de l'acide pour réaliser l'étape d'hydrolyse lors de la transformation de **A** en **B**. Donner le mécanisme de cette étape permettant d'obtenir **B** à partir de **A**.
4. (BCPST1) Attribuer en justifiant les bandes observées en IR pour le composé **B**. Les bandes IR inférieures à 1400 cm^{-1} ne sont pas indiquées dans les données spectroscopiques du composé **B**. Attribuer trois des signaux en RMN ^1H de votre choix en justifiant.
5. (***) Proposer la séquence la plus courte possible avec les réactifs de votre choix, permettant d'obtenir l'acide isopalmitique à partir du composé **B**.

Exercice 4 : β -élimination sur les halogénoalcanes

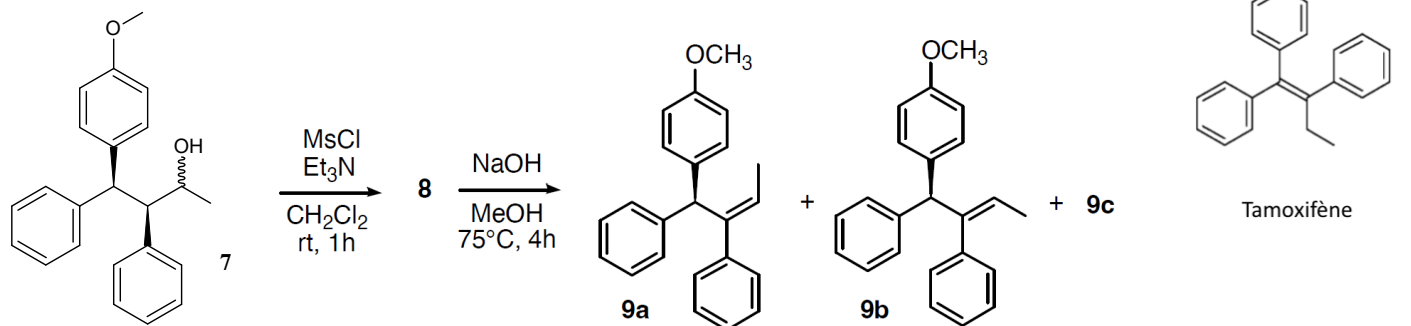
1. Interpréter le résultat expérimental suivant :



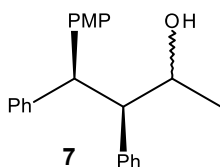
2. (**) Le (3*S*,4*S*)-3-bromo-4-méthylhexane est traité par la potasse éthanolique (solution d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol), à chaud. On obtient majoritairement **G** et minoritairement **H**. Donner les structures de **G** et **H**. Préciser le mécanisme menant à leur formation.

Exercice 5 : Etapes de la synthèse du tamoxifène

Le tamoxifène est un médicament anti-œstrogène (modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes) prescrit par voie orale dans le traitement et la prévention des récides du cancer du sein hormonosensible. On s'intéresse à certaines étapes de la synthèse de ce médicament. Pour cela on part de l'intermédiaire **7** dont la structure est donnée ci-dessous :



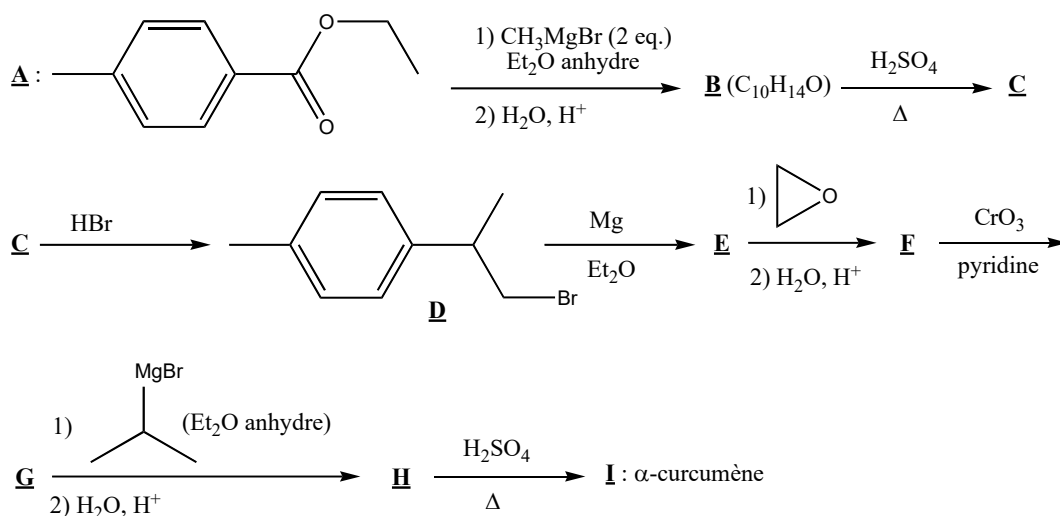
Le composé **7** sera simplifié par :



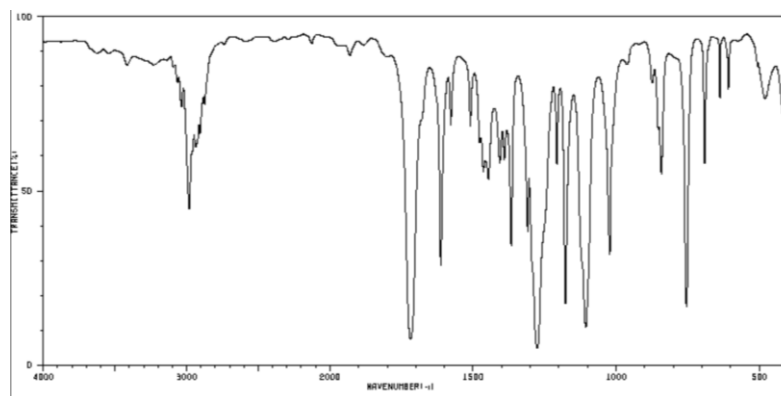
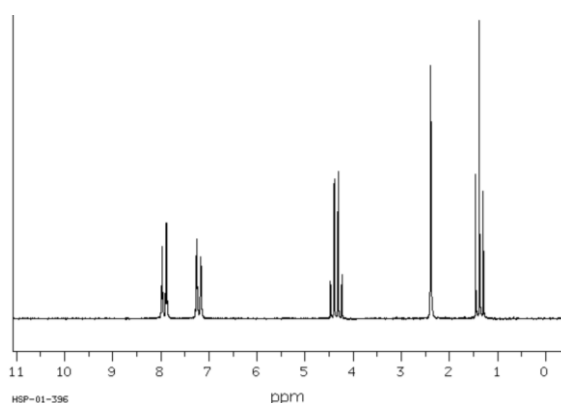
1. Donner la structure du composé **8**.
2. Nommer le type de transformation permettant d'obtenir **9** à partir de **8**.
3. (**) Représenter les stéréoisomères de configuration de **8** qui ont respectivement conduit à la formation des composés **9a** et **9b**. Justifier à l'aide d'un mécanisme. L'analyse chromatographique indique la formation d'un troisième dérivé éthylénique **9c** lors de la transformation **8** $\rightarrow$ **9**. Représenter sa structure. Identifier le dérivé éthylénique obtenu, *a priori*, majoritairement.

Exercice 6 : Synthèse de l' α -curcumène

On s'intéresse aux premières étapes de la synthèse d'un terpène, l' α -curcumène, présent dans certaines plantes aromatiques du bassin méditerranéen, est proposée à partir du composé **A** ci-dessous :



1. (BCPST1) On donne ci-dessous les spectres RMN ^1H et IR soit du composé **A**, soit du composé **D**. Identifier, en justifiant, de quel composé il s'agit pour chacun de ces spectres.



- (BCPST1) (**) Donner la structure du composé **B**. Préciser le mécanisme de l'étape **A** $\rightarrow$ **B**.
- Donner la structure du composé **C**. Préciser le mécanisme de l'étape **B** $\rightarrow$ **C**.
- (BCPST1) Quel autre composé aurait-on dû obtenir à la place de **D** ?
- (BCPST1) (**) Donner la structure de **E** et **F**.
- (BCPST1) Donner la structure du composé **G**.
- (BCPST1) Donner la structure du composé **H**. On précisera le mécanisme de l'étape **G** $\rightarrow$ **H**.
- Donner la structure du composé **I**. Justifier.

Proposer un mécanisme pour expliquer le résultat suivant :

