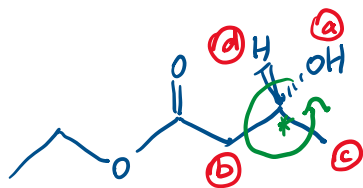


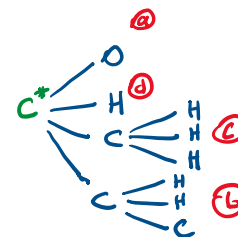
TD Chimie n°1 : Activation de l'aptitude nucléofuge - correction

Exercice 1 : Synthèse partielle de la Germicidine N

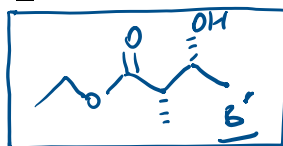
1.



Justification :

Rotation dans le sens anti-horaire, **d** devant $\Rightarrow$ stéréodescripteur **R**

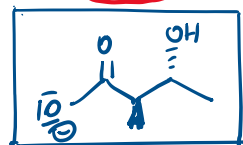
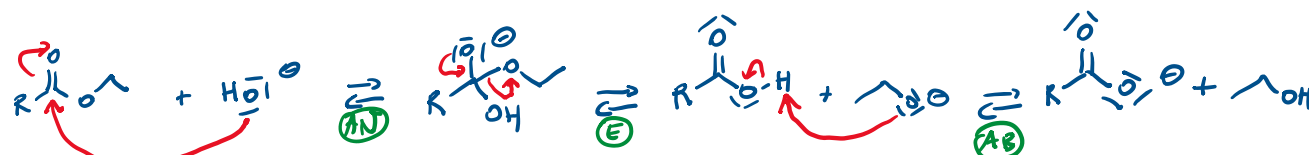
2. a. étape 1 = substitution

b. Le composé **B'** (ci-dessous) n'est pas obtenu. **B'** et **B** sont deux diastéréoisomère. L'étape 1 est diastéréosélectivec. substrat : **A** réactif : LDA, CH₃I

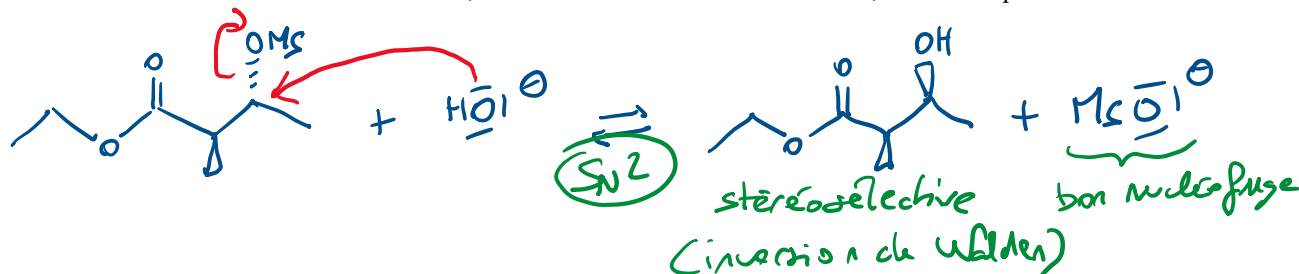
solvant : DMPU, THF

base utilisée : LDA

3. L'étape 2 permet l'activation de l'aptitude nucléofuge du groupe hydroxyle. La fonction chimique formée est un ester sulfonique.

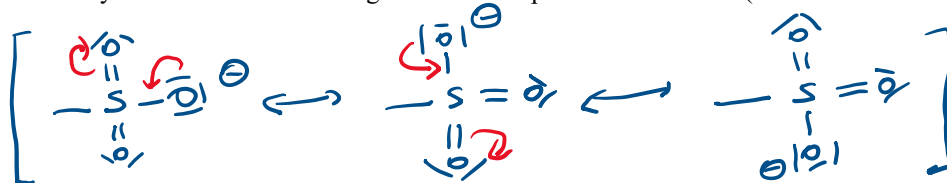
4. a. Réaction acide-base entre l'ion carbonate et l'eau : $\text{CO}_3^{2-}(\text{aq}) + \text{H}_2\text{O}(\ell) = \text{HCO}_3^-(\text{aq}) + \text{HO}^-(\text{aq})$ b. En présence de soude, on aurait réalisé l'**hydrolyse basique (saponification) de la fonction ester**.Mécanisme de l'hydrolyse basique de la fonction ester :

: composé obtenu

Mécanisme de l'étape 3 :**Mécanisme limite S_N2** : substrat secondaire, carbocation insuffisamment stabilisé, bon nucléophile

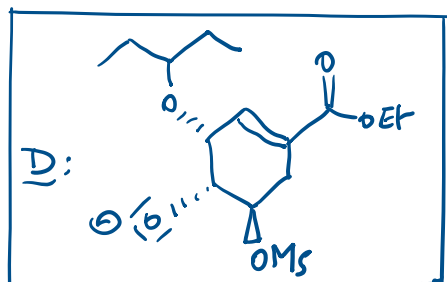
Exercice 2 : Synthèse partielle d'un antiviral

1. Cette étape permet l'activation de l'aptitude nucléofuge du groupe hydroxyle. La fonction chimique formée est un ester sulfonique. L'ion mésylate est un très nucléofuge car stabilisé par effet mésomère (donc est donc une base faible) :



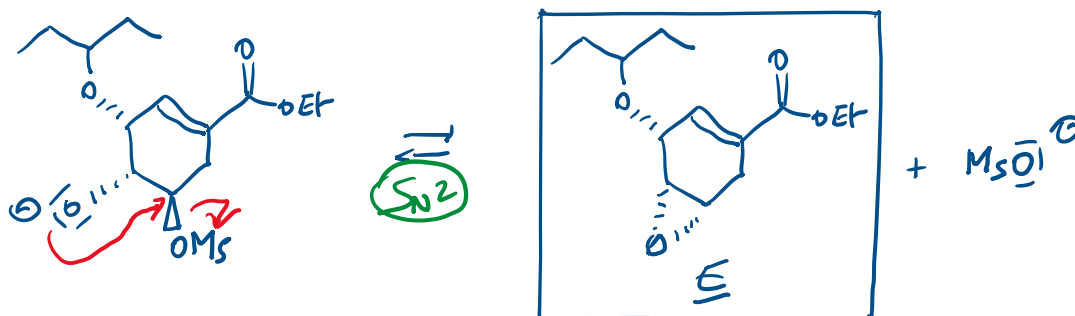
Remarque : la triéthylamine (Et_3N) est une base faible qui permet d'éviter la formation d'acide chlorhydrique gazeux toxique, lors de la formation de composé B.

2. a.

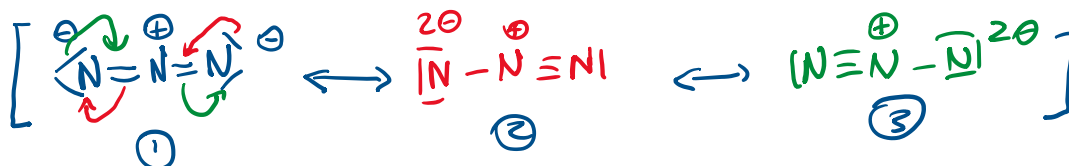


b. Pour passer de l'alcool à l'alcoolate, il est nécessaire d'utiliser une base suffisamment forte non nucléophile pour éviter toute réaction avec l'ester sulfonique (on risquerait une substitution nucléophile) et avec l'ester : LDA ou NaH par exemple.

3. **Substitution nucléophile. Mécanisme limite S_N2** : substrat secondaire, carbocation insuffisamment stabilisé, bon nucléophile

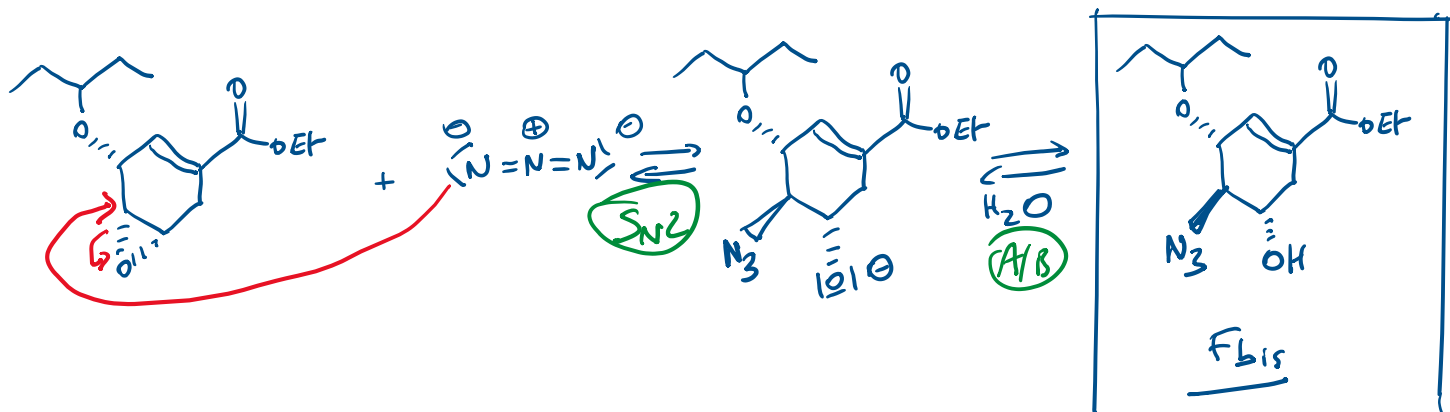


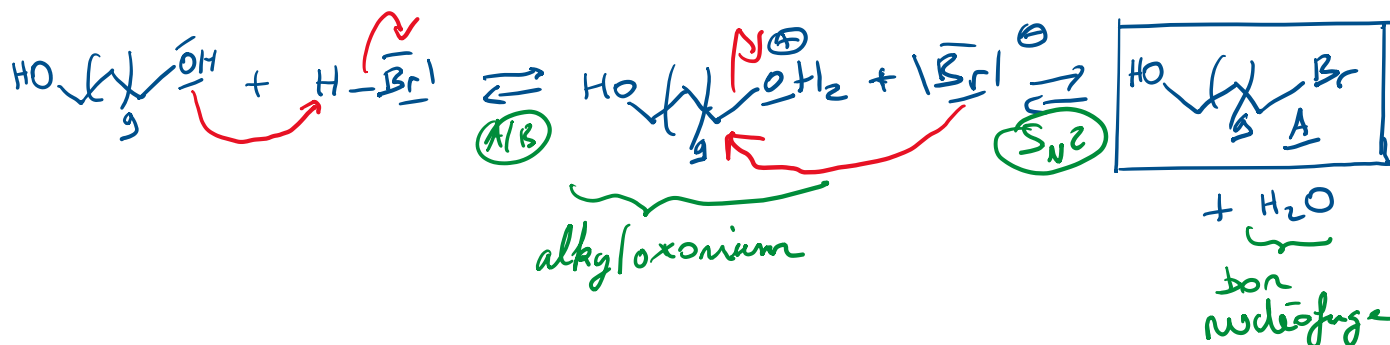
4. a.



La formule de plus haut poids statistique est la 1, car dans les deux autres, un des atomes d'azote présente deux charges formelles négatives.

b. **F bis** est obtenu par attaque de l'ion azoture sur l'autre carbone électrophile du cycle à 3 selon un mécanisme limite S_N2



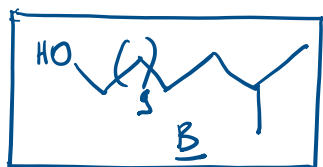
Exercice 3 : Synthèse de l'acide isopalmitique**1. Conversion d'un alcool en halogénoalcane par action d'une solution concentrée d'halogénure d'hydrogène**Mécanisme limite S_N2 (substrat primaire)**2. Equation de la réaction de formation de du bromure d'isobutylmagnésium à partir du 1-bromo-2-méthylpropane :**L'organomagnésien est une **base forte**, un **nucléophile fort**, et un **acide de Lewis****Choix du solvant :**

- Aprotique (anhydre) et non électrophile pour ne pas réagir avec l'organomagnésien
- Base de Lewis pour stabiliser l'organomagnésien (et ainsi combler les lacunes électroniques du magnésium)

Précautions expérimentales :

- Eviter toute trace d'eau qui détruirait l'organomagnésien très basique : solvant anhydre, garde à chlorure de calcium (ou courant de gaz de diazote ou d'argon), verrerie et magnésium secs
- Addition goutte-à-goutte du dérivé halogéné à l'aide d'une ampoule de coulée isobare pour éviter le couplage de Würtz
- Eviter les réactions parasites avec le dioxygène ou le dioxyde de carbone de l'air en travaillant sous atmosphère inerte (diazote ou argon)
- Prévoir un bain eau-glace afin de pouvoir refroidir le mélange réactionnel en cas d'emballement, la réaction étant fortement exothermique

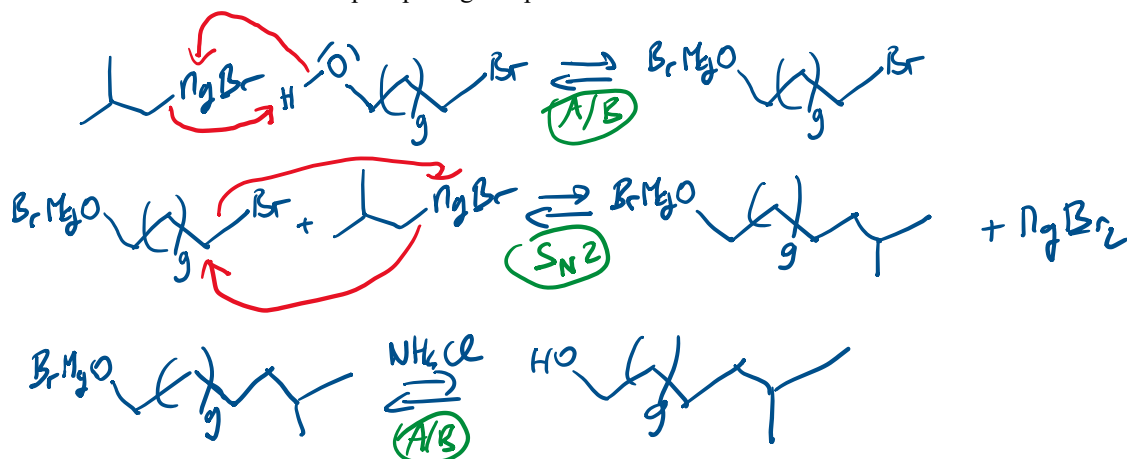
3.



Il est nécessaire de faire réagir au moins 2,0 équivalents d'organomagnésien sur le composé A, car avant d'agir en tant que nucléophile, l'organomagnésien, qui est une base très forte, va réagir avec la fonction alcool pour donner un alcoolate.

Travailler, lors de l'étape d'hydrolyse, avec un acide faible comme l'ion ammonium, et non un acide fort, permet d'éviter une réaction de β -élimination sur la fonction alcool qui formerait une double liaison carbone-carbone (mécanisme limite E2)

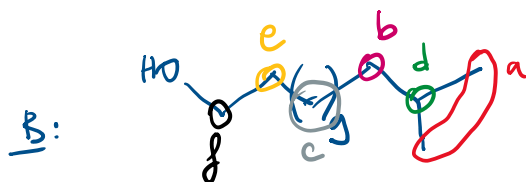
Mécanisme menant de A à B après passage au préalable à l'alcoolate :



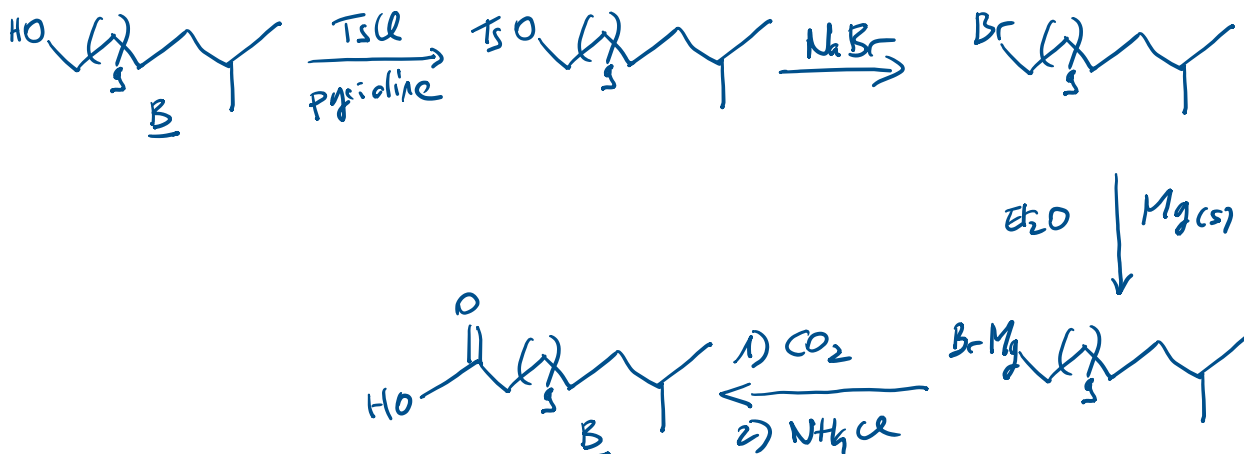
4. **Bandes IR :** 3454 cm^{-1} : vibrations de la liaison O-H (alcool)
 2927 cm^{-1} ; 2855 cm^{-1} ; 1466 cm^{-1} : vibrations de la liaison C-H

Signaux RMN :

Déplacement chimique δ (ppm)	Données de spectroscopie RMN 1H	Intégration	Multiplicité	Interprétation
$\delta_a = 0,86$	$-CH - C$ $\delta = 0,7 - 1,6\text{ ppm}$	6H	d	6 protons H_a équivalents couplés au proton H_d
$\delta_d = 1,50$	$-CH - C$ $\delta = 0,7 - 1,6\text{ ppm}$	1H	m	1 proton H_d couplé aux 6 protons H_a et aux deux protons H_b
$\delta_f = 3,58$	$-CH - O$ $\delta = 3,5 - 4,5\text{ ppm}$	2H	t	2 protons H_f équivalents couplés aux deux protons H_e

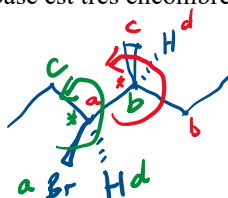


5. **Proposition de séquence réactionnelle :**



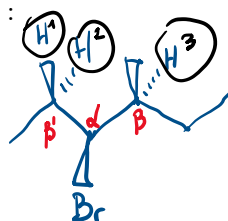
Exercice 4 : β -élimination sur les halogénoalcanes

- Le 2-chloropentane subit une **β -élimination** en présence d'une base forte (**mécanisme E2**). Si la base utilisée est MeO^- , alors le produit majoritaire obtenu obéit à la règle de Zaïtsev : l'alcène obtenu est le plus stable soit, le plus substitué et de stéréodescripteur E. Par contre, si la base forte utilisée est tBuO^- , alors l'alcène le moins stable est obtenu très majoritairement. Cela s'explique car dans ce cas la base est très encombrée et attaque alors le H en β situé sur le carbone le moins encombré.
- (3S,4S)-3-bromo-4-méthylhexane :

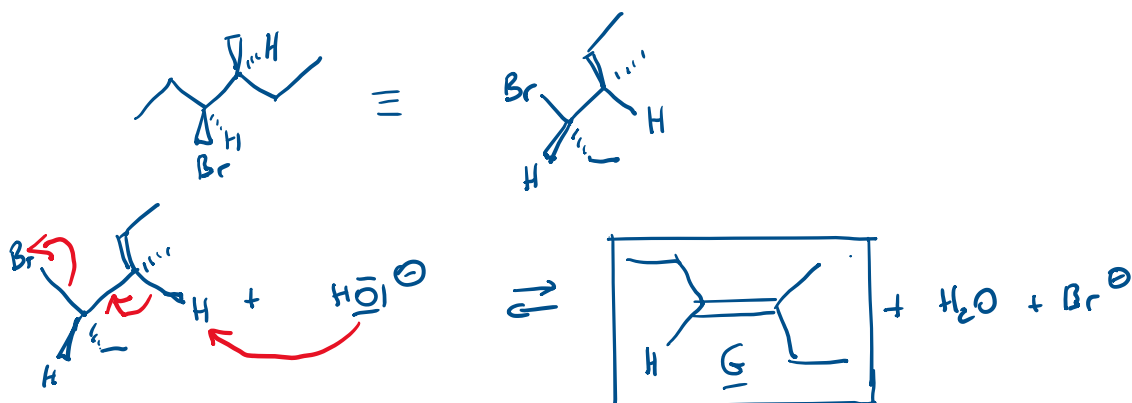


Traité par une solution d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol à chaud, ce composé subit une **β -élimination**, selon un **mécanisme E2** (substrat secondaire, base forte). Cette réaction est régiosélective, stéréosélective et stéréospécifique.

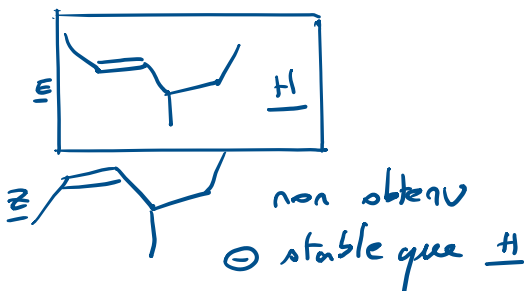
3 H en position β sont susceptibles d'être engagés :



H^3 mènera à l'alcène **majoritaire G** le plus stable car le plus substitué (**règle de Zaitsev**), la base HO^- étant peu encombrée. Selon le mécanisme E_2 , les liaisons $C_\alpha - Br$ et $C_\beta - H^3$ doivent être situées en ANTI dans le même plan (antipériplanaires) :



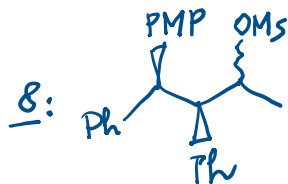
De la même manière, en arrachant H^2 , on obtient :



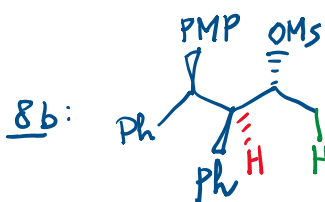
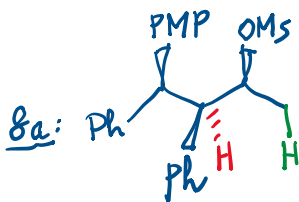
Et en arrachant H^1 :

Exercice 5 : Etapes de la synthèse du tamoxifène

- Structure du composé **8** (activation de l'aptitude nucléofuge du groupe hydroxyle : obtention d'un ester sulfonique) :

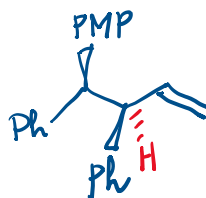


- 9** est obtenu à partir de **8** par β -élimination



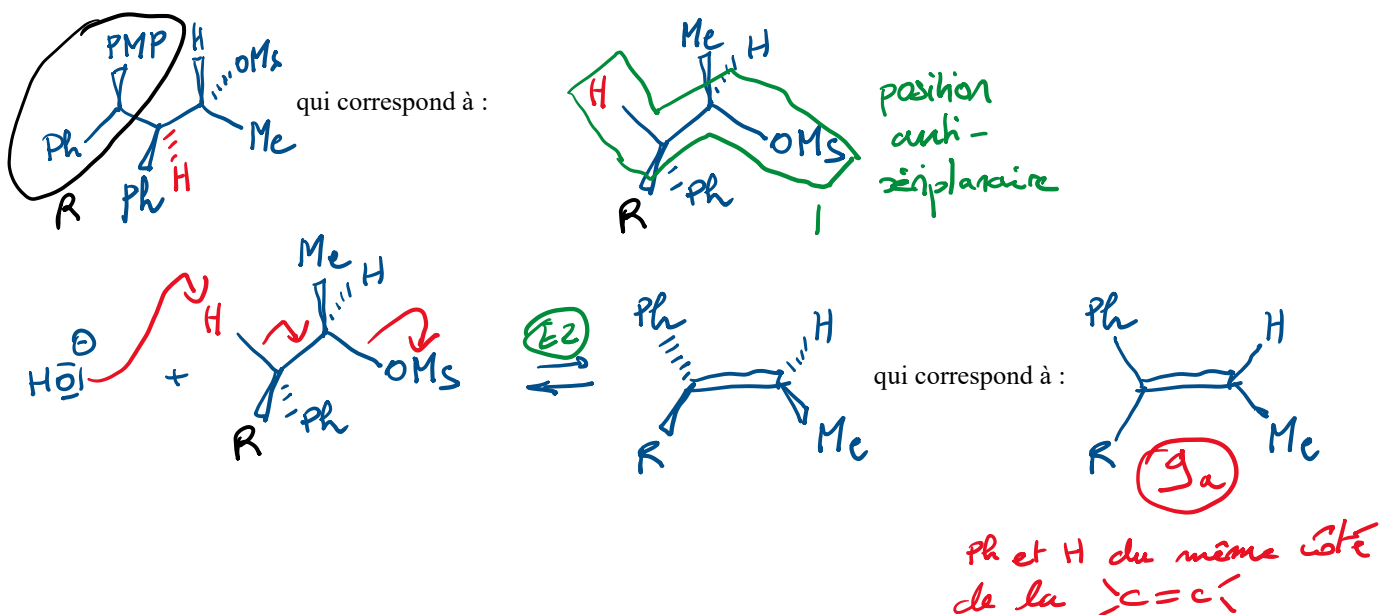
Les dérivés éthyléniques, conjugués et les plus substitués, **9a** et **9b**, seront obtenus par β -élimination en impliquant **H**

En réalisant une β -élimination impliquant **H**, on obtient le dérivé éthylénique minoritaire **9c** :

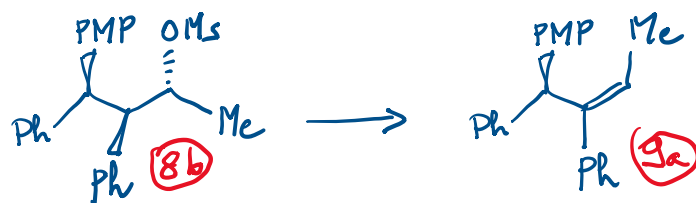


Selon la règle de Zaitsev, le **dérivé éthylénique majoritaire** obtenu est le plus stable : ici le dérivé conjugué de configuration E, c'est-à-dire le **9b**.

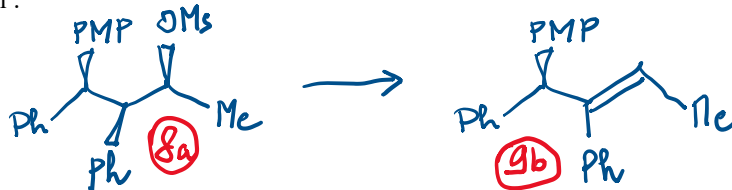
Mécanisme : exemple en partant du composé **8b** et en réalisant une β -élimination impliquant **H**



Bilan :



De la même façon :



Exercice 6 : Synthèse de l' α -curcumène

1. Spectre IR

On reconnaît la bande caractéristique des vibrations de la liaison $C=O$ (σ (ester) = $1700-1750\text{ cm}^{-1}$). Seul le composé **A** possède une telle liaison. Le spectre IR est donc celui du composé **A**.

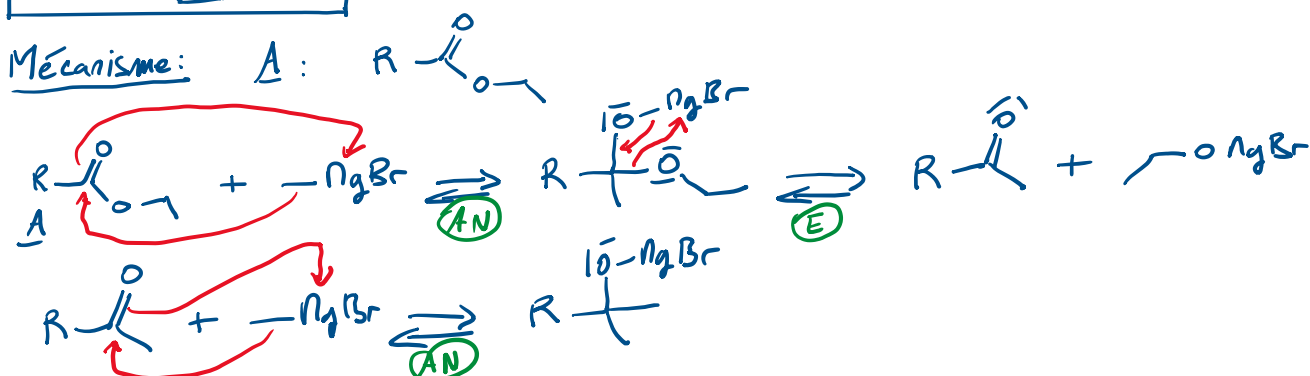
Spectre RMN 1H

Outre les protons du cycle, apparaissant entre 6,0 et 8,0 ppm, le composé **A** possède trois groupes de protons équivalents ($3H,s // 2H,q // 3H,d$) tandis que le composé **B** possède quatre groupes de protons équivalents ($3H,s // 3H,d // 1H,tq \text{ ou } qt // 2H,d$). Le spectre RMN 1H donné est donc celui du composé **A**.

2. Addition nucléophile d'un organomagnésien sur un ester

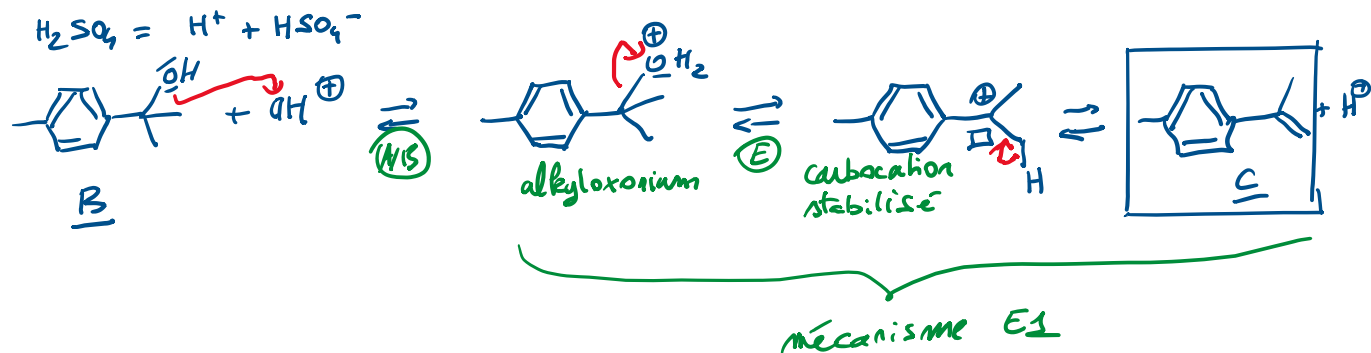


Mécanisme :





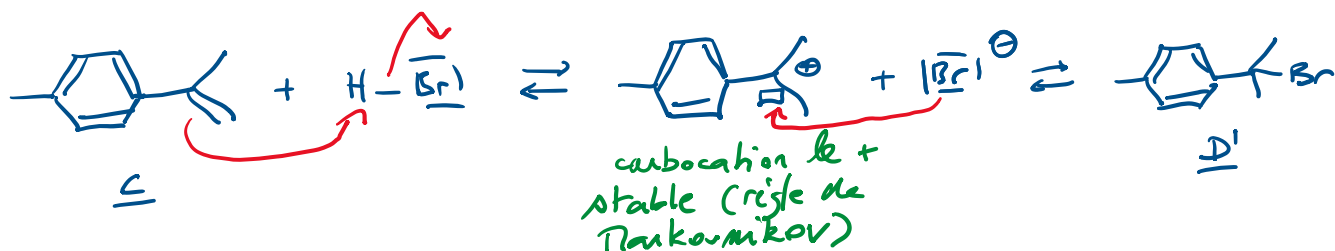
3. Deshydratation acido-catalysée d'un alcool – β -élimination – mécanisme E1 (substrat tertiaire – carbocation stabilisé)



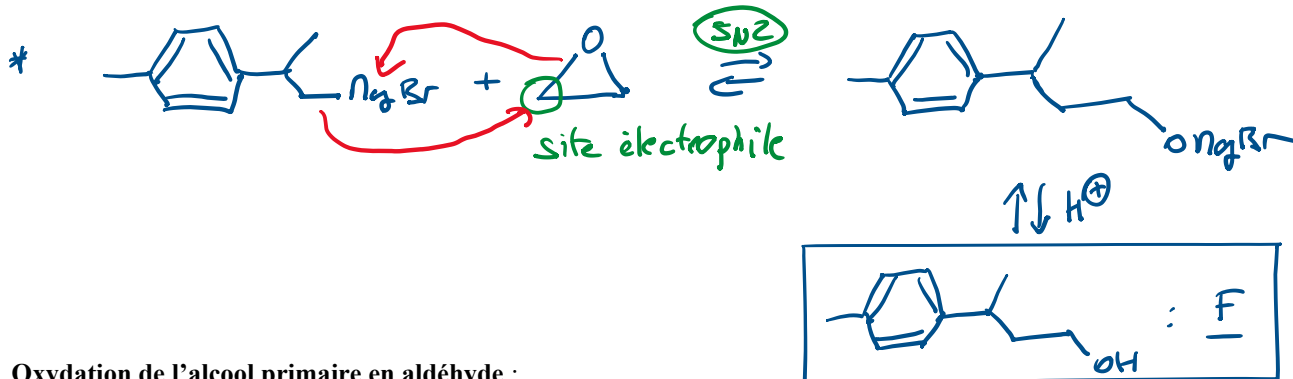
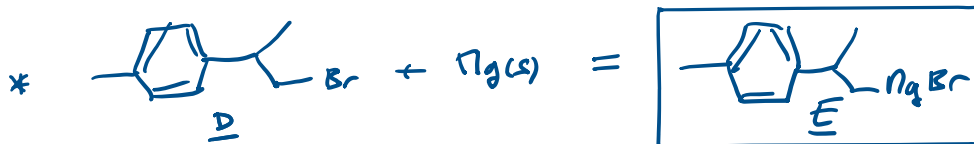
4. Addition électrophile sur une double liaison carbone-carbone : conversion d'un dérivé éthylénique en halogénoalcane



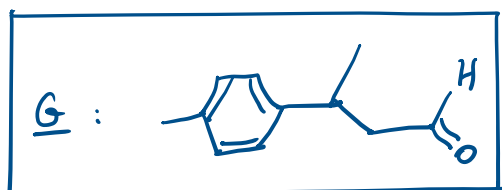
Mécanisme (non demandé):



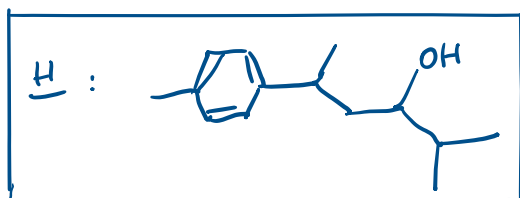
5.



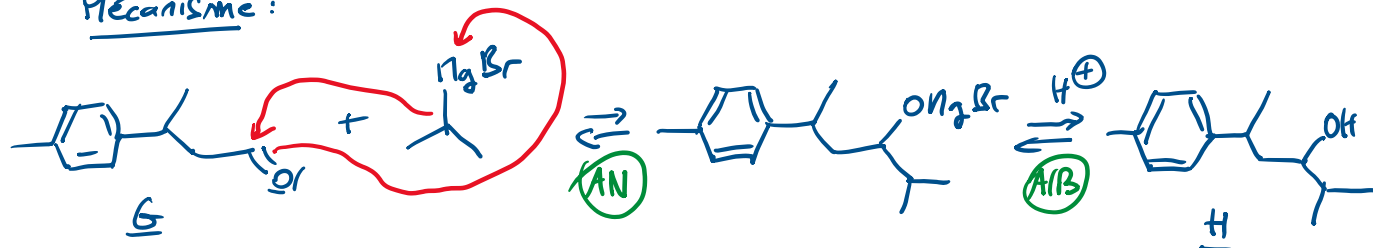
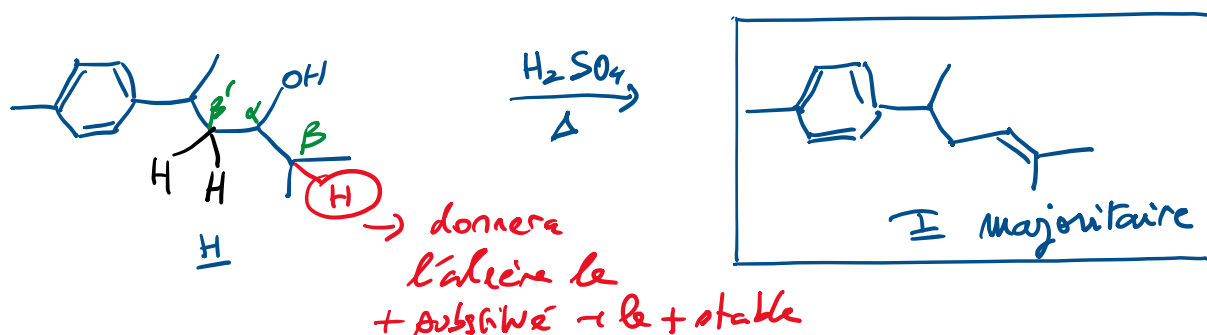
6. Oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde :



7. Addition nucléophile d'un organomagnésien sur un aldéhyde



Mécanisme :

8. Déshydratation acido-catalysée d'un alcool – β -élimination – mécanisme plutôt E1 (substrat secondaire) – règle de Zaitsev (obtention du dérivé éthylénique le plus stable)

Proposer un mécanisme pour expliquer le résultat suivant :

