

TD Chimie n°2 : Activation du caractère électrophile

Données RMN ^1H – Gamme de déplacements chimiques de quelques atomes d'hydrogène caractéristiques

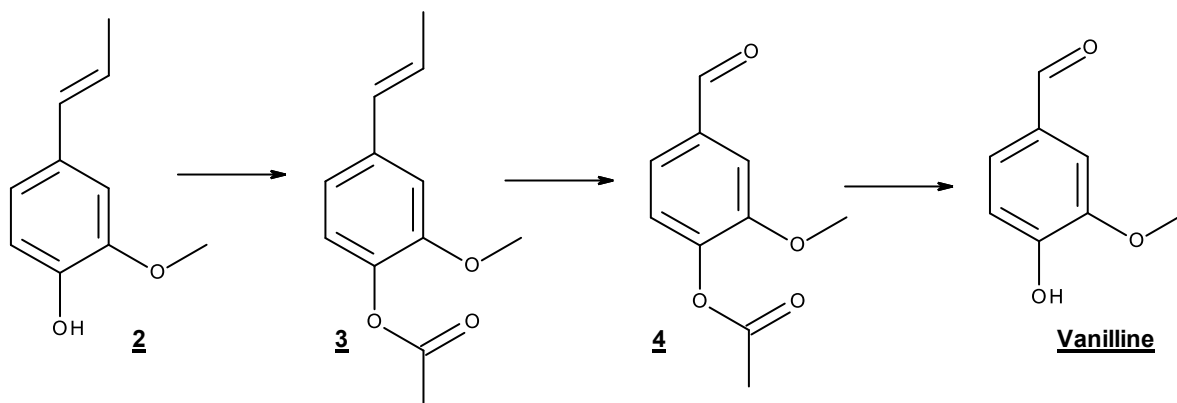
Environnement de l'atome d'hydrogène	Déplacement chimique (ppm)
$\text{CH}_3\text{-C}$	0,8 - 1,0
-CH-C	1,2 - 1,7
-CH-C=C	2,1 - 2,5
-CH-C=O	2,1 - 2,5
-CH-O	3,5 - 4,0
-HC=C-	4,5 - 6,0
-HC=O	9,5 - 10,0

Données IR – Gamme de fréquences de vibration de quelques liaisons caractéristiques :

Liaison caractéristique	Nombre d'onde (cm^{-1})
O-H libre (élongation)	3600
O-H lié (élongation)	3500-3300 (large)
O-H lié acide carboxylique (élongation)	3300-2500 (large)
C-H alcyne (élongation)	3100
C-H alcène (élongation)	3500
C-H alcane (élongation)	2950
C-H aldéhyde (élongation)	2830
C=O acide carboxylique (élongation)	1760
C=O ester (élongation)	1750
C=O aldéhyde (élongation)	1740-1720
C=O cétone (élongation)	1715
C=O amide (élongation)	1650
C=C alcène (élongation)	1600
C=C aromatique (élongation)	1600-1400
C-O (élongation)	1300-1000

Exercice 1 : Synthèse de la vanilline

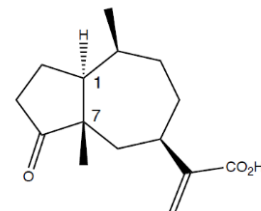
La vanilline est l'arôme naturel le plus caractéristique de la vanille. La vanilline de synthèse peut être produite en plusieurs étapes à partir de l'eugénol **1**, extrait du clou de girofle, boutons floraux du giroflier. L'eugénol est ensuite transformé en isoeugénol **2**, puis en acétate d'isoeugénol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



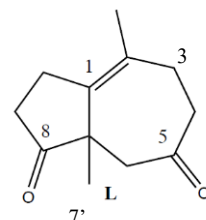
- (BCPST1 et 2) Proposer deux voies différentes permettant le passage de **2** à **3**. Donner les mécanismes associés.
- (BCPST1 et 2) Proposer différentes conditions expérimentales permettant le passage de **4** à la vanilline **5** ? Donner les mécanismes associés.
- Quel a été l'intérêt du passage de **2** à **3** pour cette synthèse ?

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

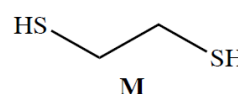
Les *ambrosia hispida* sont des plantes essentiellement tropicales, considérées comme invasives et comme mauvaises herbes. Ces plantes contiennent notamment des sesquiterpène comme l'acide damsinique (structure donnée ci-contre) ayant des propriétés anti-tumorales.



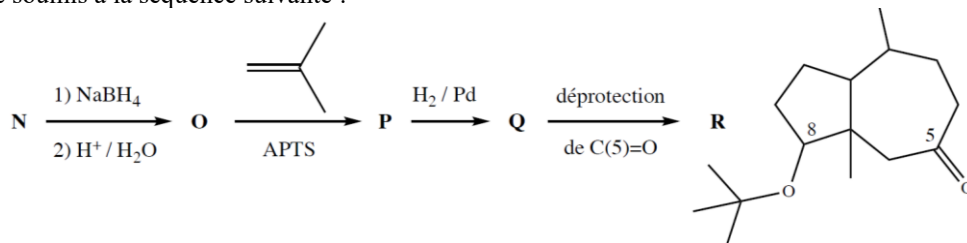
- (BCSPT1) Donner le stéréodescripteur de l'atome de carbone stéréogénique noté 1 de l'acide damsinique représentée ci-dessus.
- (BCSPT1) Hormis les bandes caractéristiques des liaisons C-C et C-H, quelles sont les autres bandes attendues en spectroscopie infra-rouge pour l'acide damsinique ?
- (BCSPT1) En vue de synthétiser l'acide damsinique, on part de la dione **L**. Préciser l'intégration, les multiplicités et la gamme de déplacement chimique attendues en spectroscopie RMN ^1H pour les protons portés par les carbones 3 et 7'. On présentera les résultats sous forme de tableau.



- (**) La dione **L** est traitée avec l'éthane-1,2-dithiol **M**, afin d'obtenir le produit protégé noté **N** avec un bon rendement et une bonne sélectivité. En admettant qu'un thiol se comporte comme un alcool, proposer une structure pour le produit **N** qui a pour formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{OS}_2$. 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**. Pour l'écriture du mécanisme, on pourra utiliser la notation simplifiée RCOR' pour la molécule **L**.



- N** est ensuite soumis à la séquence suivante :

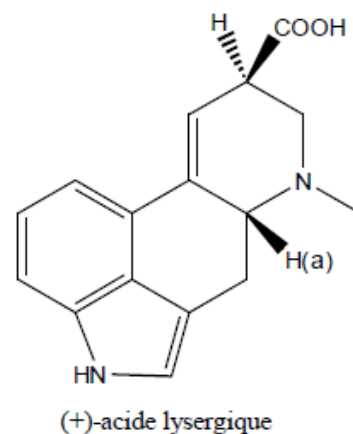
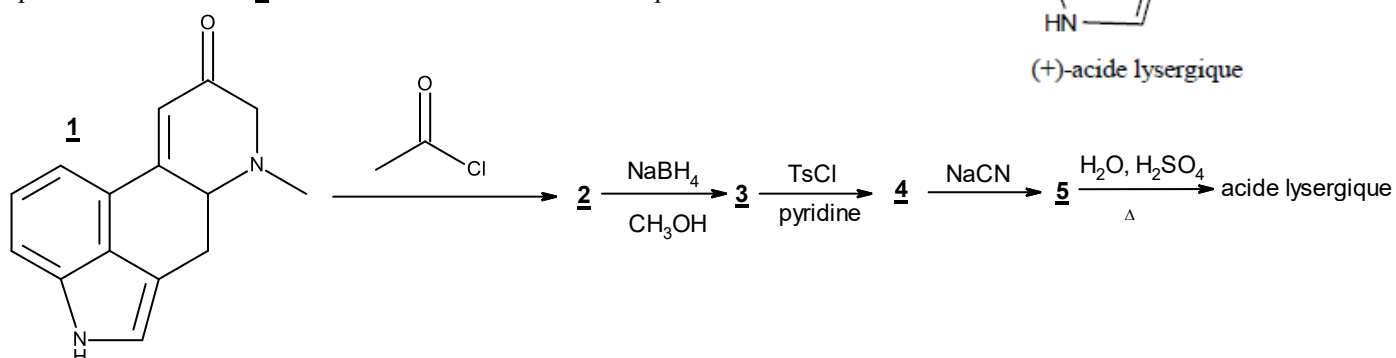


- (BCSPT1) Donner la structure de **O**. Indiquer le type de transformation effectuée.
- (BCSPT1) Indiquer la structure du carbocation majoritaire formé lorsque le méthylpropène est mis en présence de l'APTS.
- (**) Donner alors la structure de **P** ainsi que le mécanisme menant à sa formation.
- L'ajout de dihydrogène en présence de palladium permet de réduire un alcène en alcane. Donner alors la structure de **Q**.

Exercice 3 : Synthèse de l'acide lysergique

On s'intéresse à la synthèse de l'acide lysergique, aussi appelé acide D-lysergique, qui peut être extrait de l'ergot de seigle. L'acide lysergique est un précurseur d'alcaloïdes très répandus, utilisés comme médicaments. Il est aussi possible de le synthétiser en laboratoire.

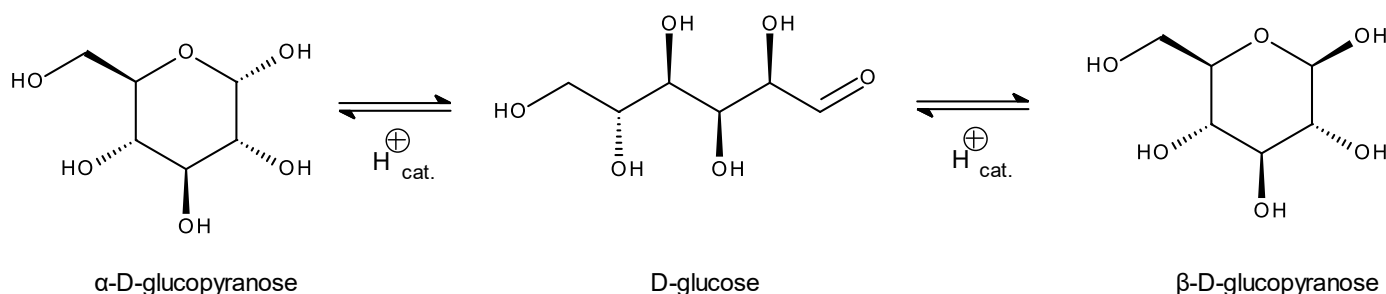
- (BCSPT1) Le (+)-acide lysergique pur est-il optiquement actif ? La molécule d'(+)-acide lysergique a-t-elle un pouvoir rotatoire ? Que signifie le (+) apposé devant le nom de la molécule ?
- On se propose de synthétiser l'acide lysergique (sans considération stéréochimique) à partir d'une molécule **1** suivant l'enchaînement réactionnel précisé ci-dessous :



- (BCSPTI) Donner la structure du composé **2** et préciser le mécanisme associé à l'étape **1** $\rightarrow$ **2**. On pourra noter la molécule **1** RNHR' pour l'écriture du mécanisme.
- (BCPSTI) 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** $\rightarrow$ **4** ?
- (BCPSTI) 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 ?

Exercice 4 : Anomères du glucose

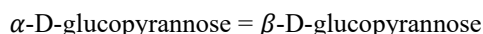
En solution aqueuse, le glucose existe très majoritairement sous deux formes hémiacétaliques cycliques, appelées α et β -D-glucopyranose.



- Préciser le mécanisme de la formation des hémiacétals sous catalyse acide à partir de la forme ouverte du glucose. On ne tiendra pas de la stéréochimie de la molécule de glucose pour écrire le mécanisme.
- Représenter en perspective les formes α et β les plus stables du D-glucopyranose. Comparer les stabilités des formes α et β .

Les pouvoirs rotatoires spécifiques des deux stéréoisomères dans l'eau à 25 °C et à la longueur d'onde $\lambda = 589 \text{ nm}$ sont respectivement $[\alpha]_{\alpha} = 112^{\circ} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{-1}$ pour le α -D-glucopyranose et $[\alpha]_{\beta} = 18,7^{\circ} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{-1}$ 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 $10,5^{\circ}$.

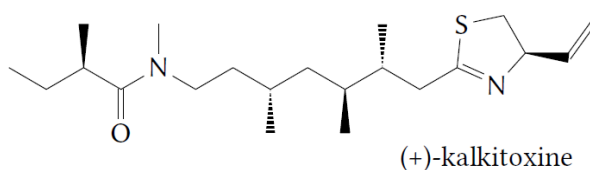
- (***) Déterminer la valeur de la constante thermodynamique d'équilibre associée à la réaction d'équation



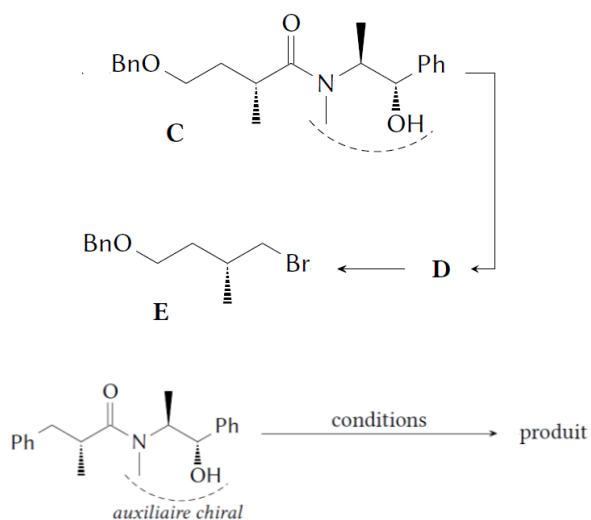
On pourra négliger la quantité de D-glucose présente sous forme ouverte.

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 :



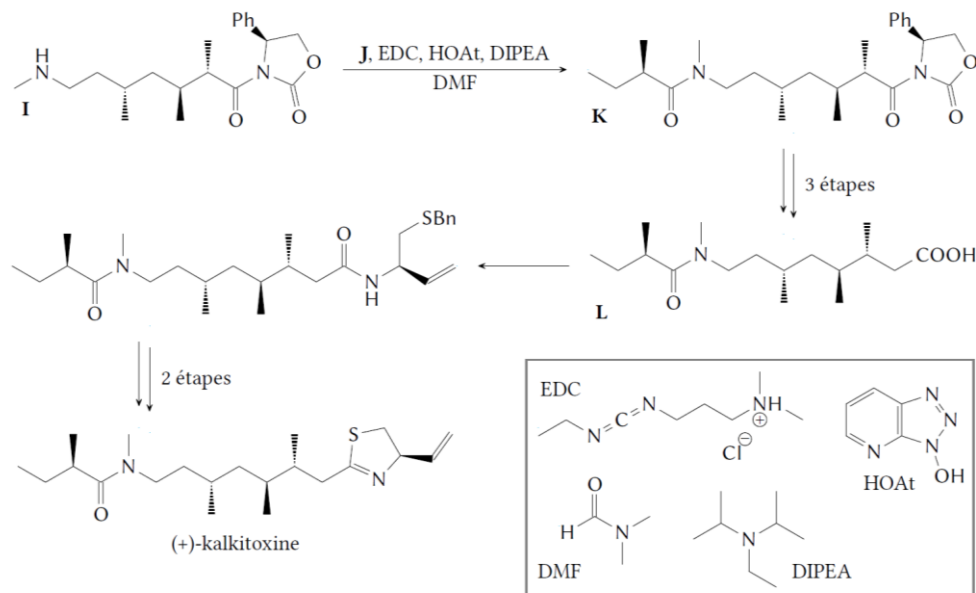
- Au vu de la structure de la (+)-kalkitoxine, dénombrer les stéréoisomères que l'on pourrait potentiellement obtenir au cours de sa synthèse, si aucune précaution de stéréosélectivité n'était employée.
- Etude de l'étape de clivage d'un amide.**
À partir des données fournies et en justifiant le raisonnement, 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		48 h	94 %
b	ZrOCl ₂ (5 équivalents) solvant : mélange eau-dioxane reflux		48 h	92 %
c	 solvant : THF, 0 °C		6 h	84 %
d	 solvant : THF, 0 °C		1 h	90 %
e	1. LiAlH(OEt) ₃ solvant : mélange hexane-THF 2. Hydrolyse acide (acide trifluoroacétique, HCl 1 mol · L ⁻¹)		1 h	76 %
f	1. BuLi solvant : éther diéthylique 2. Traitement acide		15 min	89 %

3. Etude des dernières étapes de la synthèse

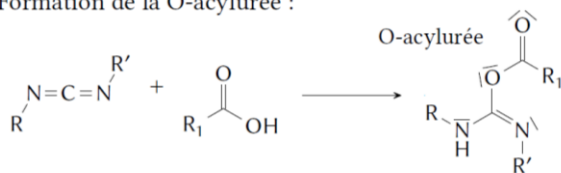
On représente ci-dessous les dernières étapes de la synthèse de la (+)-kalkitoxine. Pour les réaliser, on utilise ici des conditions douces permettant de coupler un acide carboxylique et une amine : le composé **I** est couplé au réactif **J** de sorte à obtenir le produit **K** en présence d'un agent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



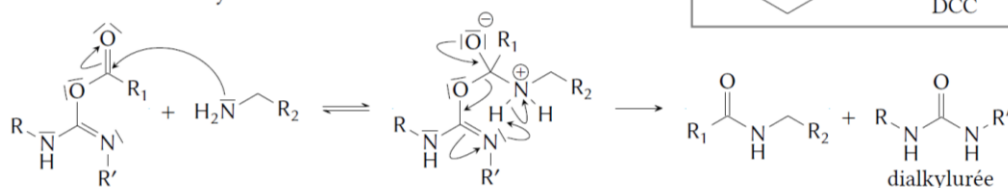
- Représenter le réactif **J** qui doit réagir avec le composé **I** afin d'obtenir le produit **K**, et donner son nom en nomenclature systématique, en justifiant l'attribution d'éventuel(s) stéréodescripteur(s).
- Proposer une autre méthode de synthèse du produit **K** à partir du composé **I**, puis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

- Formation de la O-acylurée :



- Devenir de la O-acylurée : mécanisme



- Justifier en quoi le passage par l'intermédiaire O-acylurée constitue une activation de fonction.
- 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.

Proposer un mécanisme pour la transformation suivante :

