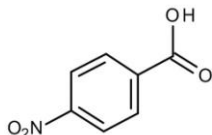


TD Acides carboxyliques et dérivés d'acide

Ex 1 : réactivités électrophiles (*)

L'acide paranitrobenzoïque **A** a pour formule :



- Nommer les groupes fonctionnels du composé **A**.

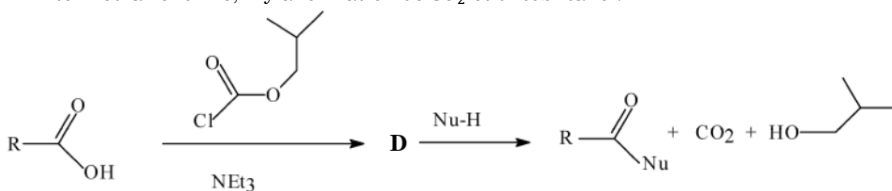
On met **A** dans l'éthanol et on chauffe en milieu acide. On obtient **B**.

- Donner le nom de la réaction. Proposer un milieu acide convenable et expliquer pourquoi on chauffe. Donner la formule de **B**, quelle fonction possède-t-il ? Écrire le mécanisme de la réaction.

On souhaite obtenir **B** par une autre méthode.

- Proposer un mécanisme pour passer du chlorure de 4-nitrobenzoyl au composé **B**. Comparer les rendements des deux modes de synthèse.
- Proposer une méthode pour passer de **A** au chlorure de 4-nitrobenzoyl.

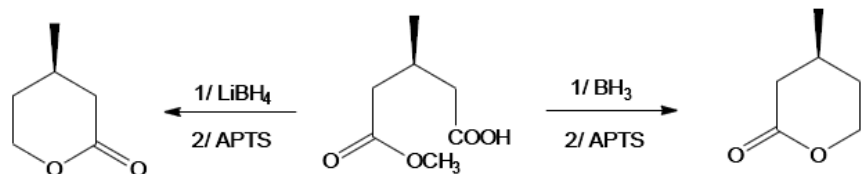
On étudie une autre méthode possible d'activation d'un acide carboxylique par action du chloroformiate d'isobutyle en présence de triéthylamine. Lors de l'attaque d'un nucléophile sur l'intermédiaire formé, il y a formation de CO_2 et d'isobutanol.



- Identifier l'intermédiaire **D** formé. Quel est le rôle de NEt_3 ? Pourquoi y a-t-il activation de la fonction acide ?
- Expliquer la formation de CO_2 et de isobutanol à la deuxième étape.
- Pourquoi cette méthode est-elle efficace pour préparer un amide mais pas pour préparer un ester ?

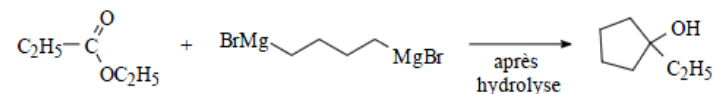
Ex 2 : chimiosélectivité des hydrures (*)

À partir des résultats ci-après, indiquer la chimiosélectivité des hydrures $LiBH_4$ et BH_3 vis-à-vis des fonctions acides et esters.

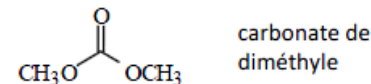


Ex 3 : action des organomagnésiens (*)

- Proposer un mécanisme pour la réaction suivante :



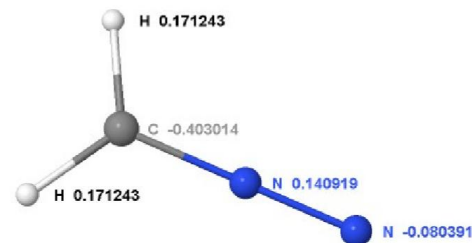
- Sachant que 3 moles de bromure d'éthylmagnésium réagissent sur une mole de carbonate de diméthyle, indiquer le produit obtenu après hydrolyse acide. Justifier votre réponse en écrivant le mécanisme réactionnel.



Ex 4 : Action du diazométhane sur un acide carboxylique (*)

Le traitement de l'acide éthanoïque par une solution étherée de diazométhane conduit à un dégagement gazeux et un produit **A** dont le spectre IR ne présente pas de bande au-delà de 3100 cm^{-1} et présente une bande fine et intense vers 1740 cm^{-1} , et le spectre RMN comporte deux singulets intégrant chacun pour 3H.

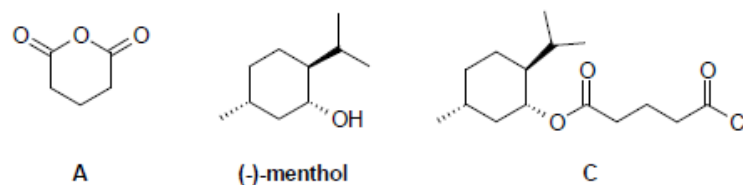
- Le diazométhane a pour formule semi-développée H_2CN_2 (l'enchaînement des atomes est respecté). Proposer des formes mésomères pour ce composé.
- Le diazométhane peut jouer le rôle de base. La réaction est alors sous contrôle de charge. À l'aide de la répartition des charges de Mulliken obtenue par calcul, indiquer la formule mésomère ayant le plus fort poids.



- La première réaction entre l'acide éthanoïque et le diazométhane est une réaction acide-base. Écrire l'équation de réaction puis donner le mécanisme de formation de **A**. Quelle est la nature du dégagement gazeux ? Justifier la facilité de la réaction.

Ex 5 : formation d'un chlorure d'acyle (*)

A réagit sur le (-)-menthol à 9°C , sans catalyseur, pour donner un composé **B**, qui est ensuite transformé en composé **C**.

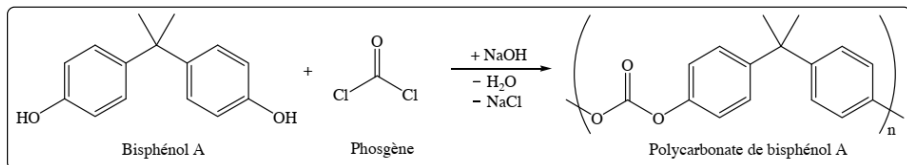


- Donner la formule développée de **B**. Donner le mécanisme de la réaction.
- Proposer une méthode pour obtenir **C** à partir de **B** (mécanisme non demandé).

Ex 6 : synthèse d'un polycarbonate (*)

Le principal polycarbonate commercial est le polycarbonate de bisphénol A. C'est une matière plastique transparente, résistante aux chocs et utilisable dans une large gamme de températures ce qui en fait un matériau de choix dans la fabrication de nombreux objets : verres de vue, fenêtres, CD et DVD, vitres de phares automobiles, etc.

La méthode la plus utilisée actuellement pour la fabrication du polycarbonate de bisphénol A est la polycondensation du bisphénol A et du phosgène $COCl_2$ en présence de soude : le procédé industriel fait réagir le sel disodique de bisphénol A avec le phosgène dissous dans un solvant organique chloré comme le dichlorométhane CH_2Cl_2 . Ce procédé comporte de nombreux inconvénients parmi lesquelles l'extrême toxicité du phosgène, l'utilisation de solvant à faible point d'ébullition et l'obtention d'une grande quantité d'eau usée contenant du dichlorométhane et du sel qui doit ensuite être traitée.



La molécule de phosgène $COCl_2$ présente une réactivité chimique similaire à celles de la famille des chlorures d'acyle. De la même manière, les molécules qui comportent une fonction carbonate (de formule générale $RO - COOR'$) présentent une réactivité chimique similaire à celles de la famille des esters.

1. En présence d'humidité et sous l'action de la chaleur, le phosgène $COCl_2$ s'hydrolyse en donnant du chlorure d'hydrogène et du dioxyde de carbone. Sachant que cette réaction en phase gazeuse est quantitative et rapide, en déduire quelles précautions particulières doivent être prises dans les zones de stockage du phosgène.
2. Comparer le caractère acide du bisphénol A et d'un alcool aliphatique comme l'éthanol. Justifier le choix de la base utilisée pour déprotoner le bisphénol A.
3. Écrire le mécanisme de la réaction d'une molécule de bisphénol A avec une molécule de phosgène dans les conditions expérimentales décrites ici.
4. Un des produits de la réaction précédente peut réagir avec un deuxième équivalent de bisphénol A. Écrire l'équation de cette réaction et donner la structure du produit obtenu. En déduire une condition sur la structure de l'alcool pour que la réaction entre un alcool et le phosgène conduise effectivement à la synthèse d'un polymère.

La réaction de polymérisation peut être suivie en réalisant des spectres d'absorption infrarouge et RMN 1H du milieu réactionnel.

5. Interpréter le spectre RMN 1H du bisphénol A (figure 6a) : vous pourrez présenter vos résultats sous la forme d'un tableau précisant pour chaque signal l'intégration, la multiplicité attendue et le déplacement chimique observé.
6. Préciser quelles sont les différences majeures entre les spectres RMN 1H et d'absorption infrarouge du bisphénol A (figures 6a et 6b) et du polymère qui permettent de suivre l'avancement de la réaction de polymérisation.

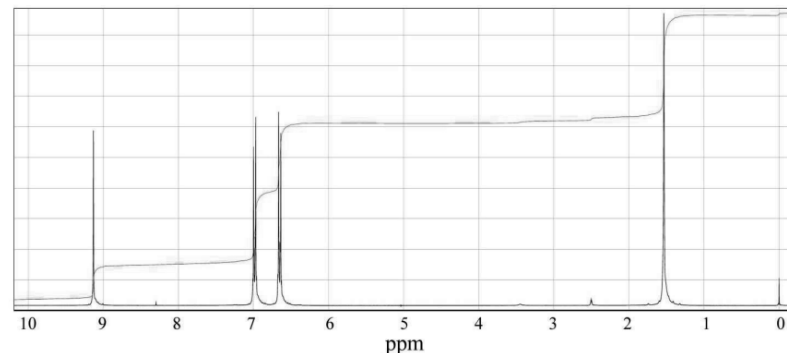


Figure 6a : Spectre RMN 1H du bisphénol A

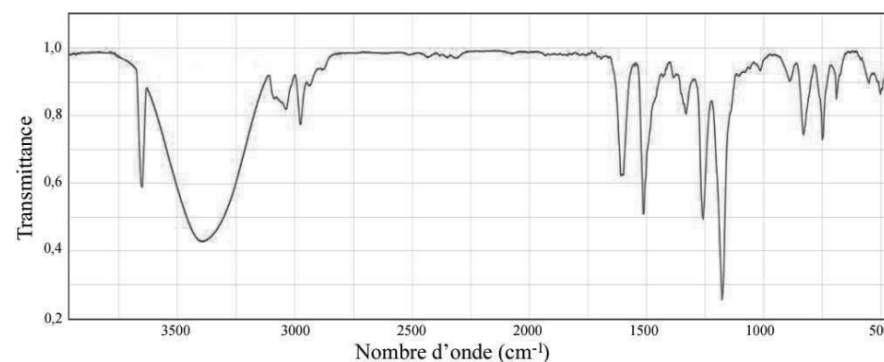
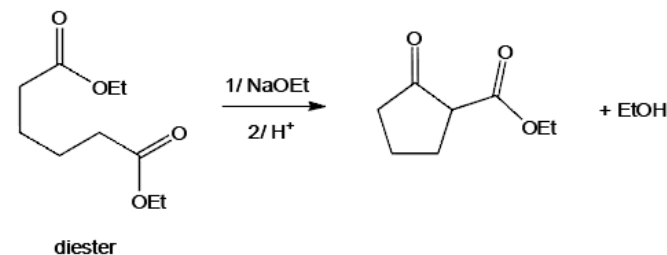


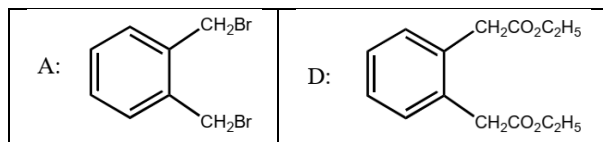
Figure 6b : Spectre d'absorption infrarouge du bisphénol A

Ex 7 : réaction de Dieckmann (*)

La réaction de Dieckmann est une cyclisation intramoléculaire de diester en milieu basique. Par analogie avec la réaction d'aldolisation, proposer un mécanisme par cette réaction.



Ex 8 : synthèse d'un composé bicyclique (**)



A réagit avec deux moles de KCN pour donner **B**.

1. Identifier **B**.

L'hydrolyse de **B** en milieu acide permet de transformer les deux fonctions nitrile en acide carboxylique pour donner **C**.

2. Quelle est la formule de **C** ?
3. Quelle réaction (réactif, conditions) faut-il faire subir à **C** pour obtenir **D** ?

Sous l'action l'ion éthanolate **D** subit une réaction de cyclisation pour donner un β -cétol-ester **E**.

4. Indiquer le mécanisme de la réaction et donner la formule de **E**.

L'hydrolyse de **E**, en milieu acide, donne le composé **F**.

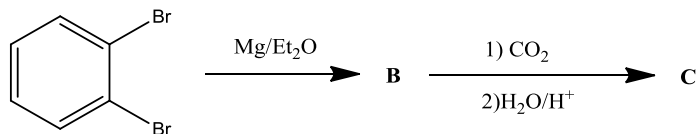
5. Quelle est la formule de **F** ?

Par chauffage, **F** se décarboxyle aisément en donnant la cétone finale **G** et le gaz $CO_{2(g)}$.

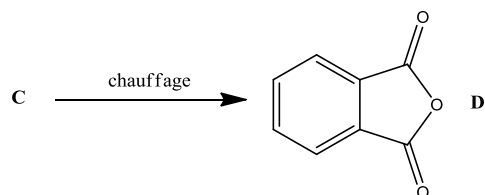
6. Ecrire l'équation bilan de la réaction. Donner le mécanisme de la réaction.

Ex 9 : synthèse d'un phtalate (*)

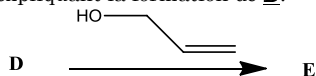
Le 1,2-dibromobenzène subit deux transformations pour donner le produit **C** selon :



1. Décrire le montage expérimental permettant de mettre en œuvre les deux réactions de l'étape 1.
2. Quelle(s) réaction(s) parasite(s) doit(vent) être évité(e)s ? Expliquer les précautions expérimentales à prendre en ce sens.
3. Donner les structures de **B** et **C**.



4. A quel type de réaction correspond cette étape ?
5. Proposer un mécanisme expliquant la formation de **D**.

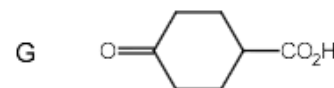


Dans cette dernière étape, deux équivalents de prop-2-ène-1-ol sont introduits dans le milieu réactionnel.

6. Donner la structure du produit final **E**.
7. Décrire le mécanisme d'obtention de **E**.
8. Quel est l'intérêt de réaliser cette étape à partir de **D** plutôt que **C** ?

Ex 10 : synthèse du terpinéol (*)

Le terpinéol est une molécule naturelle extraite de l'essence naturelle de pin. Il est utilisé dans l'industrie de la parfumerie pour son agréable odeur de lilas. On s'intéresse à la fin de la synthèse historique du terpinéol (Perkin 1904) à partir de **G**.



G est traité par un excès d'iodure de méthylmagnésium dans l'éther anhydre. On observe un dégagement gazeux lors d'une réaction parasite de celle, principale, que l'on souhaite effectuer. Lorsque la réaction principale est terminée, on acidifie prudemment par une solution aqueuse diluée de sulfate d'ammonium.

On isole après extraction un composé **H**, dont le spectre infrarouge montre principalement une bande large vers 3300 cm^{-1} et une bande intense autour de 1720 cm^{-1} .

1. Donner la structure du composé **H**. Interpréter les données du spectre infrarouge.

Le traitement de **H** par HBr concentré conduit à **I** ; **I** est ensuite chauffé à reflux dans la potasse alcoolique concentrée. Il se forme de manière majoritaire un composé **J** qui donne **K** après acidification du milieu réactionnel. Le spectre infrarouge de **J** ne montre aucune bande au voisinage de 3300 cm^{-1} , alors que celui de **K**, dont la formule brute est $C_8H_{12}O_2$, en présente une très large.

2. Donner la structure de **I**. Quelle est la nature de la réaction **H** \rightarrow **I** ?
3. Donner la structure de **J** et celle de **J'**, isomère de **J** très minoritaire. Pourquoi **J'** est-il minoritaire devant **J** ? Donner également la structure de **K**.

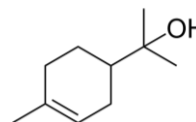
Une tentative pour fabriquer **K** à partir de **H** par déshydratation par chauffage en milieu acide concentré, se solde par un échec : il se forme, à côté du produit attendu **K**, une grande quantité d'un produit **K'** bicyclique, isomère de **K**.

4. Quelle est la formule développée de **K'** ?

L'action de l'éthanol en présence de traces d'acide fort sur le composé **K** donne **L**. Le spectre infrarouge de **L** présente, entre autres, une bande assez faible vers 1680 cm^{-1} , et une autre, plus intense, vers 1750 cm^{-1} .

5. Quelle est la formule de **L** ? Justifier les données du spectre infrarouge de **L**.

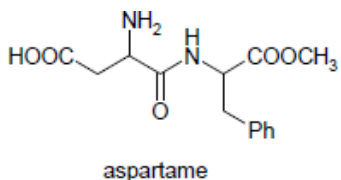
Enfin, le traitement de **L** par l'iodure de méthylmagnésium dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse en milieu faiblement acide, donne le terpinéol représenté ci-dessous.



6. Donner un schéma mécanistique simple de la réaction **L** \rightarrow terpinéol.
7. Pourquoi doit-on absolument éviter d'effectuer l'hydrolyse en milieu trop acide ?
8. Le terpinéol ainsi synthétisé présente-t-il une activité optique ? Justifier.

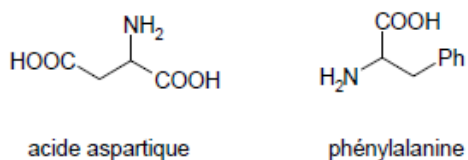
Ex 11 : Synthèse de l'aspartame (**)

L'aspartame est un dipeptide utilisé par l'industrie agro-alimentaire comme substitut hypocalorique du sucre.



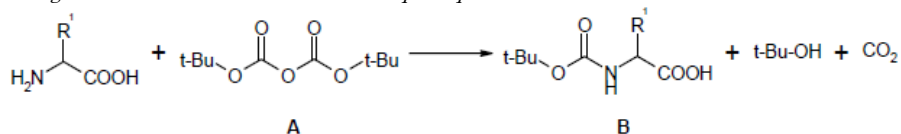
1. Identifier sur la structure de l'aspartame la liaison peptidique. Donner la structure des deux α -acides aminés constitutifs de ce dipeptide.

Une de ses synthèses est présentée ci-après. Elle utilise deux acides aminés, l'acide aspartique et la phénylalanine :



Le plus souvent, en synthèse peptidique, la fonction amine d'un des acides (ici, l'acide aspartique) est bloquée par un groupement t-butoxycarbonyle (appelé « boc »), tandis que la fonction acide carboxylique de l'autre acide aminé (ici, la phénylalanine) est estérifiée. Puis, la liaison peptidique est réalisée par couplage des fonctions restées libres.

Blocage de la fonction amine de l'acide aspartique

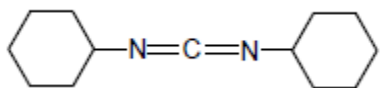


Le composé B ainsi formé sera noté $\text{boc-NH-CH(R}_1\text{)-COOH}$

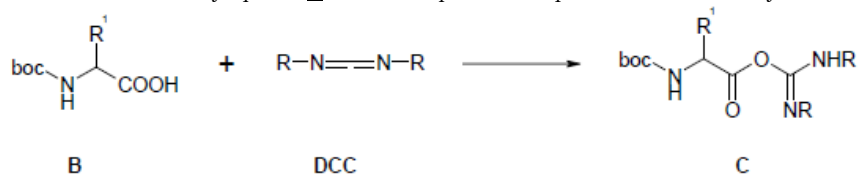
2. Préciser le comportement électrophile ou nucléophile de chacun des réactifs.
3. Proposer un mécanisme pour cette réaction en milieu basique.

Activation de la fonction acide carboxylique de l'acide aspartique par le dicyclohexylcarbodiimide (DCC)

Le DCC est un composé de formule donnée ci-dessous et noté RN=C=NR .



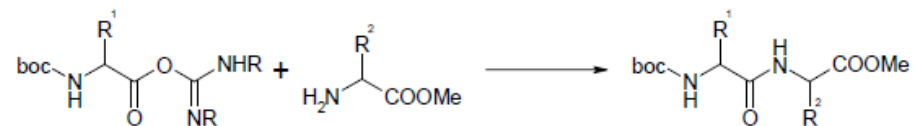
La fonction acide carboxylique de **B** est activée par le DCC pour former une O-acyl urée :



4. Proposer un mécanisme pour cette réaction.
5. Pourquoi le carbonyle de l'O-acyl urée formé est-il plus réactif vis-à-vis d'un nucléophile que le carbonyle d'une fonction acide carboxylique ? Citer deux autres fonctions dérivées d'acide carboxylique, plus réactives qu'un acide carboxylique dans une réaction d'acylation.

Couplage avec la phénylalanine estérifiée

Le composé **C** réagit ensuite avec la phénylalanine estérifiée $\text{H}_2\text{N-CH(R}_2\text{)-COOCH}_3$:



6. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

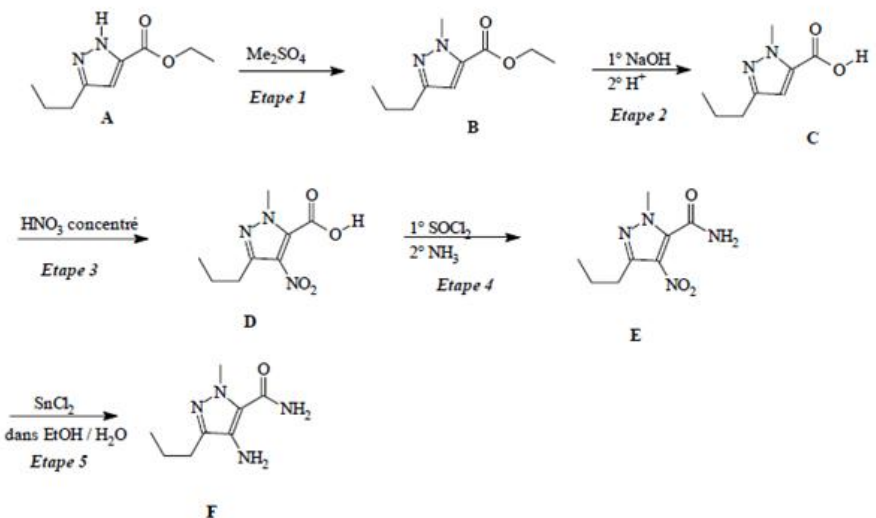
Déprotection des fonctions bloquées

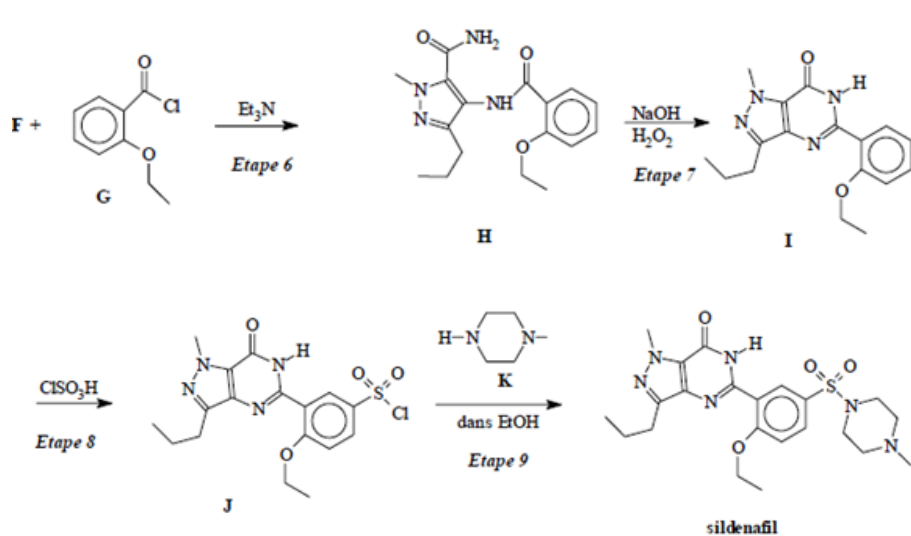
La libération de la fonction amine pour restituer le peptide (aspartame) s'effectue par hydrolyse acide dans des conditions douces. Dans ces conditions, il a été montré que le retour à la fonction amine passe par un carbocation, le 2-méthylpropyle, et que l'on observe la formation de 2-méthylpropène et de dioxyde de carbone.

7. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Ex 12 : Synthèse du sildenafil (**)

Ce problème propose l'étude d'un composé pharmaceutique commercialisé sous le nom de Viagra. Il aborde la synthèse du principe actif, le sildenafil.





1. Préciser la nature de la réaction effectuée dans l'étape 2. Donner son mécanisme réactionnel.

L'étape 4 correspond à deux étapes successives.

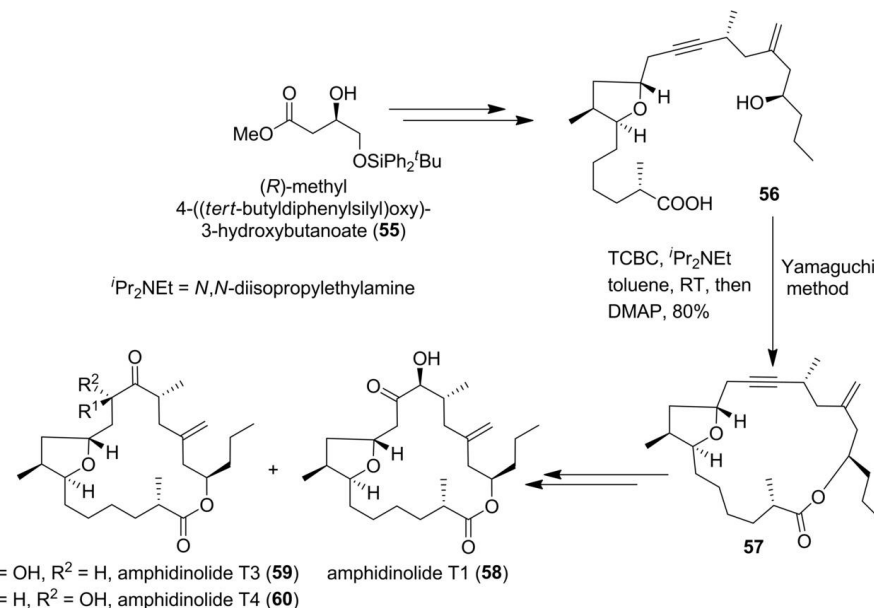
2. Donner l'équation-bilan de chacune de ces réactions.
3. Par quel autre réactif aurait-on pu remplacer le chlorure de thionyle ? Quel est l'intérêt du chlorure de thionyle ?
4. Donner le mécanisme de la seconde réaction.
5. Expliquer l'intérêt stratégique de la première réaction dans la stratégie de synthèse de **E**.
6. Quel est le rôle de la triéthylamine Et_3N dans l'étape 6 ?

Dans l'étape 9, le mécanisme de réaction est analogue à celui de la synthèse de la fonction amide par réaction d'une amine et d'un chlorure d'acyle.

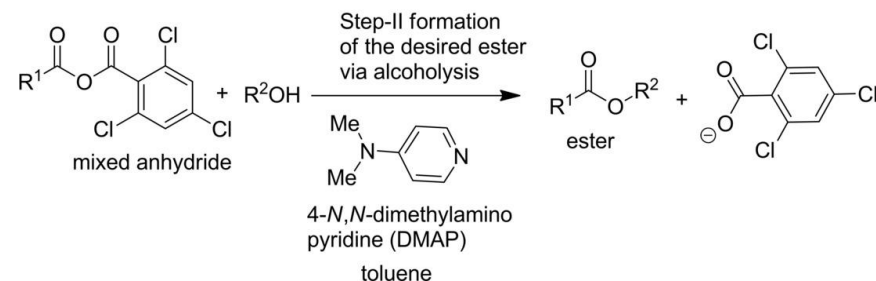
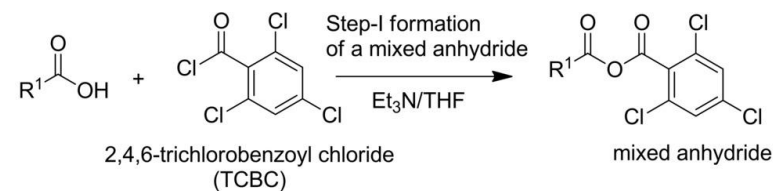
7. Montrer l'analogie existant entre la fonction $-SO_2Cl$ de **J** et une fonction chlorure d'acyle.
8. En déduire un mécanisme pour cette réaction.
9. La molécule diazotée **K** utilisée comme réactif dans cette étape présente deux sites nucléophiles possibles, or un seul des deux réagit. Expliquer la régiosélectivité observée dans cette étape.
10. Le solvant de cette étape est l'éthanol. Quelle réaction parasite pourrait se dérouler entre **J** et l'éthanol ?
11. Comment peut-on justifier que cette réaction parasite n'ait pas lieu alors que le solvant est en très large excès ?

Ex 13 : estérification de Yamaguchi (**)

Les amphidinolides ont été isolés à partir de dinoflagellés, qui vivent en symbiose avec des vers plats marins d'Okinawa. Ils présentent généralement une forte toxicité contre des cellules tumorales. On s'intéresse à une étape clé de la synthèse correspondant à la lactonisation utilisant une estérification de Yamaguchi :



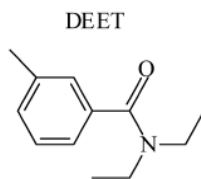
La réaction entre la fonction acide carboxylique du composé **56** est le TCBC en présence d'une amine permet de former un anhydride mixte qui n'est pas isolé mais directement engagé dans une seconde étape en présence de diméthylaminopyridine (DMAP).



1. Proposer un mécanisme pour la formation de l'anhydride mixte sachant que la première étape est une réaction acide-base.
2. Identifier le site nucléophile de la DMAP et expliquer pourquoi c'est un nucléophile plus puissant que la pyridine.
3. Proposer un mécanisme pour la cyclisation sachant que la DMAP intervient comme catalyseur nucléophile et comme base. Justifier la régiosélectivité observée pour la formation de la lactone à partir de l'anhydride mixte.

Ex 16 : Rétrosynthèses (*)

1. A partir d'acide propanoïque, de tout composé organique possédant au maximum un carbone et de tous les réactifs minéraux et solvants souhaitables, préparer :
Le propanoate de propyle
L'acide butanoïque
La propylamine
Le butan-2-ol
Le 2-méthylbutan-2-ol.
2. Proposer les réactifs inorganiques et les conditions opératoires pour obtenir :
La N,N-diéthylamine à partir de chloroéthane et de diméthylamine.
 $CH_3 - CO - CH_2 - CH_2 - C(OH)(C_2H_5)_2$ à partir de $CH_3 - CO - CH_2 - CH_2 - COOCH_3$
+ chloroéthane
3. Le N,N-diéthyl-métatoluénamide (DEET) a la propriété de repousser les insectes.
Proposer une synthèse du DEET à partir de méta-bromotoluène et de tout composé organique possédant au maximum quatre atomes de carbone.



méta-bromotoluène

