

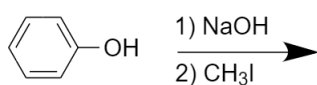
TD O5 – Activation en chimie organique

Application directe du cours

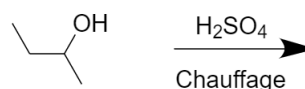
Exercice 1: Reaction... ou pas ?



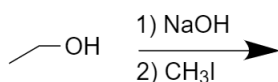
Pour chacune des propositions ci-dessous, indiquer s'il peut se former un ou plusieurs produits et le(s) dessiner le cas échéant. Indiquer les mécanismes lorsque cela est possible.



(a)



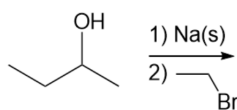
(b)



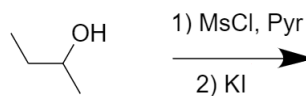
(c)



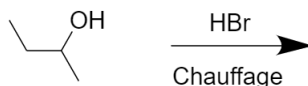
(d)



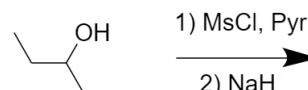
(e)



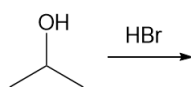
(f)



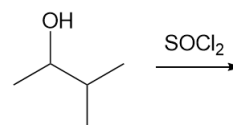
(g)



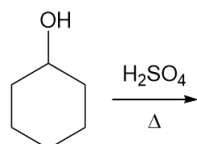
(h)



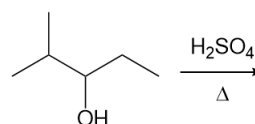
(i)



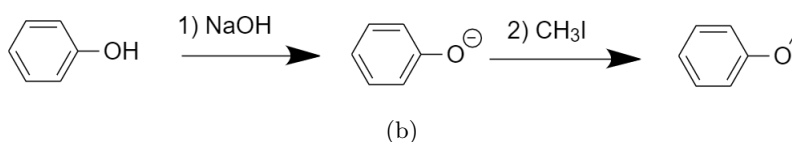
(j)



(k)

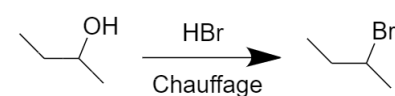
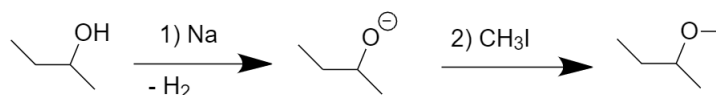


(l)

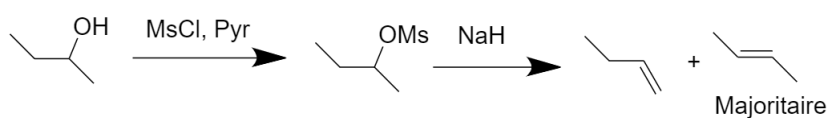
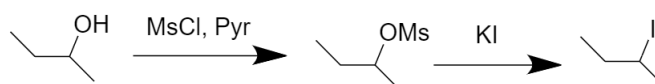


(b) Synthèse de Williamson

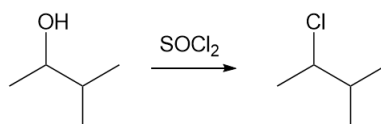
(c) Pas de réaction car la base n'est pas assez forte.

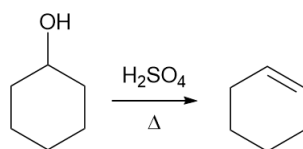


(g) Pas de réaction car l'alcool n'est pas un assez bon groupe partant.

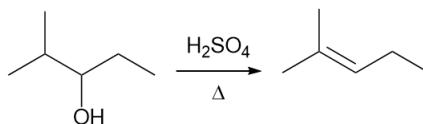


(j) Pas de réaction car l'alcool n'est pas un assez bon groupe partant.





(l) Deshydratation à chaud en milieu acide

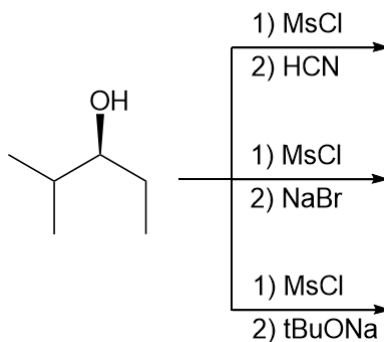


(m) Deshydratation régiosélective à chaud en milieu acide

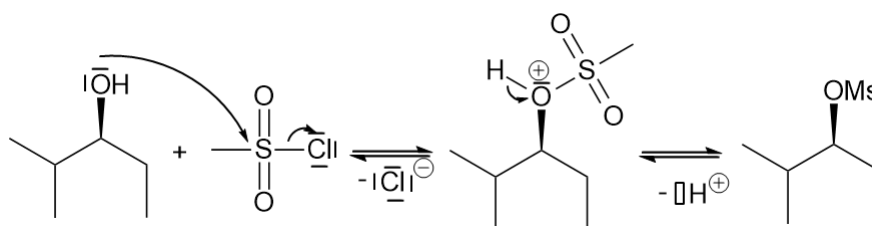
Exercice 2: Activation avant réaction



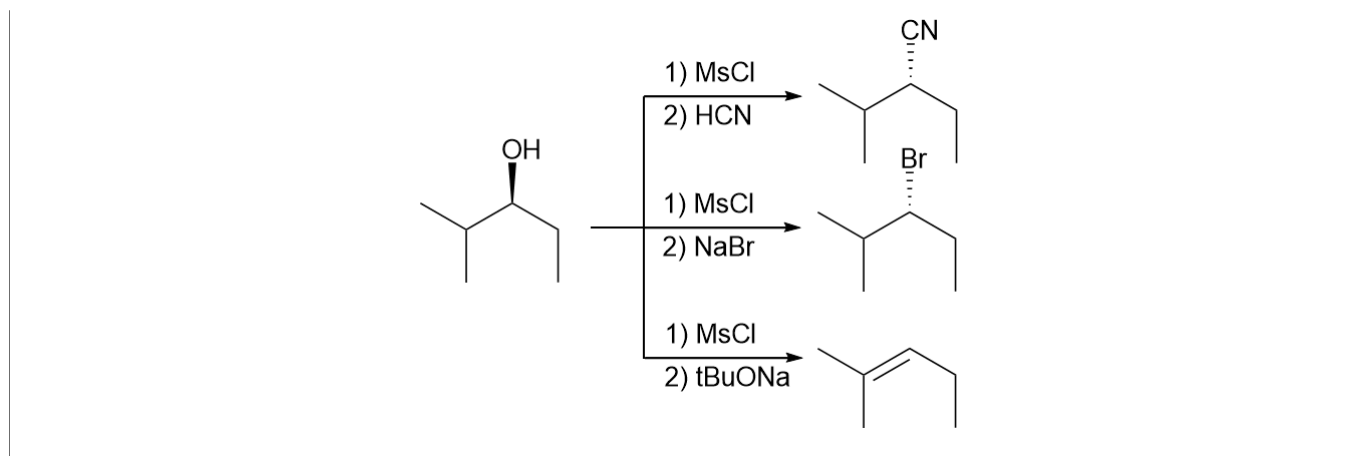
Pour chacune des conditions ci-dessous, préciser le produit majoritaire et le mécanisme de sa formation. Indiquer la sélectivité de la réaction le cas échéant.



Dans chacun des cas on forme l'alcool activé en ester sulfonique :



Ensuite selon la suite de la séquence, on peut obtenir une S_N2 avec HCN ou NaBr ou une E_2 avec tBuONa. Les produits sont donc :



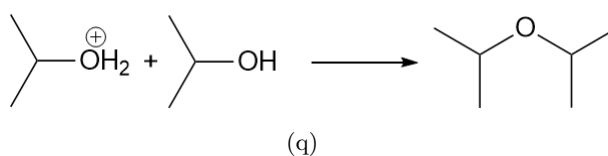
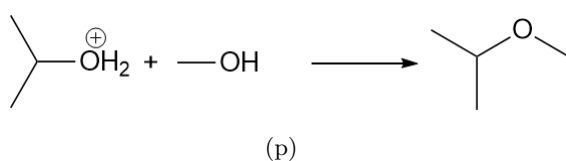
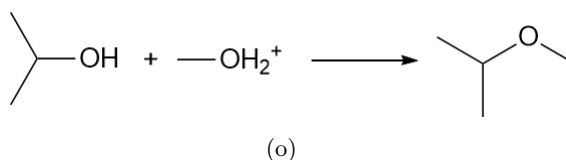
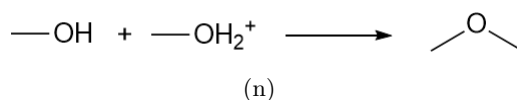
Pour réfléchir un peu plus

Exercice 3: Synthèse d'un étheroxyde



- 1) Montrer que la déshydratation d'un mélange équimolaire de méthanol et de propan-2-ol ne peut pas constituer une préparation intéressante du 2-méthoxypropane. Préciser les autres produits formés et les conditions opératoires.

On peut envisager de se placer en solution acide afin de rendre les alcools de bons groupes partants. On peut alors avoir tous les produits croisés ou non possibles :



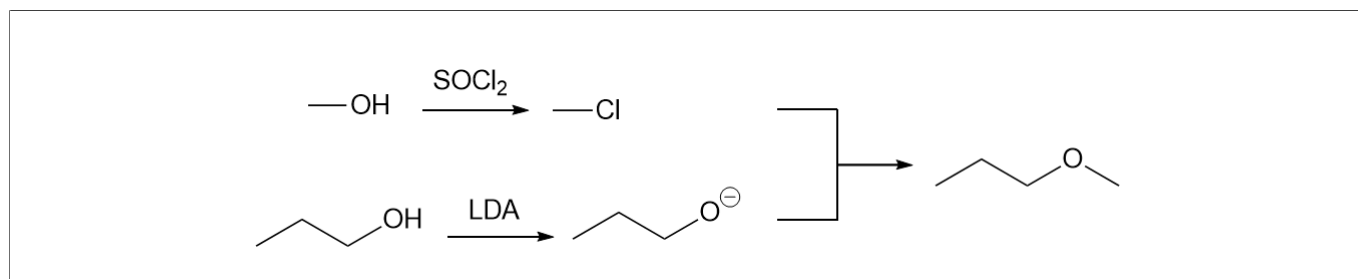
- 2) Proposer alors une voie de synthèse de chacun des produits obtenus.

On utilise la synthèse de Williamson. Un des deux alcools est converti en dérivé halogéné, l'autre est activé par déprotonation.

Exercice 4: Rétrosynthèse du méthoxypropane



Proposer une synthèse en trois étapes du méthoxypropane à partir du méthanol et du propanol.

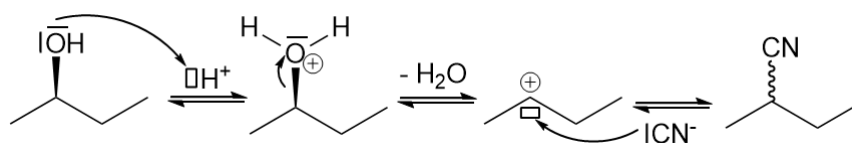


Exercice 5: Activation et stéréochimie



- 1) Le (R)-butan-2-ol réagit avec du cyanure d'hydrogène en milieu acide. Préciser le mécanisme de la réaction, le produit obtenu et l'éventuelle sélectivité.

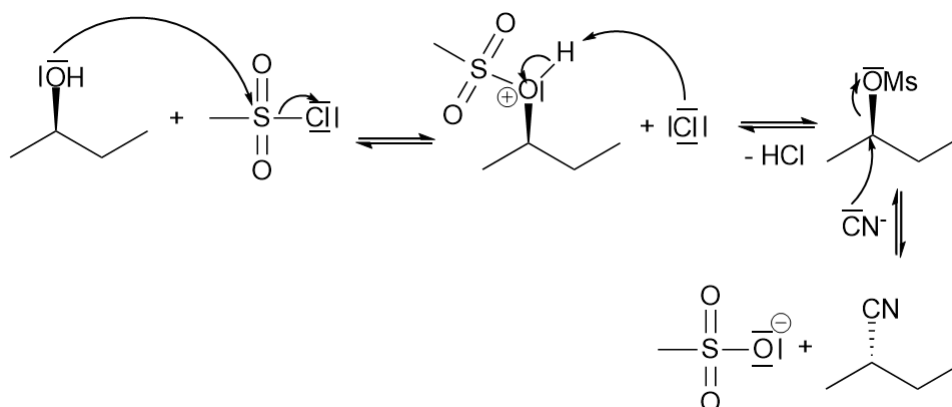
On peut proposer le mécanisme suivant :



A cause de la formation du carbocation, l'addition du cyanure se fait de manière équiprobable sur les deux faces de la molécule. Il n'y a donc pas de stéréosélectivité.

- 2) Le (R)-butan-2-ol réagit avec le chlorure de l'acide méthanesulfonyle (ou chlorure de mésyle) avant d'être mis en présence de cyanure d'hydrogène. Préciser le mécanisme de la réaction, le produit obtenu et l'éventuelle sélectivité. Préciser les modifications à apporter pour améliorer le protocole précédent.

On peut proposer le mécanisme suivant :

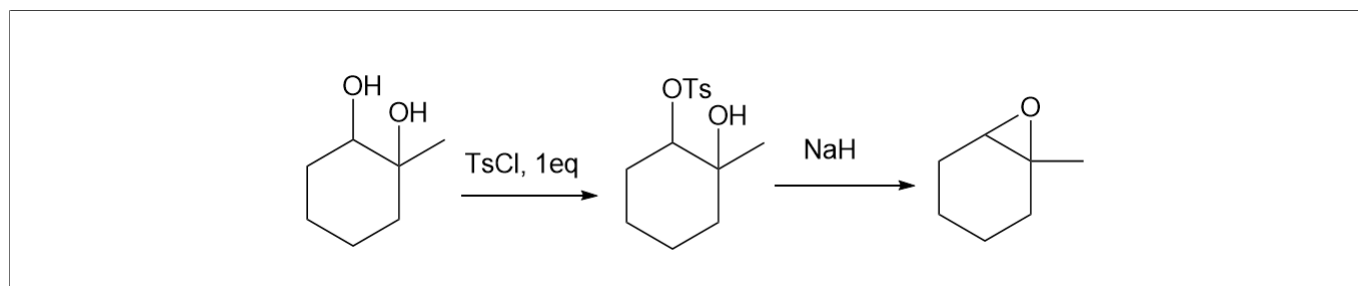


La substitution par le cyanure est une S_N2 on obtient donc le produit de manière énantiopure. La réaction est énantiosélective. Il serait mieux de réaliser ces étapes en milieu basique, par exemple avec de la pyridine, afin d'éviter les produits toxiques comme le cyanure d'hydrogène ou le chlorure d'hydrogène, qui sont tous deux gazeux et dangereux.

Exercice 6: Rétrosynthèse du 1,2-epoxy-1-méthyl-cyclohexane



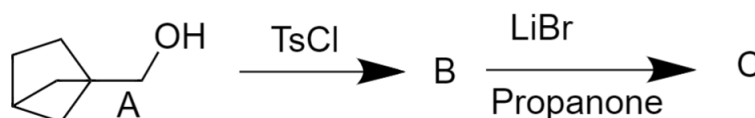
Proposer une synthèse du 1,2-epoxy-1-méthyl-cyclohexane à partir du 1-méthylcyclohexan-1,2-diols.



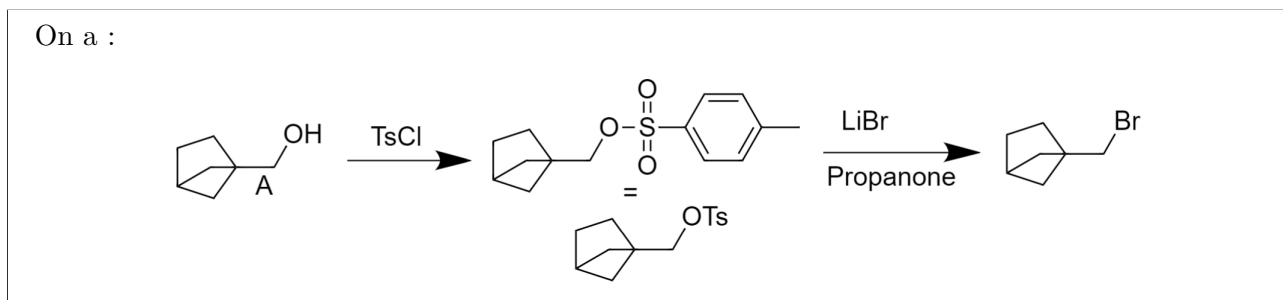
Exercice 7: Courte séquence



On considère la courte séquence réactionnelle ci-dessous :



- 1) Donner les structures de B et C.



- 2) Donner les mécanismes de formation de B et C.

Cf cours

- 3) Est-il possible de passer directement de A à C ? Quelle est l'utilité de passer par B ?

C'est possible grâce à une S_N1 en milieu acide. Cependant le rendement risque d'être faible c'est pourquoi on active le caractère groupe partant de l'alcool via le passage par B.

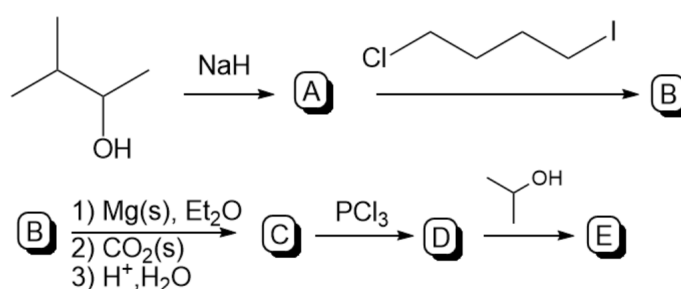
- 4) En quoi la propanone est-elle un solvant adapté pour la deuxième étape ?

La propanone est un solvant polaire aprotique non nucléophile. Ainsi, elle n'entre pas en concurrence avec le nucléophile (Br^-) de part son aspect non nucléophile. Son aspect polaire permet la dissolution des ions bromures et la stabilisation des états de transitions chargés.

Exercice 8: Séquence réactionnelle

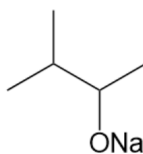


On considère la séquence réactionnelle ci-dessous :



- 1) Donner la structure de A et justifier sa formation.

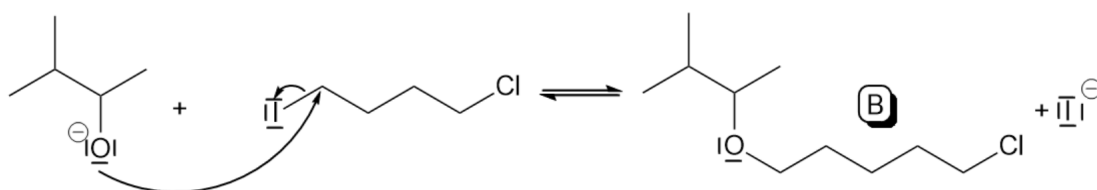
La structure de A est :



Sa formation se justifie par le fait que H^- est une très bonne base associée au couple H_2/H^- de pKa environ égal à 35. Comme l'alcool est l'acide du couple alcool/alcoolate dont le pKa est environ égal à 16-18, la réaction acido-basique est clairement quantitative. Il faut encore ajouter que H_2 est un gaz qui va s'échapper du milieu réactionnel après protonation ce qui va encore déplacer la réaction dans le sens direct.

- 2) Donner la structure de B et dessiner le mécanisme de sa formation. Justifier le choix du mécanisme ainsi que la sélectivité observée.

La structure de B ainsi que le mécanisme de sa formation sont proposés ci-dessous :



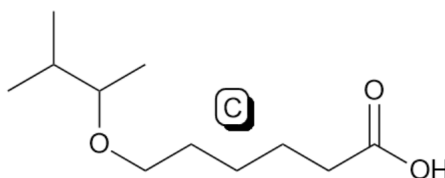
Le mécanisme proposé est une $\text{S}_{\text{N}}2$ car le dérivé halogéné est primaire avec un très bon nucléophile. On observe une chimiosélectivité car c'est le meilleur nucléophile qui réagit, à savoir l'iode car il est plus polarisable que le chlore.

- 3) Justifier l'intérêt de la 1ère étape.

La première étape permet d'activer la nucléophilie de l'alcool en vue de réaliser la substitution dans la 2e étape.

- 4) Donner la structure de C ainsi que le mécanisme associés aux étapes 2 et 3 de cette transformation.

La structure de C est proposée ci-dessous :

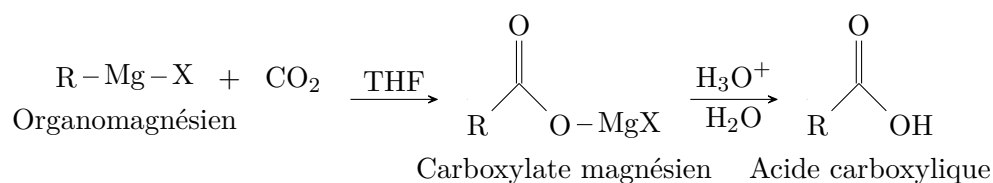


La transformation passe par un organomagnésien suivie d'une addition sur le CO_2 avant une hydrolyse acide. Les mécanismes sont dans le cours.

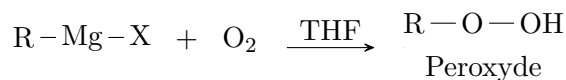
- 5) Préciser les précautions à prendre lors de l'étape de formation de C.

Les précautions sont les suivantes : Les précautions sont les suivantes :

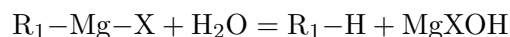
- Il faut se placer à l'abri du CO_2 pour éviter de faire réagir le dioxyde de carbone selon le bilan ci-dessous. On place alors quand c'est possible le montage sous atmosphère inerte (N_2).



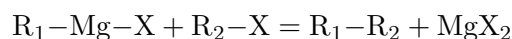
— Idem pour le dioxygène. On obtiendrait un peroxyde ou un alcool selon la température. On aurait la réaction :



— Verrerie sèche et anhydre pour éviter la réaction acido-basique avec de l'eau.



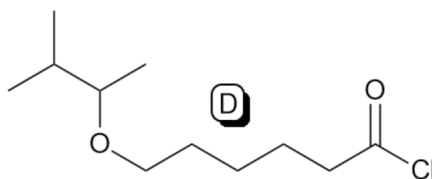
— Ajout goutte à goutte lent de l'halogénoalcane pour éviter le couplage de Würtz. En effet, cela permet à l'halogénoalcane d'être toujours en forte dilution. C'est également pour cela qu'on ne le verse jamais pur lors de l'addition.



— Présence d'un bain eau-glace à portée de main en cas d'emballement de la réaction.

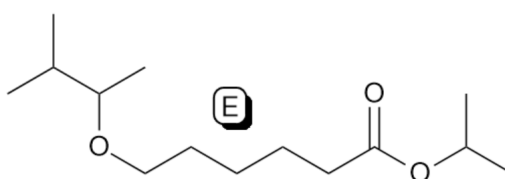
6) Donner la structure de D.

La structure de D est proposée ci-dessous :



7) Donner la structure de E ainsi que le mécanisme de sa formation.

La structure de E est proposée ci-dessous :



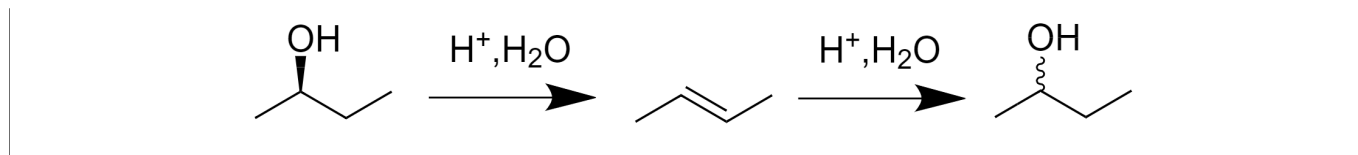
Il s'agit d'une estérification en présence d'un chlorure d'acyle. Le mécanisme d'addition-élimination est dans le cours.

Exercice 9: Racémisation d'un alcool



Le (R)-butan-2-ol optiquement pur se racémise en milieu acide aqueux. Expliquer.

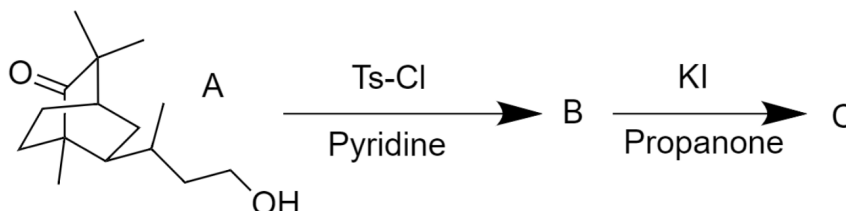
En milieu acide, on sait qu'il peut avoir la réaction de déprotonation des alcools. On peut donc observer la formation de but-2-ène majoritairement d'après la règle de Zaitsev. Ensuite, le but-2-ène peut subir l'addition d'une molécule d'eau et former le butan-2-ol. Cependant, comme cette addition est non stéréosélective, on obtient à la fois du R et du S. Finalement il y a racémisation et c'est résumée par la séquence suivante :



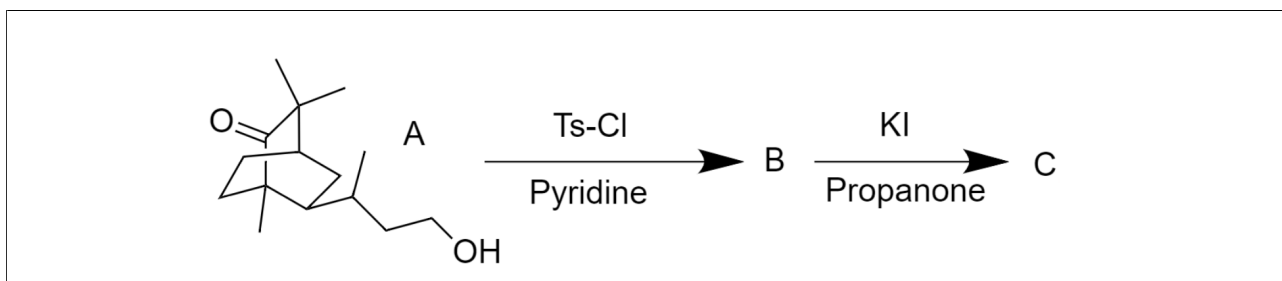
Exercice 10: Etude du patchoulol

■□□□

On étudie la fin de la synthèse du patchoulol, une molécule odorante. Pour cela, on considère la courte séquence ci-après :



- 1) Préciser les structures de A et B.



- 2) Donner les mécanismes pour les deux étapes.

La première étape est une étape d'activation de la nucléofugacité de l'alcool. Le mécanisme est dans le cours. Cela permet de préparer la deuxième étape qui est une S_N2 .

- 3) Quelle est l'utilité de la première étape ?

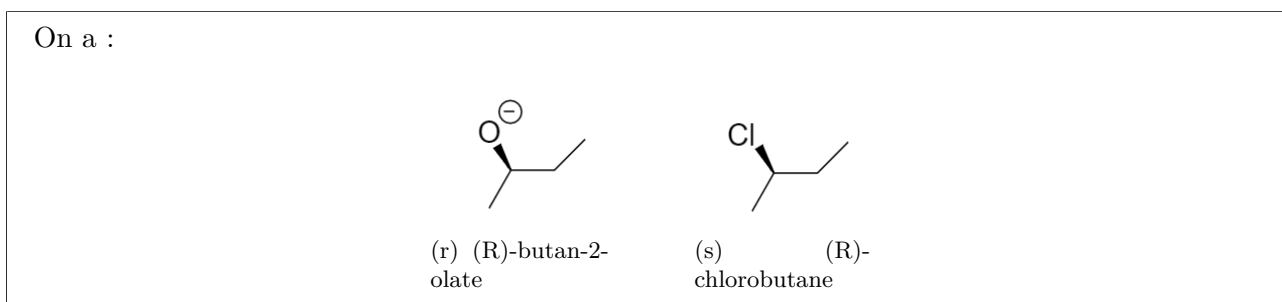
Il s'agit d'une étape d'activation de la nucléofugacité du groupe hydroxyle en le transformant en un chlorure de tosylé.

Exercice 11: Etude d'une synthèse de Williamson

■□□□

On étudie la réaction du (R)-butan-2-olate sur le (R) 2-chlorobutane. On obtient un produit P de formule brute $C_8H_{18}O$.

- 1) Dessiner les réactifs.

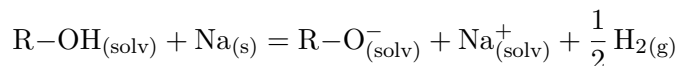


- 2) Proposer un réactif pour transformer le butan-2-ol en son dérivé chloré correspondant.

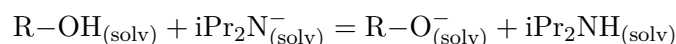
On peut utiliser du SOCl_2 , le chlorure de thionyle, du trichlorure de phosphore PCl_3 ou encore faire une séquence activation sous la forme d'un ester sulfonique suivie d'une S_N .

- 3) Proposer deux réactifs pour transformer le butan-2-ol en butan-2-olate. Donner les bilans détaillés et commenter les réactions.

On peut utiliser du sodium solide :

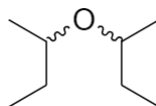


On peut également utiliser une base forte telle que le LDA iPr_2N^- :



- 4) Indiquer le groupe fonctionnel de P, dessiner et nommer P, sans se soucier de la stéréochimie.

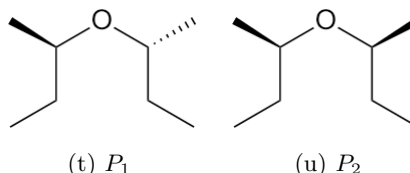
Il s'agit d'une fonction éther. P est :



P est le 2-(but-2-oxy)-butane.

- 5) Quels sont les deux mécanismes possibles pour obtenir P ? Dans chaque cas préciser la stéréochimie du ou des produits P obtenus.

On peut faire une $\text{S}_\text{N}1$ ou une $\text{S}_\text{N}2$. On peut obtenir deux diastéréoisomères P_1 et P_2 :



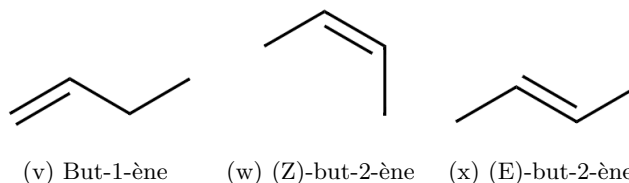
Dans le cas d'une $\text{S}_\text{N}2$, on obtient uniquement P_2 . Dans le cas de la $\text{S}_\text{N}1$, on obtient un mélange des deux à 50% /50% .

- 6) Dans l'hypothèse où seul P (et ses éventuels stéréoisomères) est produit, quelle est l'activité optique de la solution obtenue ?

Attention, P_1 est un composé méso et est donc achiral. En effet, on observe la présence d'un plan de symétrie vertical dans le dessin proposé. En revanche P_2 est bien chiral. La solution est donc active optiquement du fait de P_2 uniquement.

- 7) Cette réaction peut donner lieu à de nombreux sous-produits. Les représenter, les nommer et donner le mécanisme de leur formation.

On peut obtenir les produits issus des déshydratations du chlorobutane en considérant le butanoate comme une base. On a donc formation de :

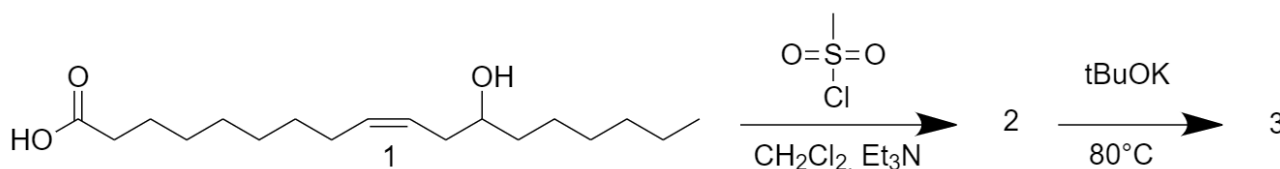


D'après la règle de Zaitsev, le but-1-ène est minoritaire. De plus, dû à un léger effet stérique, le Z est minoritaire sur le E but-2-ène.

Exercice 12: Synthèse de l'acide ruménique



On peut synthétiser industriellement de l'acide ruménique 3 par déshydratation de l'acide ricinoléique 1. Pour ce faire, on dissout 2,50 g d'acide ricinoléique dans 15 mL de dichlorométhane et 5 mL de triéthylamine. On ajoute ensuite 3,00 g de chlorure de mésyle à 4°C. On observe l'apparition d'un précipité blanc au cours de la réaction, le chlorure de pyridinium. Une fois la réaction effectuée, on ajoute 75 mL d'acide chlorhydrique à 3 mol.L⁻¹. Le composé blanc est filtré. On extrait ensuite le filtrat à l'aide de trois fois 60 mL d'éther diéthylique. Une fois séché et le solvant évaporé, on récupère de cette extraction 2,95 g de produit 2. On chauffe ensuite le produit obtenu à 80°C en présence de tert-butanolate de potassium. On obtient l'acide ruménique, entre autres produits.

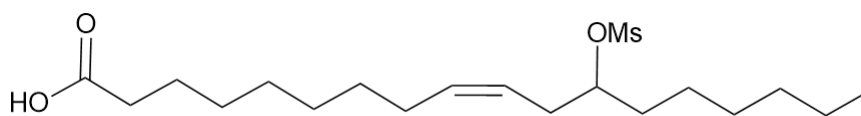


On donne :

$$M_1 = 298 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1} \quad M_2 = 377 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1} \quad M_{\text{MsCl}} = 114,5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

- 1) Donner le bilan de la réaction de 1 à 2 ainsi que son mécanisme.

On effectue la synthèse de l'ester sulfonique sur l'alcool. Le mécanisme est dans le cours. On obtient à la fin :



- 2) Quelle est l'utilité de la pyridine ? Pourquoi en faut-il au moins deux équivalents ?

Il s'agit d'une base. Elle doit éviter la production de chlorure d'hydrogène toxique. Il en faut deux équivalents car elle va également réagir avec la fonction acide carboxylique.

- 3) Quel est l'utilité de l'ajout d'acide chlorhydrique avant l'extraction ?

Cela permet de reprotonner l'acide carboxylique qui avait été déprotonné par la pyridine. On augmente donc la solubilité en phase organique.

- 4) Expliquer pourquoi extraire par trois fois 60 mL plutôt que 180 mL.

Il est toujours plus efficace d'extraire en plusieurs fois plutôt qu'en une fois, au volume de solvant total fixé.

- 5) Calculer le rendement de la première étape.

On calcule les quantités de matière des réactifs :

$$n_1 = \frac{m_1}{M_1} = \frac{2,5}{298} = 8,39 \text{ mmol}$$

$$n_{\text{MsCl}} = \frac{m_{\text{MsCl}}}{M_{\text{MsCl}}} = \frac{3,00}{114,5} = 26,2 \text{ mmol}$$

Ainsi c'est le composé 1 qui est limitant. Et la quantité de 2 :

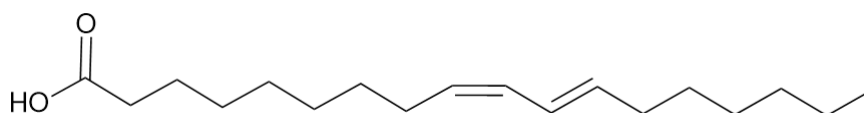
$$n_2 = \frac{m_2}{M_2} = \frac{2,95}{377} = 7,82 \text{ mmol}$$

On peut donc calculer le rendement :

$$r = \frac{7,82}{8,39} = 0,93$$

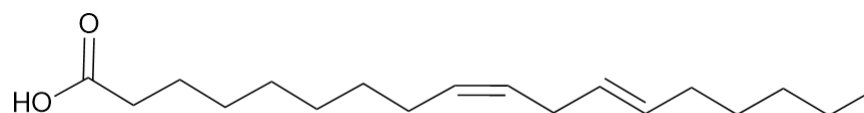
- 6) Donner le nom de la réaction observée lors de la deuxième étape. Indiquer le produit majoritaire obtenu.

Il s'agit d'une élimination. On obtient :

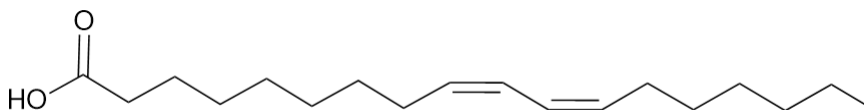


- 7) Quels sont les autres sous produits que l'on peut observer ? Pourquoi 3 est formé préférentiellement ?

On obtient l'alcène conjugué à la liaison déjà présente d'après la règle de Zaitsev. On aurait pu obtenir également :



(a) On obtient l'alcène conjugué prioritairement

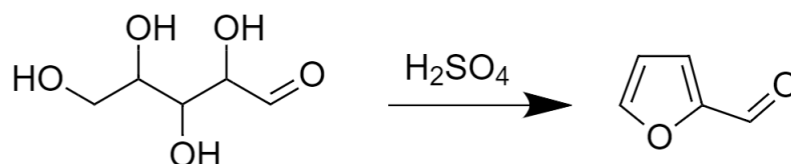


(b) On obtient la double liaison (E) plutôt que (Z)

Exercice 13: Etude d'une réaction



Proposer un mécanisme permettant de rendre compte du bilan suivant :



Il s'agit d'une cyclisation par substitution d'un groupement OH (après activation) puis de deux déshydratations.

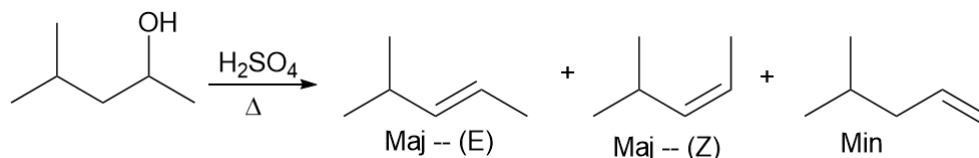
Exercice 14: Réarrangements



1) On considère le 4-méthylpentan-2-ol que l'on place en présence d'acide sulfurique concentré.

a) Identifier les produits possibles et parmi eux le produit majoritaire.

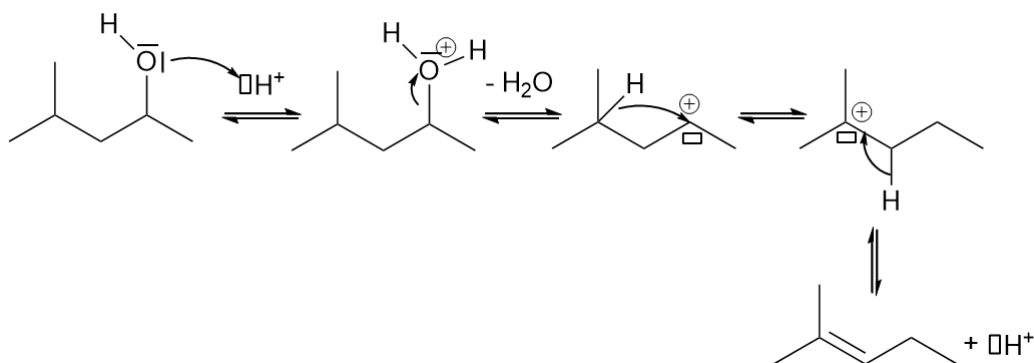
On peut obtenir trois produits :



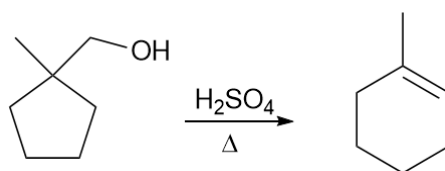
Le produit majoritaire est indiqué Maj- (E). En effet, d'après la règle de Zaitsev, on obtient l'alcène le plus stable, ici c'est-à-dire le plus substitué. Sa configuration est plutôt favorisée vers le (E) pour des raisons de gêne stérique.

b) Le produit majoritaire attendu n'est obtenu qu'en faible proportion alors qu'on obtient du 2-méthylpent-2-ène. Expliquer à l'aide d'un mécanisme.

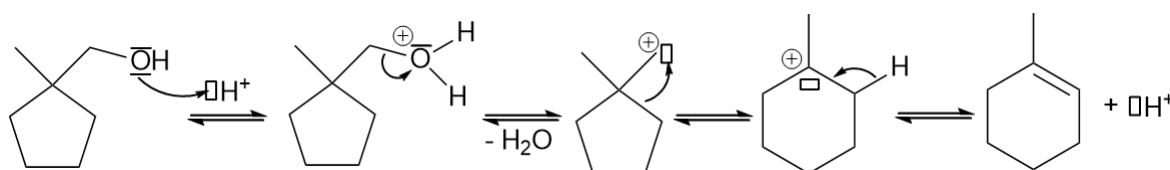
On peut observer un réarrangement de carbocation :



2) Expliquer la réaction suivante en proposant un mécanisme :



On observe un réarrangement intermoléculaire :



Il s'agit d'une cyclisation par substitution d'un groupement OH (après activation) puis de deux déshydratations.