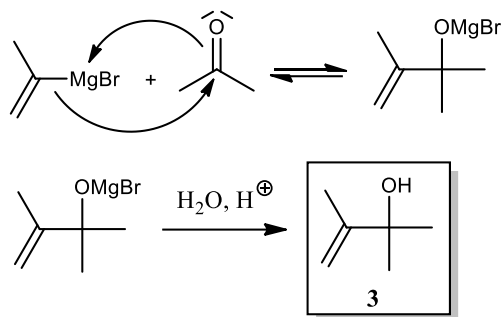


TD Chimie n°3 : Activation du caractère nucléophile

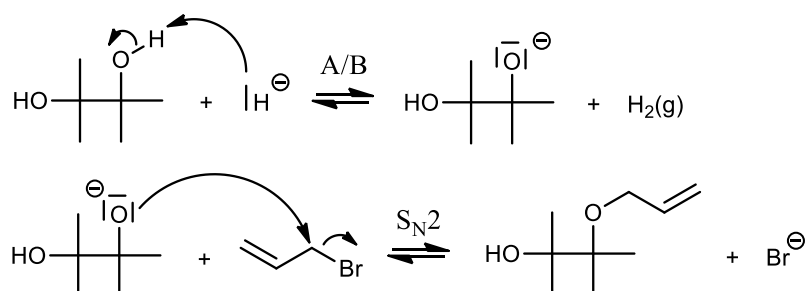
Exercice 1 : Autour du pinacol

1. Mécanisme :

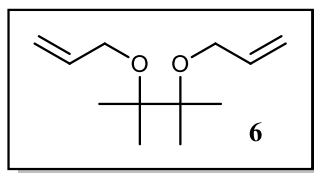


2. On peut former le pinacol par hydratation acide de l'alcène 3 : traitement par de l'acide sulfurique concentré.

3. Mécanisme :

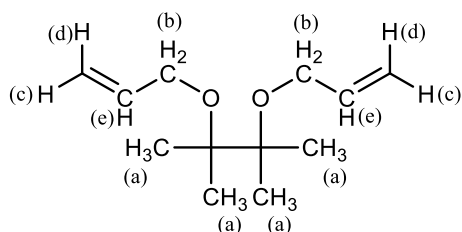


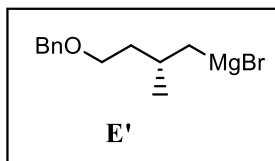
Le même enchaînement sur le second hydroxyle conduit à 6 :



4.

δ (ppm)	Mult.	Int.	Signification	Tables
$\delta_a = 1,19 \text{ ppm}$	s	12 H	12 H(a) équivalents (symétriques) non couplés	$\text{CH}_3\text{-C}$, $\delta = 0,8 - 1,7 \text{ ppm}$
$\delta_b = 3,98 \text{ ppm}$	d	4 H	4 H(b) symétriques couplés à 1 H(e)	$\text{CH}_2\text{-O}$, $\delta = 3,4 - 3,9 \text{ ppm}$
$\delta_c = 5,05 \text{ ppm}$	dd	2 H	2 H(c) symétriques, chacun couplé à 1 H(d) et 1 H(e)	CH=CH , $\delta = 5 - 6,8 \text{ ppm}$
$\delta_d = 5,23 \text{ ppm}$	dd	2 H	2 H(d) symétriques, chacun couplé à 1 H(c) et 1 H(e)	CH=CH , $\delta = 5 - 6,8 \text{ ppm}$
$\delta_e = 5,91 \text{ ppm}$	m	2 H	2 H(e) symétriques, chacun couplé à 2 H(b), 1 H(c) et 1 H(d)	CH=CH , $\delta = 5 - 6,8 \text{ ppm}$



Exercice 2 : Retour sur la synthèse de la (+) - Kalkitoxine**1. Synthèse d'organomagnésien :**

2. L'organomagnésien est une base forte, un nucléophile fort, et un acide de Lewis (lacunes sur l'atome de magnésium).

Choix du solvant :

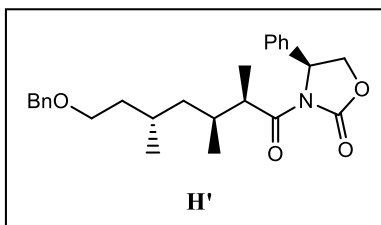
- aprotique pour éviter réaction *A/B* ;
- non électrophile ;
- base de Lewis pour stabiliser l'organomagnésien.

On choisit un **étheroxyde**, comme le *THF*. On le prépare de manière anhydre.

Précautions expérimentales :

- éviter la présence d'eau : verrerie et magnésium à l'étuve, garde à $CaCl_2(anh)$, ampoule de coulée isobare ;
- éviter la réaction parasite de Würtz : addition goutte-à-goutte de dérivé halogéné ;
- prévoir un bain d'eau froide pour calmer la réaction si elle s'emballe.

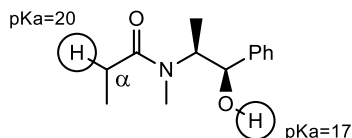
3. La *C*-alkylation sur **G** peut fournir les deux configurations pour le carbone asymétrique nouvellement formé :



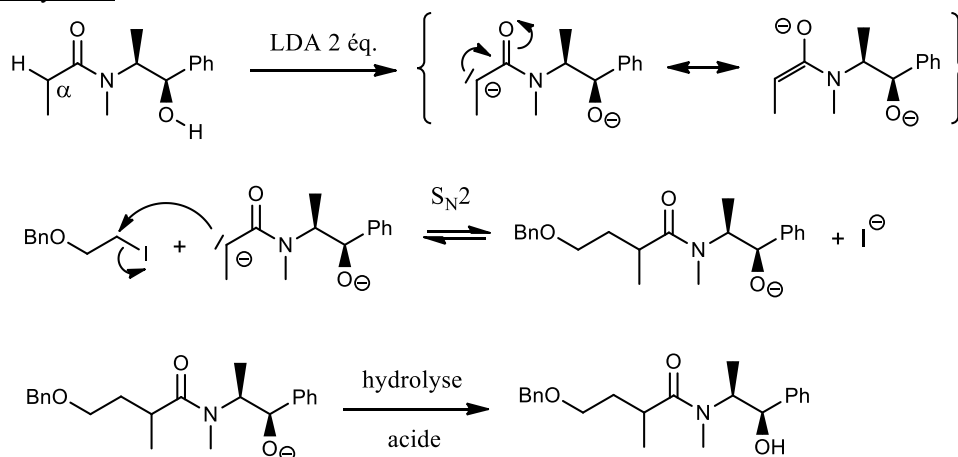
H et **H'** sont diastéréoisomères : ils n'ont pas les mêmes propriétés physiques, notamment pas la même polarité, et peuvent donc en principe être distingués par *CCM*.

4. Couple RNH_2/RNH^- : $pK_a \approx 35$

Deux sites acides dans **A** :



Pour déprotoner en α de la fonction amide (hydrogène le moins acide), il faut donc utiliser **deux équivalents** de *LDA* pour un équivalent de **A** (*cohérent avec les conditions opératoires proposées*).

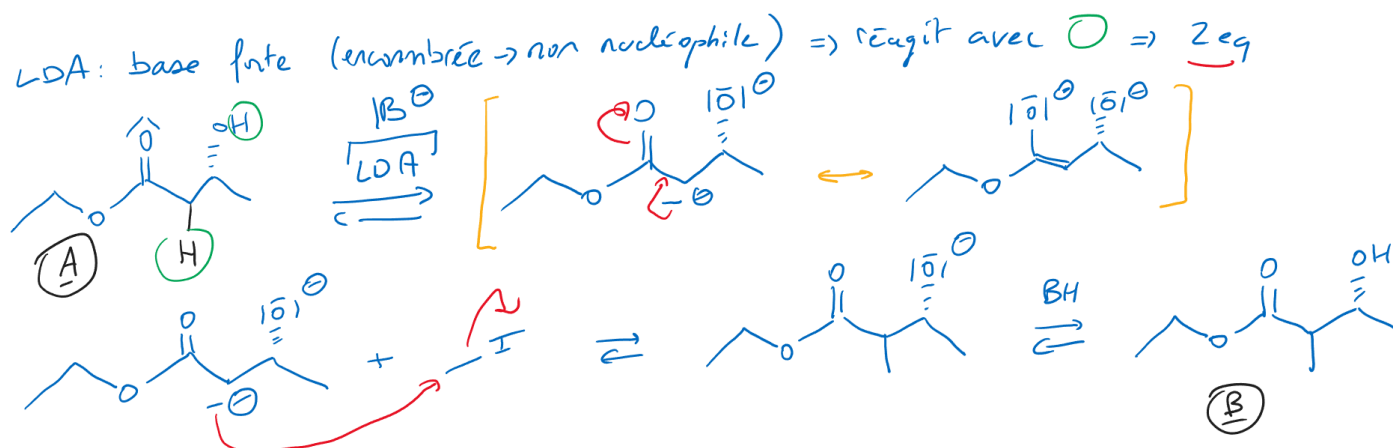
5. Mécanisme de la *C*-alkylation :

6. La S_N2 aurait pu avoir lieu sur la fonction alcoolate (synthèse de Williamson) plutôt que sur le C_α : on observe donc bien une chimiosélectivité. La molécule C présente 3 carbones asymétriques, donc 8 stéréoisomères de configuration possibles. On en obtient un seul : on observe bien une stéréosélectivité.
7. La présence d'un acide fort aurait pu provoquer une déshydratation de l'alcool (favorisée car produit fortement conjugué). On aurait également risqué de protoner la fonction amine en ammonium.
8. Phase aqueuse : NH_4^+ , Cl^- , Li^+ , I^-
Phase organique : C, résidus de A et B, diisopropylamine (acide conjugué du LDA)

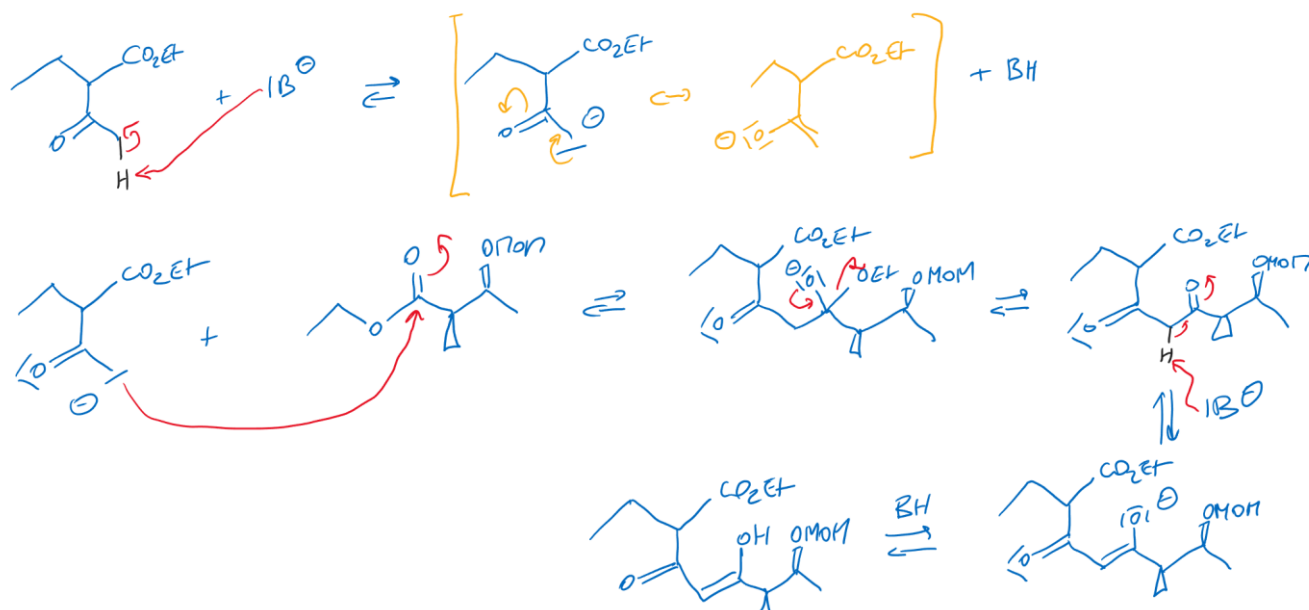
Pour isoler le produit C, il faut donc procéder à une séparation des autres produits organiques.

Exercice 3 : Retour sur la synthèse d'un germicidine

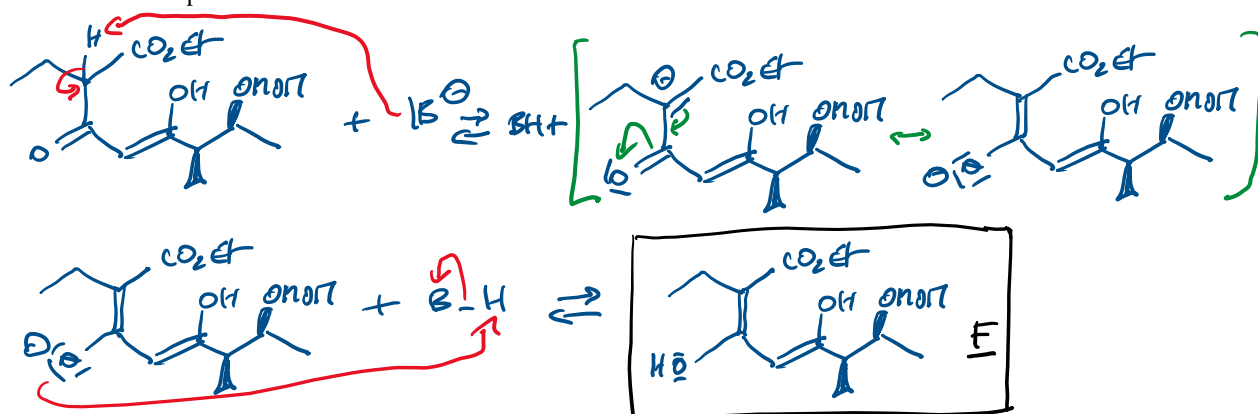
1.



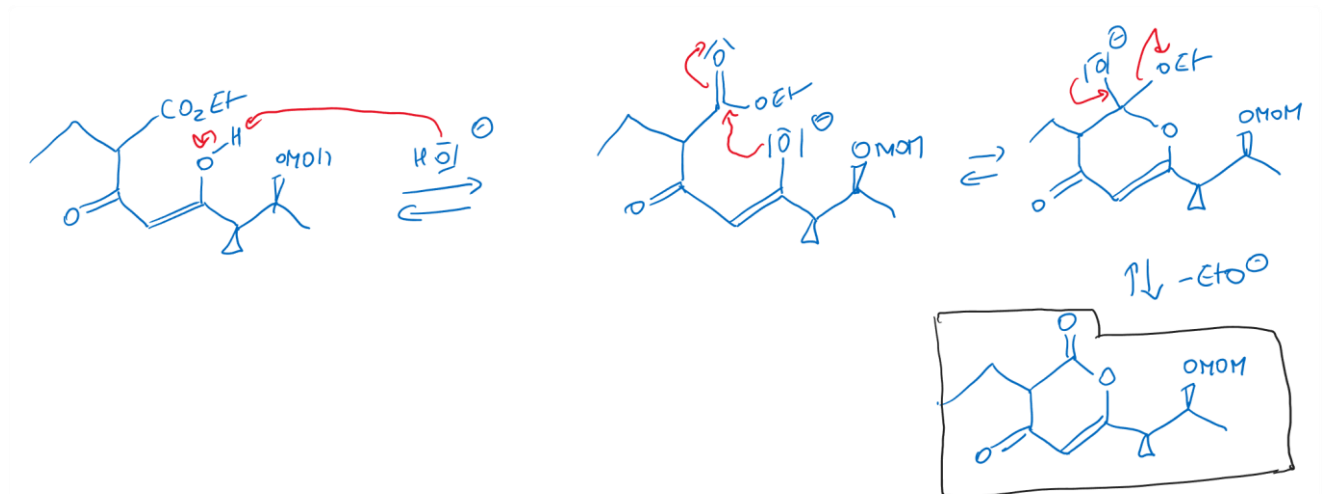
2.



Puis équilibre céto-énolique :



3.

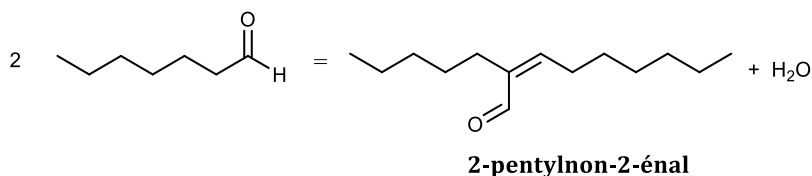


4. L'étape 4 permet de protéger la fonction alcool, la déprotection ayant lieu lors de la seconde partie de l'étape 6. Sans cette protection, en présence de la base forte (étape 5), on risque un passage à l'anion alcoolate ce qui donnerait des sous-produits (par exemple une réaction de transestérification lors de cette même étape 5).

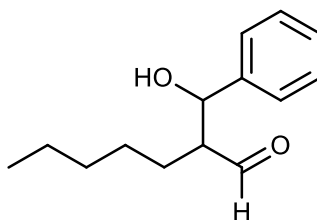
Exercice 3 : Synthèse du jasminaldéhyde

9. Réaction = aldolisation croisée + crotonisation

10. Mécanisme : cf cours Le produit **10** est issu de l'aldolisation de l'heptanal sur lui-même suivie d'une crotonisation :



11. Si on souhaite réaliser la crotonisation, il est indispensable de chauffer le milieu réactionnel, afin de se placer sous contrôle thermodynamique. Sans chauffage, on s'arrête à l'aldolisation :



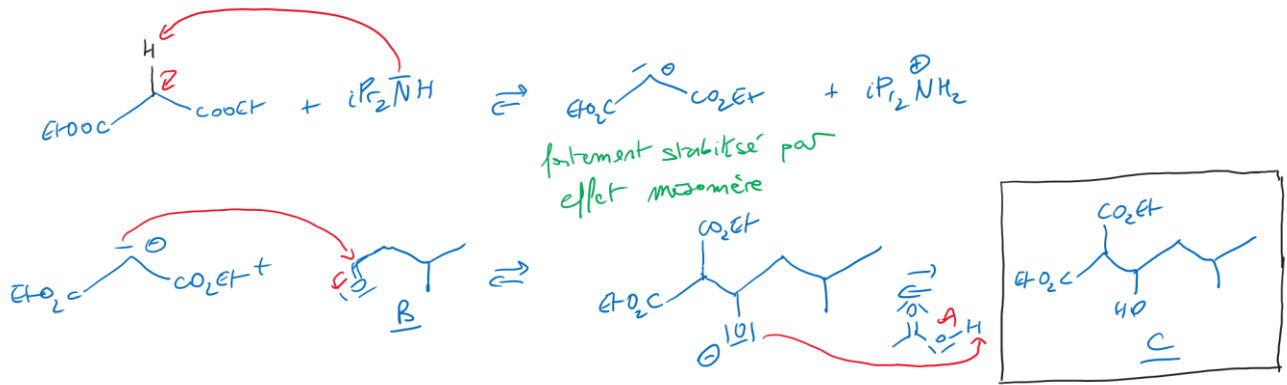
12. Conditions 1 : on ajoute l'heptanal au goutte-à-goutte très lent dans le milieu contenant le benzaldéhyde. De cette manière, l'heptanal n'est jamais en excès dans le milieu et on limite le risque de l'aldolisation sur lui-même, et donc de la formation de **10**. On constate que la proportion en produit **10** est effectivement faible ($p_{ps} = 1,5\%$).

En revanche, dans ces conditions, le benzaldéhyde reste très longtemps en milieu fortement basique, et la réaction de Cannizzaro ne peut être évitée. C'est pourquoi on observe également des sous-produits **11** et **12**.

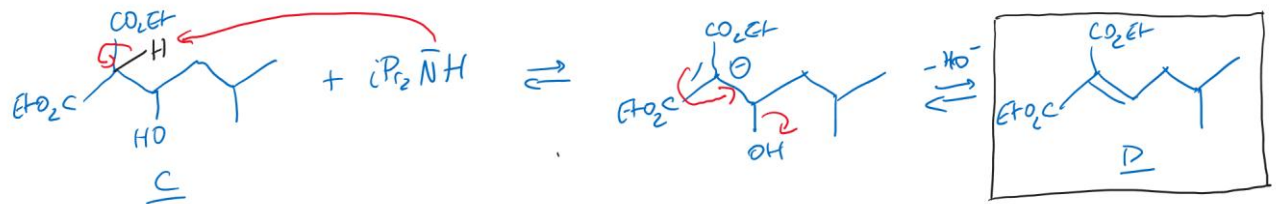
13. Les conditions 2 et 3 se déroulent en l'absence d'un milieu fortement basique : on évite la réaction de Cannizzaro.

Exercice n°5 : La prégabaline

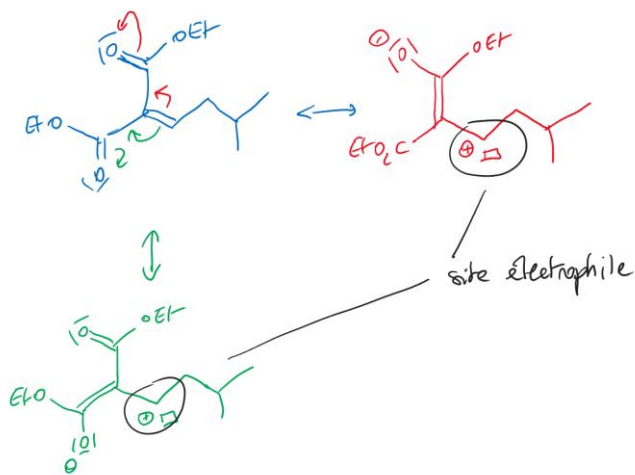
1.



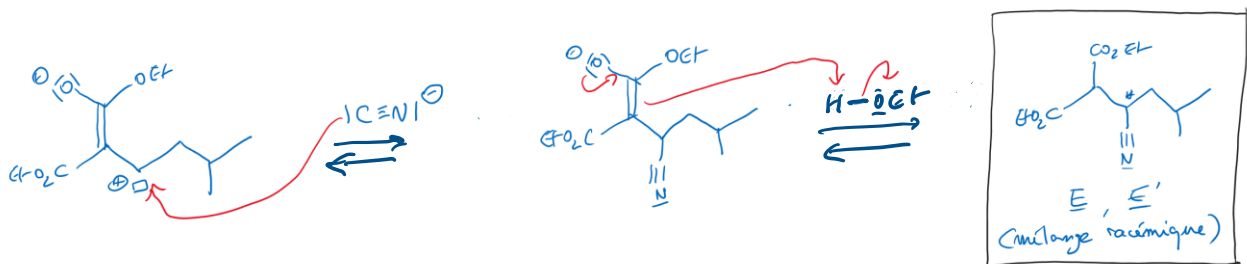
2.



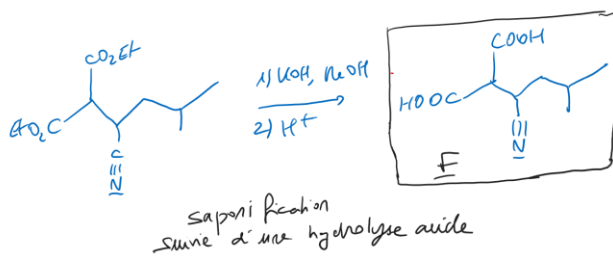
3.



4.



5.



ou : selon les conditions de l'hydrolyse on peut aussi hydrolyser la fonction nitrile et obtenir :

