

TD Chimie n°3 : Activation du caractère nucléophile

Données de spectroscopie RMN ^1H :

Gamme de déplacements chimiques de quelques atomes d'hydrogène caractéristiques

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

Données de spectroscopie infrarouge :

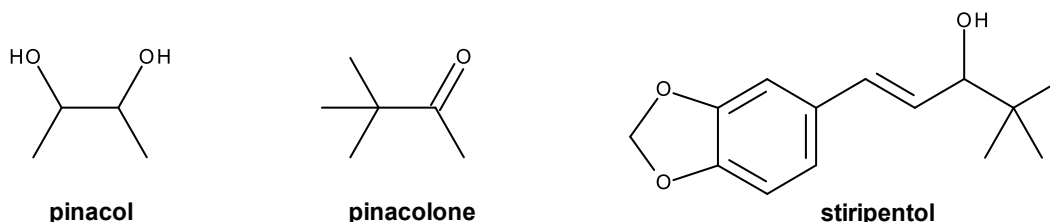
Gamme de nombres d'onde de quelques liaisons caractéristiques

Liaison	O-H(alcool)	C _{trigonal} -H	C _{tétraédrique} -H	C=C(non conjuguée)	C=C(conjuguée)
σ (cm ⁻¹)	3 300 - 3 600	3 000 - 3 100	2 800 - 3 000	1 640 - 1 680	1 600 - 1 650

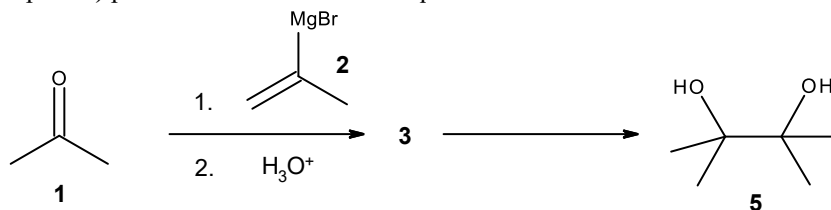
Liaison	C=O(ester)	C=O(carbonyle)	C=O(carbonyle conjugué)
σ (cm ⁻¹)	1 700 - 1 750	1 700 - 1 730	1 660 - 1 700

Exercice 1 : Autour du pinacol

Le pinacol est un précurseur de la pinacolone très utilisée pour synthétiser des fongicides, herbicides ou encore des médicaments comme le stiripentol, un médicament qui traite l'épilepsie.

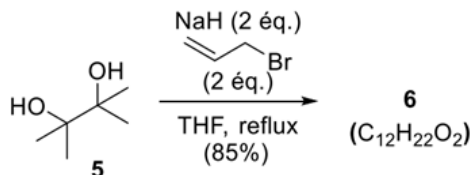


La molécule de pinacol (composé **5**) peut être obtenue selon la séquence suivante :



- (BCPSTI) Indiquer la structure du composé **3** et donner le mécanisme de son obtention.
- (BCPSTI) 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.

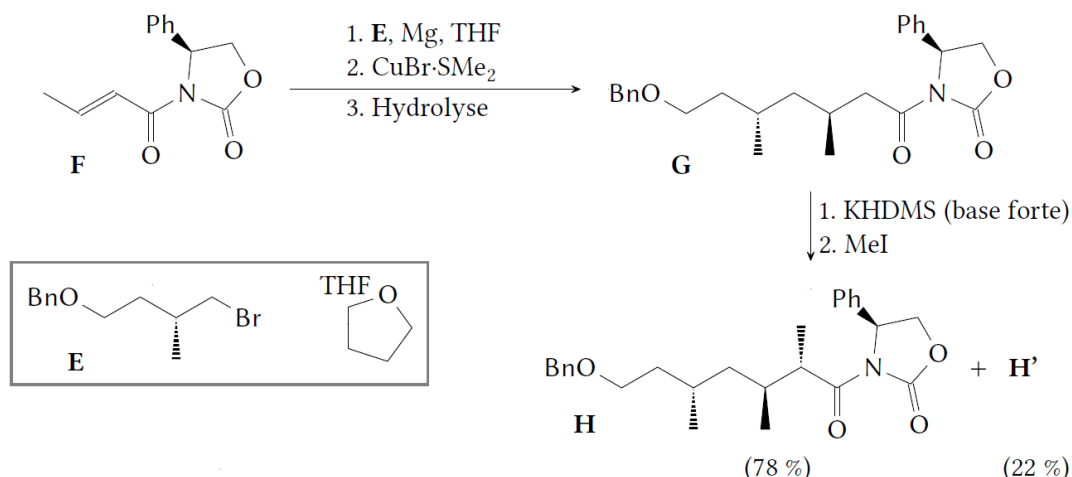


Le composé **6** présente les signaux suivants dans son spectre RMN du proton enregistré dans le CDCl_3 à 400 MHz (δ , ppm) :

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

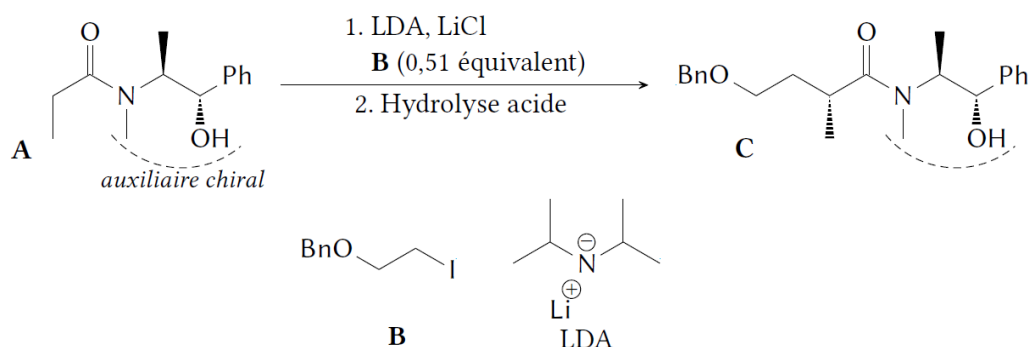
Les notations suivantes sont adoptées : s = singulet, d = doublet, m = multiplet.

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

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. (BCPST1) Représenter la structure de l'intermédiaire **E'**, obtenu lors de la préparation du mélange magnésium solide, composé **E**, et THF.
2. (BCPST1) 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'iode 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 pKa du couple amine/amidure, et identifier deux sites du composé **A** pouvant réagir avec le diisopropylamide 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. (**) Qualifier la sélectivité de la formation du produit **C**.

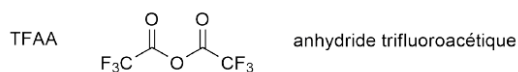
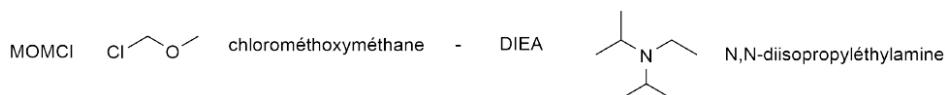
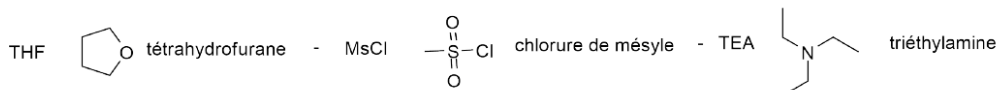
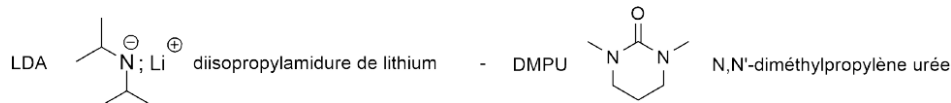
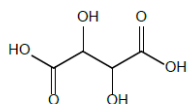
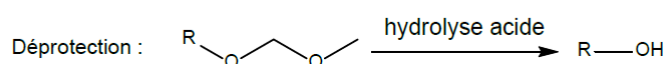
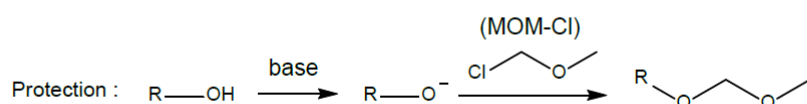
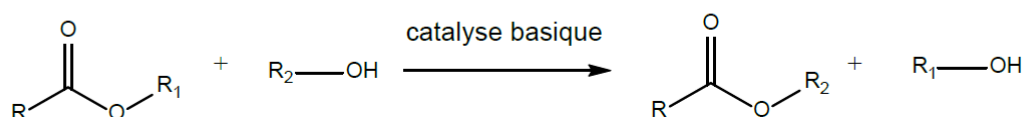
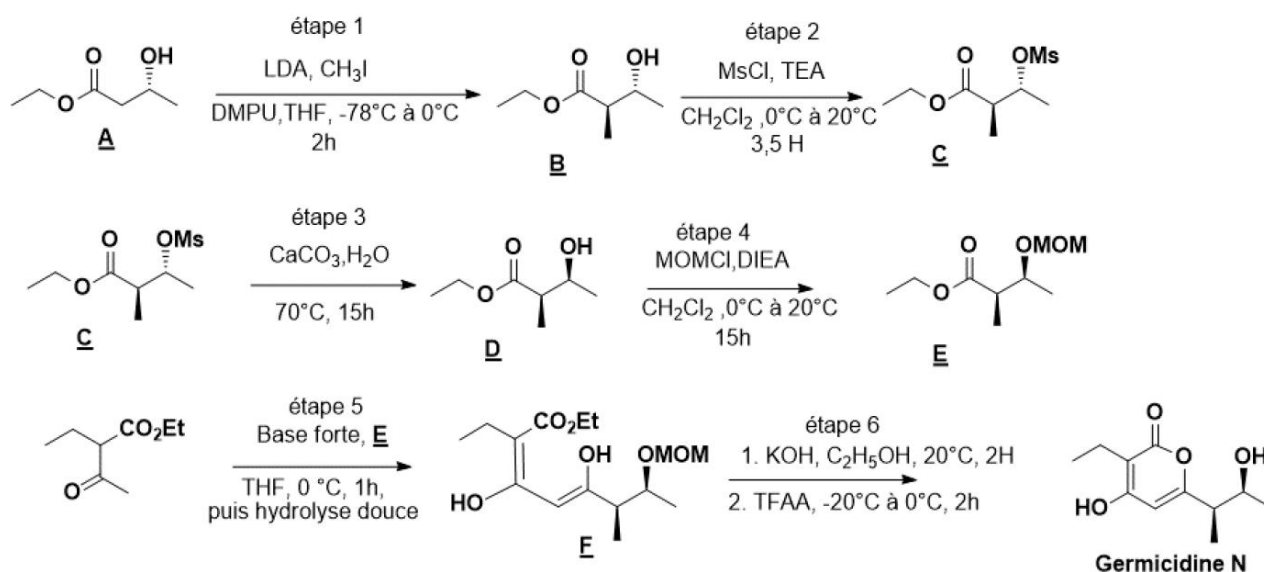
On donne ci-dessous un extrait du mode opératoire présenté par les auteurs, correspondant aux traitements et purifications mis en place après avoir fait réagir les composés **A** et **B** en vue de l'obtention du produit **C** :

[...] 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.

Exercice 3 : Retour sur la synthèse d'un germicidine**Données :**

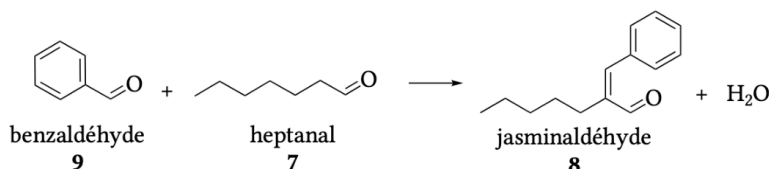
Acide tartrique

**Banque de réactions****Protection 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).

Exercice 4 : Synthèse du jasminaldéhyde

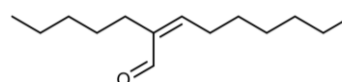
L'heptanal **7** est très utilisé en parfumerie et sert également de précurseur à d'autres molécules odorantes comme le jasminaldéhyde **8** (ou α -pentylcinnamaldéhyde). Le jasminaldéhyde **8** est synthétisé à partir de l'heptanal **7** et du benzaldéhyde **9** en présence d'un catalyseur. L'équation de réaction est représentée sur la figure 10.



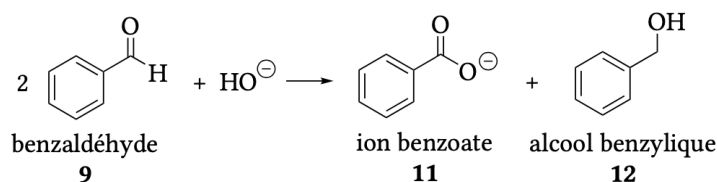
1. Indiquer le nom de la réaction mise en jeu pour la formation du jasminaldéhyde **8** à partir de l'heptanal **7** et du benzaldéhyde **9** avec l'hydroxyde de potassium (KOH) comme catalyseur et proposer un mécanisme pour cette transformation.

Lorsque la synthèse du jasminaldéhyde **8** est réalisée sans précaution particulière, c'est-à-dire en mélangeant par exemple une quantité équimolaire de benzaldéhyde **9** et d'heptanal **7** dans une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium et en portant le milieu réactionnel au reflux, deux réactions secondaires sont observées :

- la formation d'un produit secondaire **10** de formule brute C₁₄H₂₆O :



- la réaction de Cannizzaro se déroulant en milieu aqueux fortement basique :



2. Donner le nom du sous-produit **10** en nomenclature systématique. Expliquer sa formation puis écrire l'équation de réaction modélisant sa formation.

De nombreuses études ont été reportées pour trouver les conditions de synthèse optimales du jasminaldéhyde **8**. Différentes conditions opératoires sont décrites dans le tableau 2 où sont indiqués le taux de conversion τ_h de l'heptanal **7**, les proportions de jasminaldéhyde **8** (noté p_J) et de produit secondaire **10** (C₁₄H₂₆O) (noté p_{PS}) formés. Ces grandeurs sont définies à partir des quantités de matière n_i des composés **i** correspondants.

$$\tau_h = \frac{n_7 \text{ consommé}}{n_7 \text{ initial}} \quad p_J = \frac{n_8}{n_8 + n_{10}} \quad p_{PS} = \frac{n_{10}}{n_8 + n_{10}}$$

3. Justifier que l'obtention de **8** nécessite un chauffage en donnant la structure du produit qui serait obtenu en l'absence de chauffage.
4. (**) Commenter la stratégie adoptée pour les conditions 1 (mode d'ajout des réactifs, proportions des réactifs).
5. (**) Les auteurs des conditions 2 et 3 ont développé de nouvelles méthodes pour minimiser les réactions secondaires. Indiquer comment les conditions 2 et 3 permettent d'éviter la réaction de Cannizzaro.

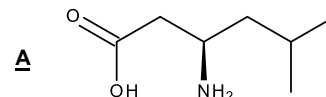
	Conditions opératoires	τ_h	p_J	p_{PS}	Remarques
1	heptanal (1,0 éq) ajout pendant 4 h, benzaldéhyde (1,4 éq) catalyseur : KOH (0,37 éq) solvant : eau/diéthylène glycol (1/10), 45°C, 25 min	90 %	98,50 %	1,50 %	Milieu réactionnel homogène. Composés 11 et 12 observés

2	heptanal (1,0 éq), benzaldéhyde (2,0 éq) catalyseur: L-proline (0,40 éq), acide benzoïque (0,40 éq) sans solvant, 125°C, 1h	99 %	94 %	6 %	Milieu réactionnel homogène.
3	heptanal (1,0 éq), benzaldéhyde (15 éq) catalyseur: MgO-NO ₃ -H ₂ O ₂ (25 mg/mmol heptanal) sans solvant, 140°C, 6h	> 99 %	94 %	6 %	Milieu réactionnel hétérogène. Catalyseur solide réutilisable.

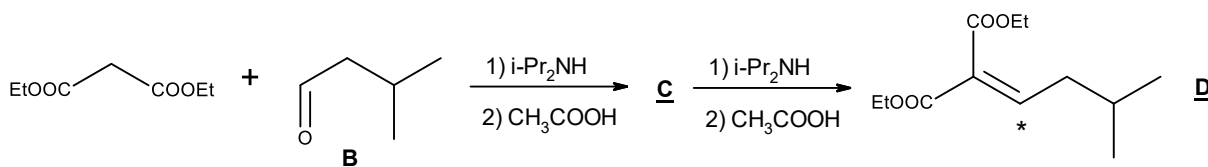
TABLEAU – Exemples de conditions opératoires pour la synthèse du jasminaldéhyde **8** à partir de benzaldéhyde **9** et d'heptanal **7**.

Exercice n°5 : La prégabaline

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

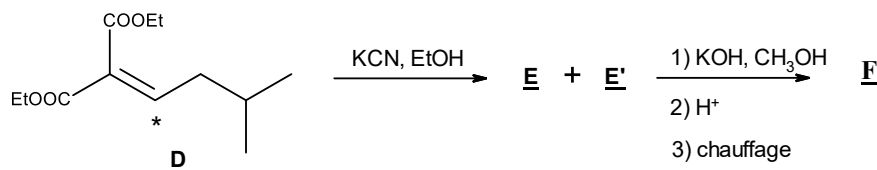


Une première synthèse de ce composé a été proposée à partir d'un composé **B** :



- (**) Proposer un mécanisme pour la formation du composé **C** dont on précisera la structure ($pK_a(i\text{-Pr}_2\text{NH}_2^+/i\text{-Pr}_2\text{NH}) = 11$ à 25°C)
- (**) 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 **E**, est ondulée pour indiquer que les deux stéréoisomères peuvent être obtenus.

- (***) Le carbone noté * du composé **D** est électrophile. Justifier en dessinant des formes mésomères.
- (***) Préciser le mécanisme du passage de **D** à **E** et **E'**, qui sont deux énantiomères, sachant qu'un équilibre céto-énolique intervient.
- (**) 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.

Exercice n°6 : Synthèse de l'alcool conyfénilique

La lignine, dont un fragment est représenté sur la **Figure 1**, est un terme générique désignant un groupe de polymères aromatiques. Elle est l'un des constituants de la matière organique du sol. Elle joue notamment un rôle dans la formation de l'humus, qui constitue la matière organique à dégradation lente dans le sol, permettant d'apporter les minéraux essentiels aux plantes selon un processus long et régulier, différent de celui de l'apport de matière organique fraîche.

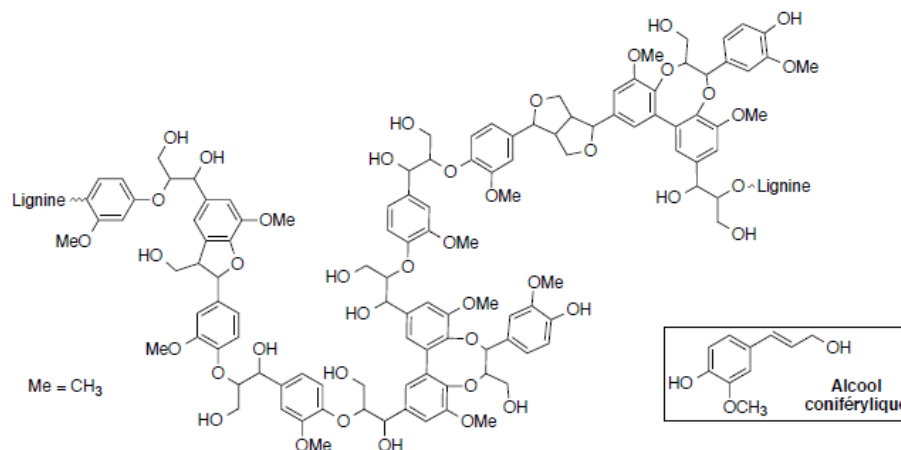


Figure 1 : Représentation d'un fragment de lignine et de l'alcool coniférylique

La lignine est généralement polymérisée à partir de monomères phénylpropanoïdes (monolignol), comme l'alcool coniférylique représenté sur la **Figure 1**. La synthèse de l'alcool coniférylique et par la suite un processus de dimérisation de cet alcool selon un bioprocédé, permettent d'accéder à la lignine, qui est un nutriment organique important pour les sols mais également un biocombustible prometteur. L'alcool coniférylique peut être préparé en laboratoire à partir du dérivé bromé du catéchol **A** selon la voie de synthèse présentée sur la **Figure 2**.

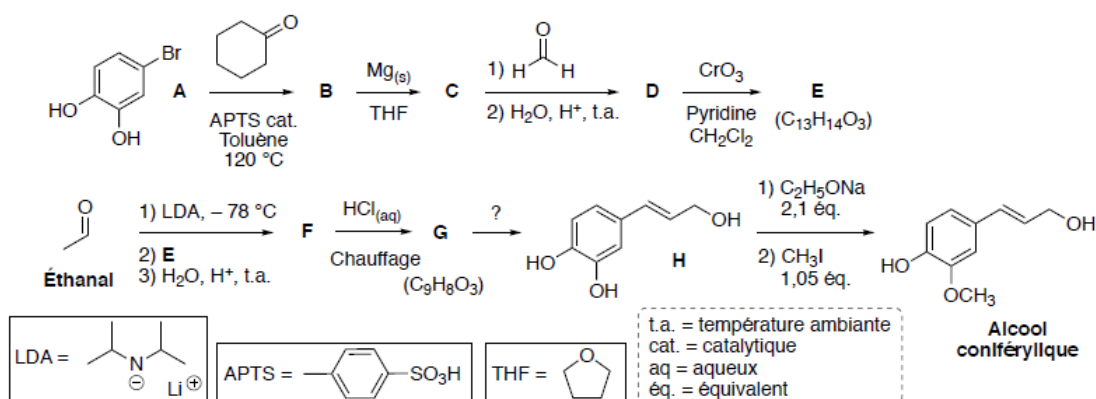


Figure 2 : Voie de synthèse de l'alcool coniférylique

1. Préciser, en justifiant la stéréochimie de la liaison éthylénique de l'alcool coniférylique.
2. Donner la structure du composé **B** et écrire son mécanisme de formation.
3. Donner la structure du composé **C** et préciser les précautions expérimentales à prendre pour son obtention.
4. Donner la structure du composé **D** et écrire son mécanisme de formation.
5. Donner les structures des composés **E** et **F**. Écrire le mécanisme de formation du composé **F** à partir d'éthanal et de **E**.
6. Donner la structure du composé **G**.
7. Proposer un réactif et un solvant pour obtenir le composé **H** à partir du composé **G**.
8. Classer par ordre d'acidité croissante les trois fonctions hydroxyles OH du composé **H**.
9. Expliquer pourquoi l'alcool coniférylique est le produit majoritairement obtenu à partir du composé **H** si l'on prend soin d'effectuer la réaction avec un nombre de 2,1 équivalents d'éthanolate de sodium ($\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$) et un nombre de 1,05 équivalent d'iodométhane CH_3I .
10. Indiquer quel sous-produit **I**, plus lourd que l'alcool coniférylique, il est possible d'obtenir en petite quantité au cours de cette dernière étape. Expliquer pourquoi il est envisageable d'analyser le brut réactionnel par chromatographie sur couche mince.

Le spectre RMN ^1H de l'alcool coniférylique, enregistré dans le chloroforme deutéré CDCl_3 avec un spectromètre de fréquence de résonance 300 MHz, est donné sur la **Figure 3**.

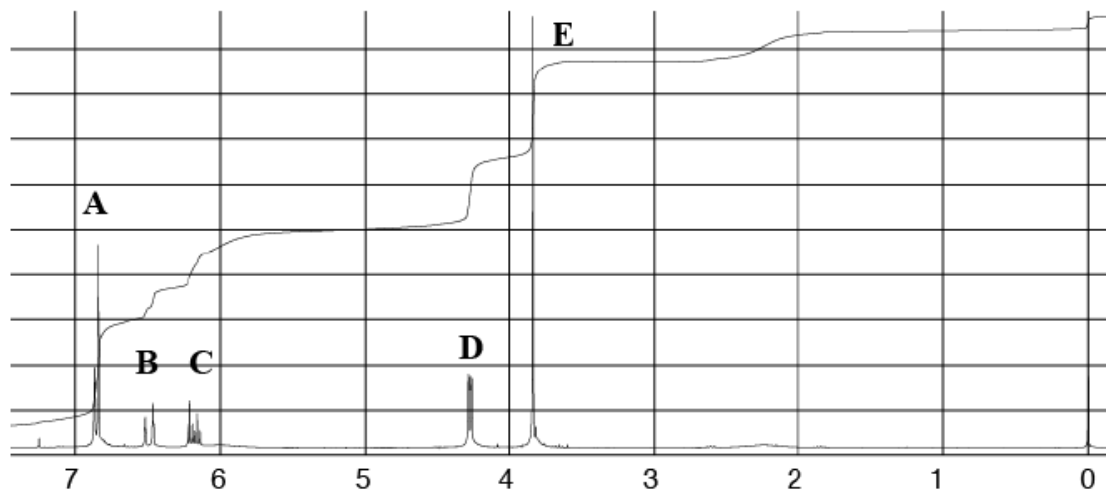


Figure 3 : Spectre RMN ^1H de l'alcool coniférylique obtenu avec un spectromètre de fréquence de résonance 300 MHz ; le déplacement chimique δ en ppm est porté en abscisse

11. Attribuer les signaux A à E aux protons, ou groupements de protons, liés aux atomes de carbone de l'alcool coniférylique, en justifiant soigneusement les attributions.



Proposer une séquence réactionnelle permettant de synthétiser B à partir de A et de bromométhane.

