

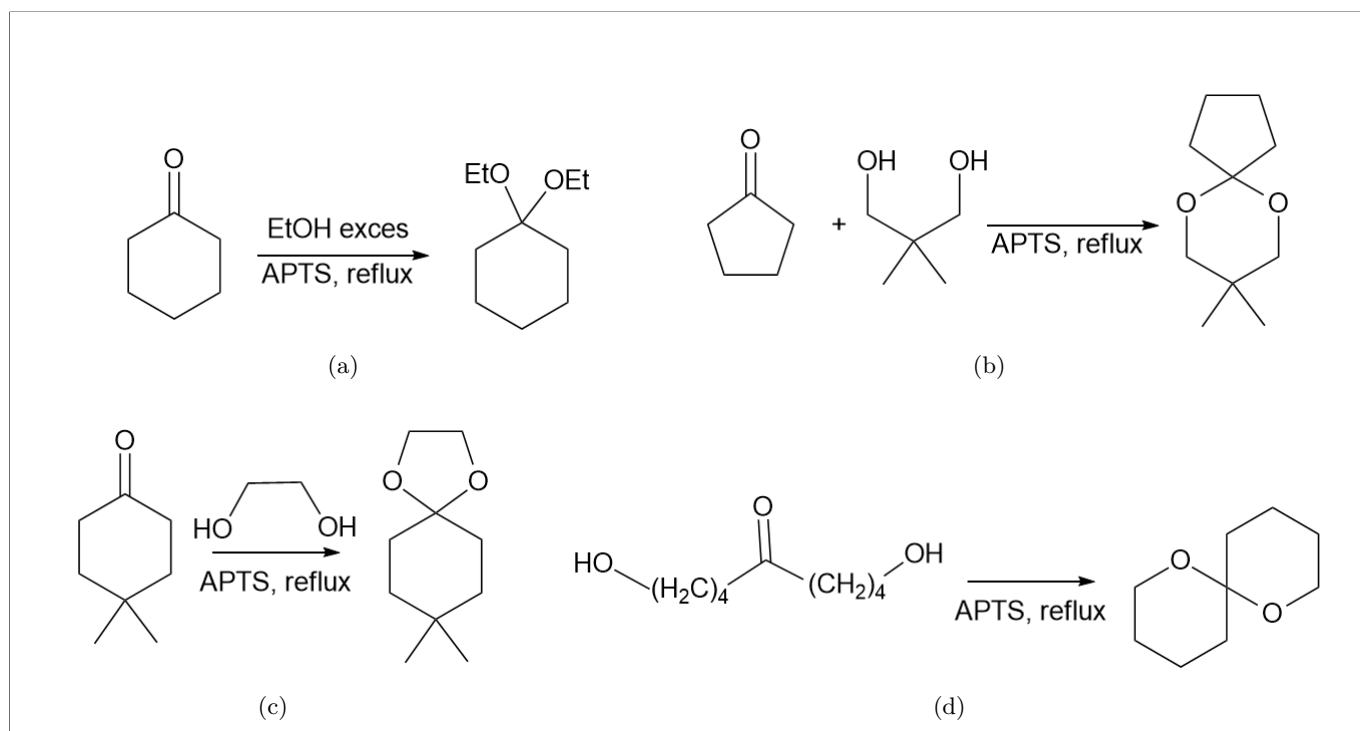
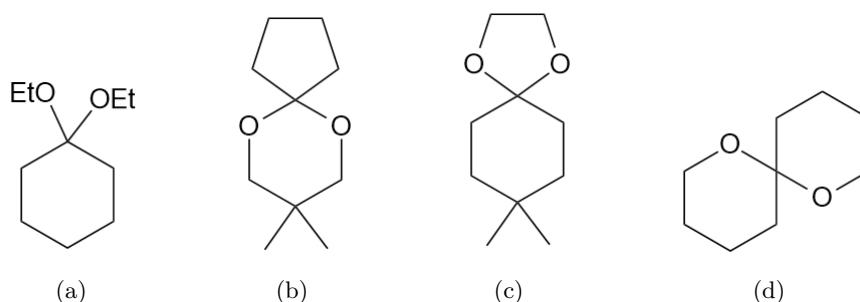
TD O6 – Protection en chimie organique

Application directe du cours

Exercice 1: Réactifs pour l'acétalisation



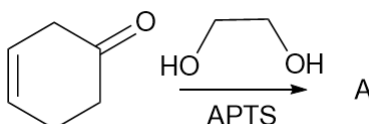
Proposer des réactifs et des conditions opératoire pour obtenir chaque produit ci-dessous.



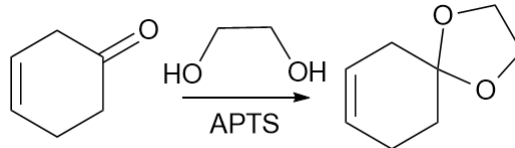
Exercice 2: Mécanisme de l'acétalisation



Identifier le produit A et proposer un mécanisme pour sa formation :



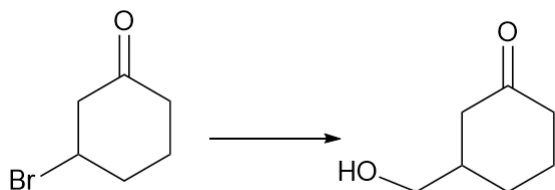
Le mécanisme est celui du cours. On identifie A :



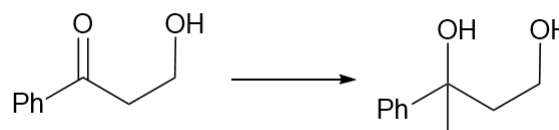
Exercice 3: Détermination de conditions opératoires



Proposer une suite de réaction permettant de réaliser chaque transformation ci-dessous.

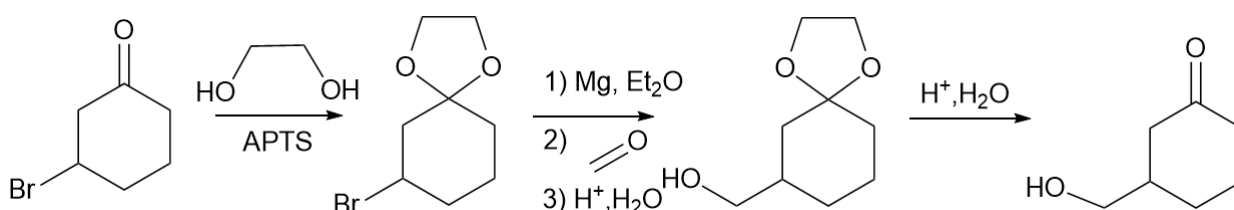


(a)



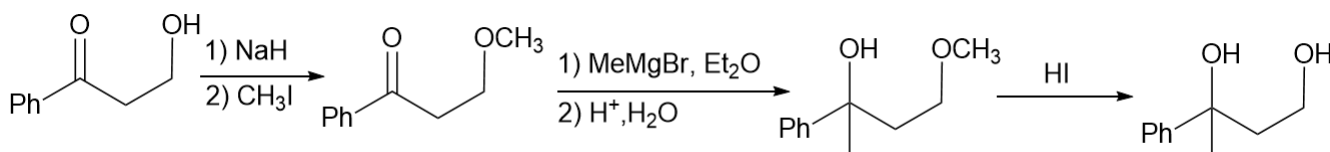
(b)

Pour la a), on peut proposer :



En effet, on prend soin de protéger la fonction cétone de l'addition de l'organomagnésien de la 2e étape.

Pour la b), on peut proposer :

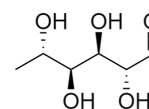


En effet, on prend soin de protéger la fonction alcool afin d'éviter qu'elle ne réagisse avec l'organomagnésien dans la 2e étape.

Exercice 4: Etude d'un sucre

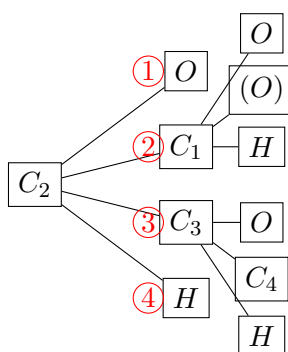


On considère le rhamnose naturel donné ci-contre :



1) Déterminer la configuration absolue de tous les carbones stéréogéniques.

On considère les carbones selon la numérotation de la nomenclature officielle. Commençons par C_2 . On a d'après les règles CIP :



On peut donc observer la rotation dans le sens trigonométrique. Le groupement prioritaire étant vers l'arrière, alors C_2 est de configuration R.

De même on trouve les configurations respectives de C_3, C_4 et C_5 R, S et S.

- 2) Donner le nom systématique du rhamnose en nomenclature officielle.

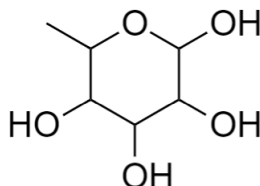
Il s'agit du (R,R,S,S)-2,3,4,5-tétrahydroxyhexanal.

- 3) Combien cette molécule possède-t-elle d'isomères de configuration ?

Il y a deux possibilités pour chaque carbone stéréogénique, soit $2^4 = 16$ au total.

- 4) Représenter la forme fermée cyclique du rhamnose, sans prendre en compte la stéréochimie. Quelle est la nouvelle fonction chimique présente ?

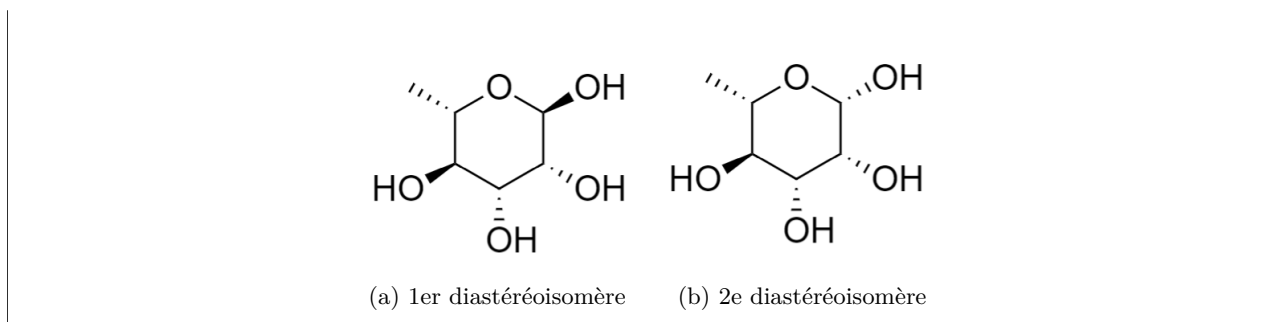
On a :



Il s'agit d'une fonction hémiacétal.

- 5) Indiquer le nombre de stéréoisomères de configuration que l'on peut obtenir sous forme cyclique à partir du rhamnose. Les représenter.

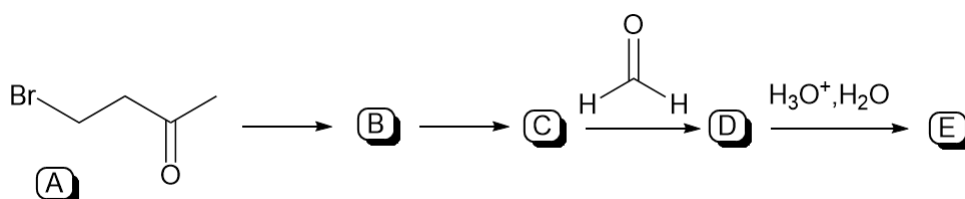
On sait que dans le rhamnose 4 centres sont fixés. L'hémiacétalisation entraîne la création d'un nouveau centre. On choisit donc déjà la stéréochimie des quatre centres fixés. Soit on a une vision dans l'espace qui permet de le faire directement, soit on utilise les configurations absolues. Celles-ci sont inchangées donc on doit retrouver les mêmes avant et après la cyclisation. On a donc :



Exercice 5: Synthèse à partir de la bromobutanone



On considère séquence ci-dessous :

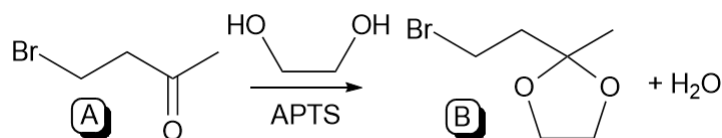


- 1) Nommer le produit A selon la nomenclature officielle.

Il s'agit de la 4-bromobutan-2-one.

- 2) Proposer des conditions opératoires pour la protection de la fonction cétone ainsi que le bilan associé. Proposer alors une structure pour le produit B selon votre proposition.

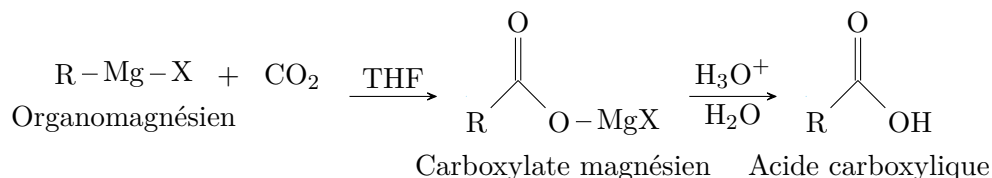
On peut proposer une acétalisation en milieu acide par l'éthylène glycol en utilisant un appareil de Dean-Stark pour optimiser le rendement. Le bilan est :



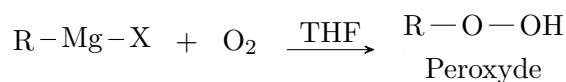
- 3) C est l'organomagnésien obtenu issu de B. Détailler les conditions opératoires et les précautions associées.

Il s'agit de la synthèse magnésienne. On choisit un solvant polaire aprotique comme l'éther diéthylique. Voici les conditions :

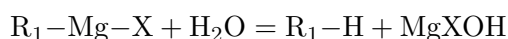
- Il faut se placer à l'abri du CO_2 pour éviter de faire réagir le dioxyde de carbone selon le bilan ci-dessous. On place alors quand c'est possible le montage sous atmosphère inerte (N_2).



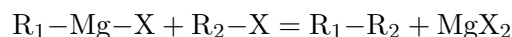
- Idem pour le dioxygène. On obtiendrait un peroxyde ou un alcool selon la température. On aurait la réaction :



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

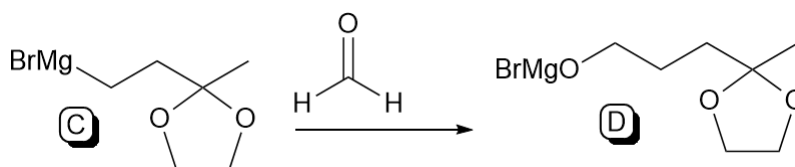


- Ajout goutte à goutte lent de l'halogénoalcane pour éviter le couplage de Würtz. En effet, cela permet à l'halogénoalcane d'être toujours en forte dilution. C'est également pour cela qu'on ne le verse jamais pur lors de l'addition.



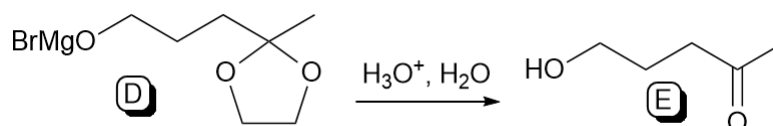
- 4) Détailler le mécanisme d'obtention de D et préciser sa structure.

Il s'agit de l'addition d'un organomagnésien sur une cétone, sans l'hydrolyse.. On obtient :



- 5) Préciser la structure de E et justifier le double intérêt de cette étape.

On obtient E après hydrolyse de l'alcoolate magnésien et hydrolyse de l'acétal (déprotection) selon le bilan :



- 6) Justifier l'intérêt de la protection effectuée.

L'organomagnésien synthétisé aurait réagi de manière inter- ou intramoléculaire avec la cétone si celle-ci n'était pas protégée en acétal. La synthèse n'aurait alors pas conduit au produit désiré.

- 7) On considère les mêmes étapes 2 et 3 à partir du 4-bromobutan-2-ol.

- a) Justifier la nécessité d'une protection.

L'alcool peut réagir dans une réaction acide-base avec l'organomagnésien. Il faut donc le protéger.

- b) Justifier que protéger l'alcool sous forme d'ester n'est pas adapté.

Un organomagnésien réagit sur un ester. Ainsi, protéger l'alcool en ester ne fait que transformer le problème sans le résoudre.

- c) Proposer des conditions de protection adapté et donner la structure du produit obtenu.

On peut protéger l'alcool en étheroxyde grâce à la synthèse de Williamson. On propose l'utilisation d'une base forte, comme NaH, puis l'addition du iodométhane. Cependant, pour éviter la réaction de l'alcoolate sur la fonction bromo, il faut se placer en large excès de iodométhane et en défaut de bromobutanol.

- d) Proposer des conditions de déprotection.

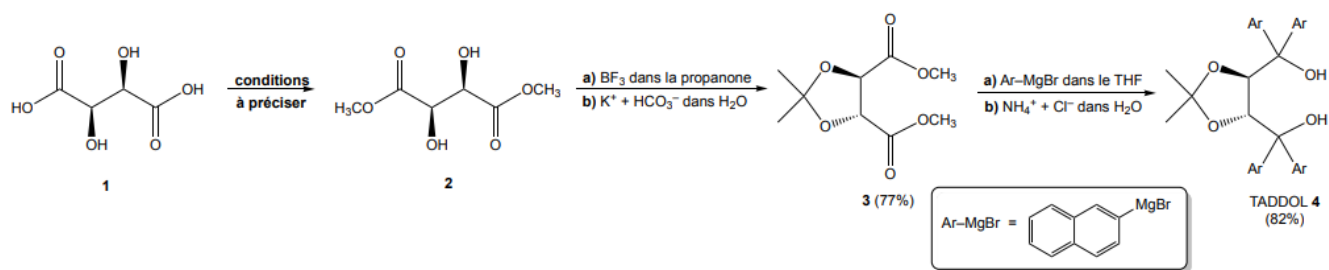
Des conditions acides fortes suffisent à déprotéger un étheroxyde d'un groupement méthyle.

Pour réfléchir un peu plus

Exercice 6: Synthèse du TADDOL



On considère la séquence ci-dessous, conduisant à la synthèse du TADDOL :



1) Identifier les étapes de protection dans cette séquence.

La première étape est une protection des fonctions acides carboxyliques sous forme d'esters. La deuxième étape est la protection d'un diol sous forme d'acétal.

2) Justifier l'utilité de ces protections.

Les alcools et les acides carboxyliques auraient pu réagir avec l'organomagnésien de la dernière étape par une réaction acide base. Il faut donc inhiber cette réactivité par les protections proposées.

3) Donner des conditions opératoires pour la transformation de 1 en 2.

Il s'agit d'une estérification. On peut proposer de traiter 1 dans le méthanol en présence d'acide sulfurique concentré. Le montage sera équipé d'un Dean-Stark pour déplacer l'équilibre.

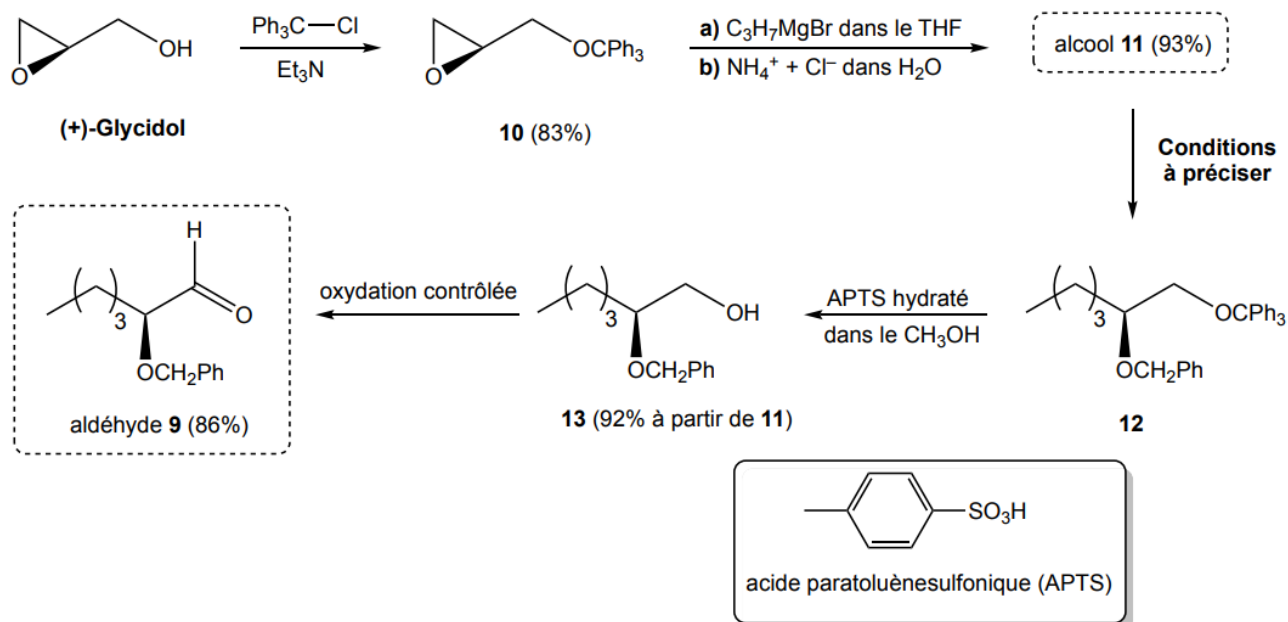
4) Proposer des conditions de déprotection du TADDOL.

Il s'agit de l'hydrolyse d'un acétal, réalisée en conditions aqueuses acides.

Exercice 7: Synthèse à partir du glycidol

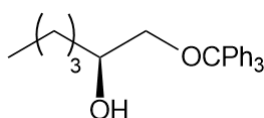


On considère la séquence ci-dessous, :



1) Identifier la structure de 11 et proposer un mécanisme pour sa formation.

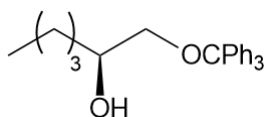
La structure de 11 est donnée ci-dessous :



Il est obtenu par substitution de l'organomagnésien sur l'époxyde du glycidol par un mécanisme de S_N2 , voir le cours.

- 2) Préciser les conditions de la formation de 12.

On effectue une synthèse de Williamson :



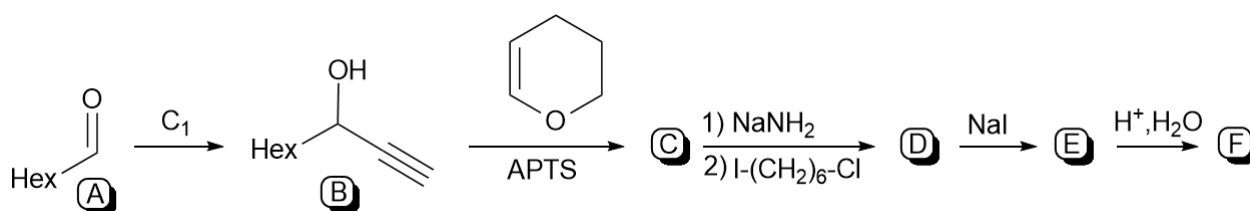
- 3) Préciser l'utilité des étapes 1, 3 et 4.

Les étapes 1 et 3 sont des étapes de protection. En 1, on protège l'acidité de la fonction alcool pour éviter sa réaction avec l'organomagnésien. En 3, on protège le deuxième alcool obtenu pour éviter son oxydation par la suite. L'étape 4 est la déprotection de l'alcool que l'on veut oxyder ensuite. On constate ici l'utilisation de groupements protecteurs orthogonaux.

Exercice 8: Synthèse et protection

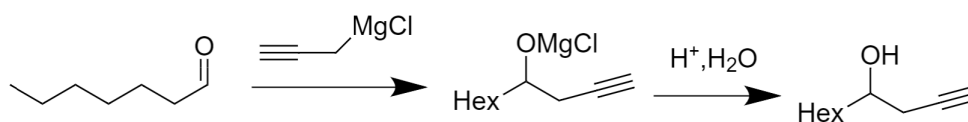


On étudie la synthèse suivante :



- 1) Trouver des conditions expérimentales et un réactif pour synthétiser B depuis A en deux étapes. Donner le mécanisme. Préciser le mode de préparation du réactif utilisé.

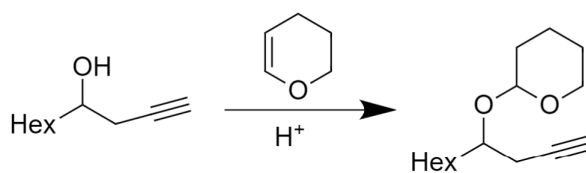
On effectue l'addition d'un organomagnésien sur une cétone.



Voir le cours pour le mécanisme et la formation de l'OMg.

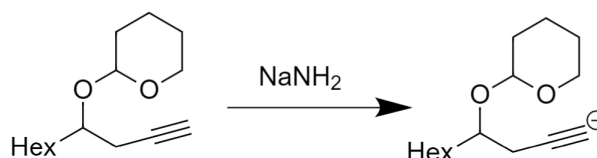
- 2) Donner le composé C et le mécanisme de la formation.

Il s'agit de la protection par le DHP.



- 3) Pour le passage de C à D, on précise que $NaNH_2$ réagit comme une base sur le proton porté par le fonction alcyne. Dessiner le réactif obtenu.

On sait que les fonctions alcynes vraies possèdent des propriétés acides. On forme donc l'ion acétylure en premier.

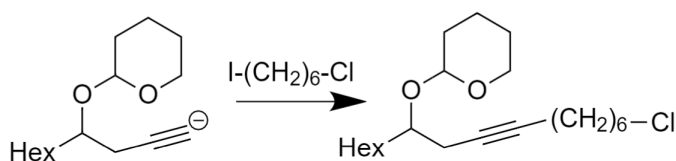


- 4) Quelle sélectivité est observée lors de la formation de D ? Justifier.

C'est l'iode qui est substitué préférentiellement au chlore car c'est un meilleur groupe partant. On a donc une chimiosélectivité.

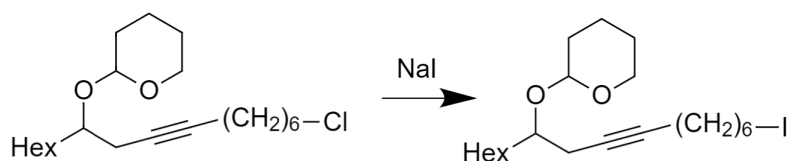
- 5) Donner le composé D ainsi que le mécanisme de sa formation.

l'acétylure C' est un très bon nucléophile qui peut alors réagir sur le carbone portant l'atome d'iode pour faire une S_N2 .



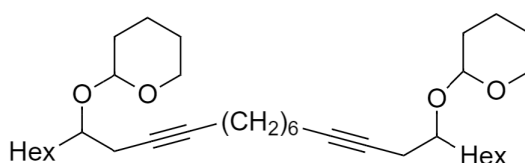
- 6) Donner le composé E.

Il s'agit encore d'une substitution de l'iode par le chlore.



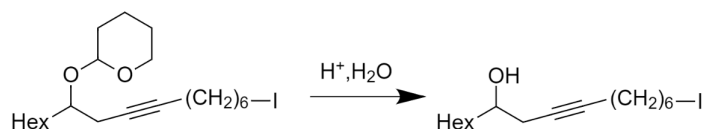
- 7) Aurait-il été possible d'obtenir E en une étape de moins à partir d'un composé diodé et non monochloré et monoiodé (étape C->D) ?

Non, il y aurait eu des risques de couplages de deux C sur le même composé diodé. On aurait obtenu le produit indésirable :



- 8) Donner la structure de F et le mécanisme de sa formation.

Il s'agit de l'hydrolyse du THP :



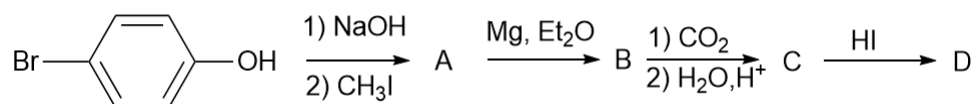
9) Expliquer précisément la nature des étapes B->C et E->F. Quelle est leur utilité ?

Il s'agit d'une étape de protection puis de déprotection. Cela permet d'inhiber la basicité de l'alcool qui aurait gêné lors de l'addition d'amidure de sodium.

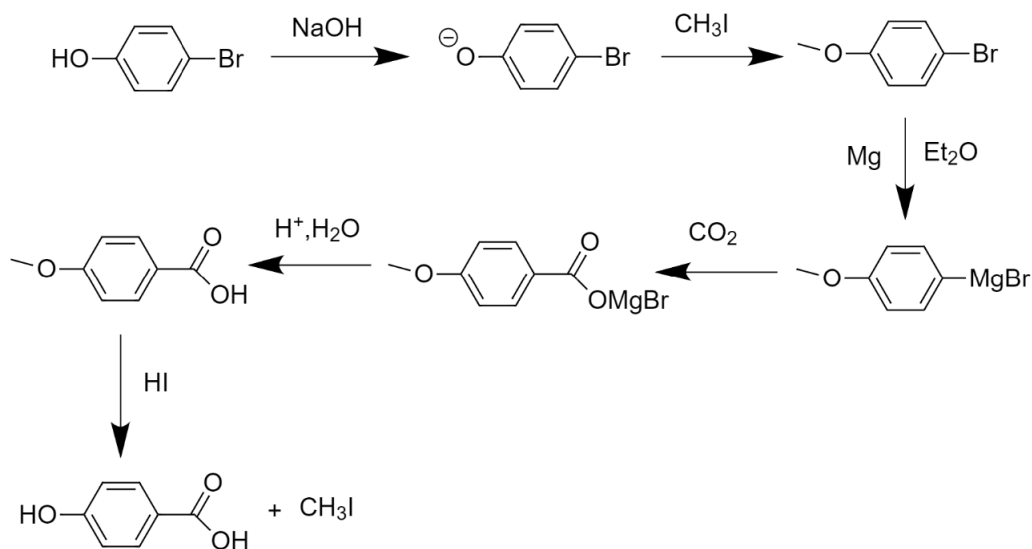
Exercice 9: Encore une synthèse



Expliciter la synthèse suivante. Donner les mécanismes des différentes étapes. Indiquer l'utilité de la première étape.



On a la séquence suivante :

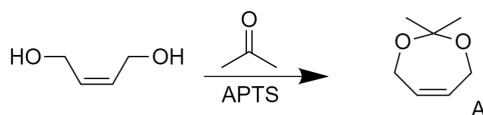


Les mécanismes sont dans le cours. La première étape est une protection pour inhiber la basicité de l'alcool qui est incompatible avec l'organomagnésien formé par la suite.

Exercice 10: Synthèse d'un hydroxycétal



1) Donner la structure du composé cyclique obtenu par réaction entre la propanone et le (Z)-but-2-èn-1,4-diol en milieu acide. Ce produit est nommé A. Préciser le mécanisme. Quel acide peut-on utiliser ?

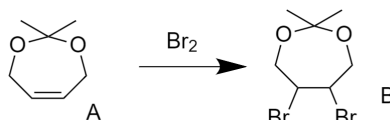


Pour le mécanisme, voir le cours. On utilise la propanone comme solvant pour déplacer la réaction. L'APTS étant soluble dans la propanone, c'est un bon candidat comme acide.

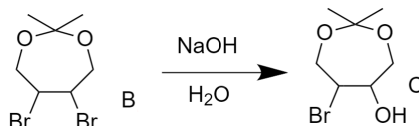
- 2) Que peut-on obtenir à partir du (E)-but-2-èn-1,4-diol ?

On pourrait envisager la même réaction que précédemment mais le cycle à 7 obtenu serait trop contraint géométriquement. On obtiendrait donc des cétales croisées ou pas de réaction du tout.

- 3) On fait réagir A avec le dibrome. Quel est le produit dibromé B obtenu sachant que c'est la double liaison qui réagit ? On précise qu'il s'agit d'une double addition.



- 4) On place le composé B obtenu en milieu aqueux et en présence de soude. On isole le composé C de formule brute $\text{C}_7\text{O}_3\text{H}_{13}\text{Br}$. Donner la structure de C. Quel(s) est(sont) le(s) autre(s) produit(s) que l'on peut obtenir ? Comment favoriser l'obtention du composé C ?



On aurait également pu obtenir le composé ayant subi la double substitution par la soude. Il faut alors se placer en milieu pas trop concentré en soude.

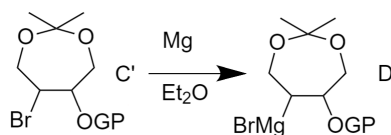
- 5) On souhaite faire former un organomagnésien à partir de C. Que doit-on faire auparavant ?

Il faut protéger la fonction alcool présente (molécule notée C'). On peut par exemple obtenir un éther méthylique par synthèse de Williamson ou encore protéger par le THP. Attention, la protection sous forme d'un ester n'est pas satisfaisante puisque l'ester n'est pas stable en présence d'un organomagnésien.



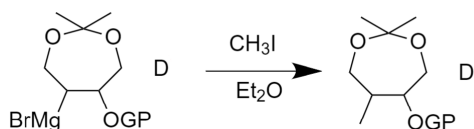
- 6) Préciser les conditions pour réaliser l'organomagnésien D.

On utilise des conditions contrôlées : solvant anhydre, verrerie sèche, atmosphère inerte. On place du magnésium dans de l'éther diéthylique. On ajoute goutte à goutte C' dilué.

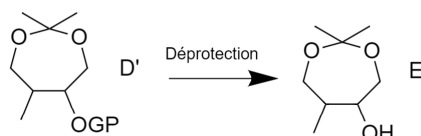


- 7) On souhaite simplement méthyler l'organomagnésien pour obtenir E. Quel réactif doit-on utiliser ? Donner le bilan et le mécanisme.

Il suffit d'utiliser de l'iodométhane pour réaliser le couplage de Würtz.

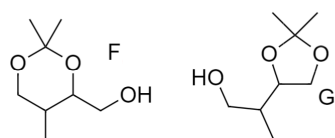


Ensuite on déprotège l'alcool dans des conditions adaptées au groupement protecteur choisi.



- 8) En milieu acide, le composé E se réarrange en composés F et G, tous deux cycliques. Donner la structure de F et G ainsi que le mécanisme de leur formation. Quelle est la force motrice de leur formation ?

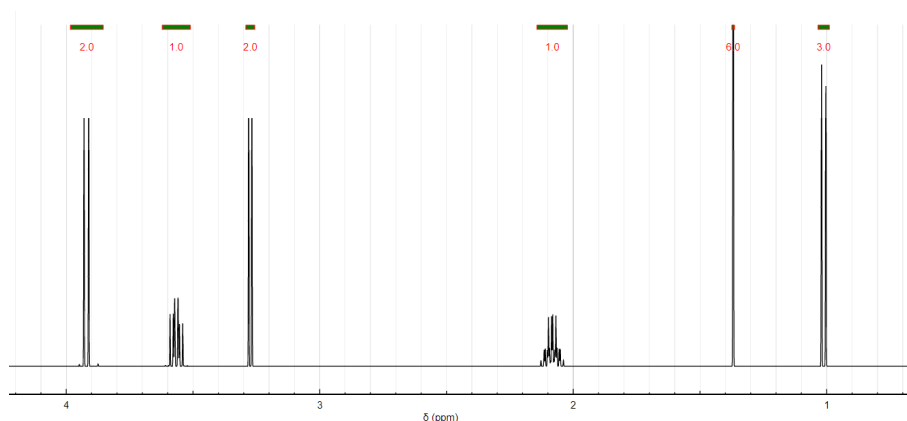
On peut obtenir des transacétalisations pour obtenir des cycles à 5 ou à 6 :



(c) F : cycle à 6 (d) G : cycle à 5

La force motrice est la formation de cycles plus stables à 5 ou 6 chaînons.

- 9) On obtient le spectre RMN ci-dessous lorsque l'on analyse le composé majoritaire. Est-il possible d'identifier qui de F ou G est majoritaire ?



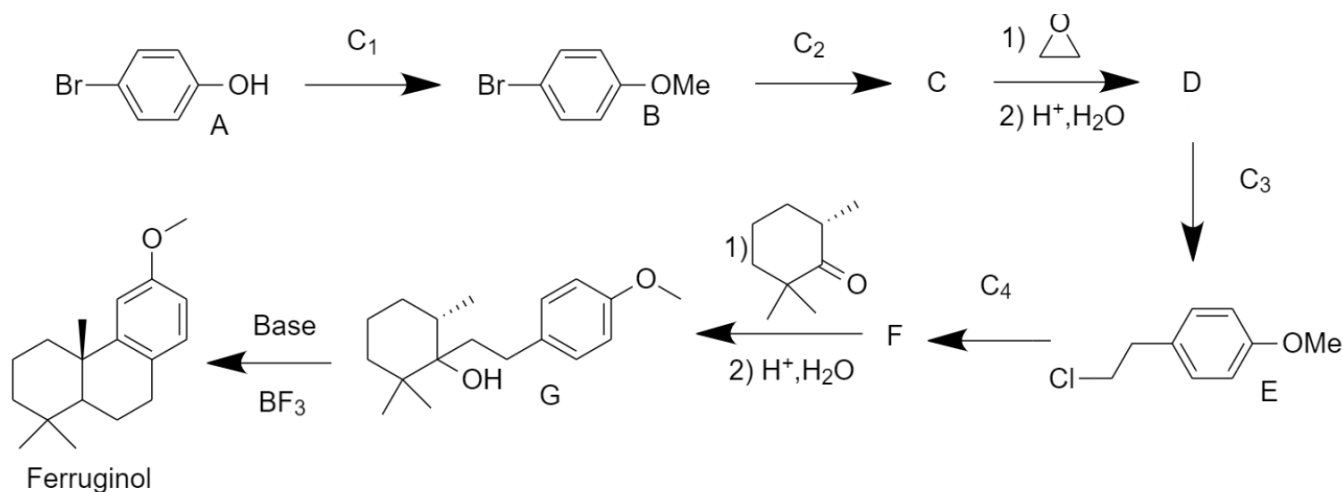
Non. Si on fait l'inventaire des signaux que l'on attend pour F et G, dans les deux cas on a :

- 6H, s
- 2H, d
- 1H, m
- 3H, d
- 1H, td
- 2H, d

Exercice 11: Synthèse du ferruginol



On souhaite étudier la synthèse du ferruginol à partir du p-bromophénol. Pour ce faire, on donne la séquence réactionnelle ci-dessous. On précise que les écritures C_1 , C_2 , C_3 et C_4 sont des conditions expérimentales non précisées en une ou plusieurs étapes.



- 1) Déterminer les conditions expérimentales C_1 pour réaliser l'étape associée. Donner le mécanisme de la formation du produit.

Il s'agit de transformer le groupement alcool en un meilleur nucléophile pour ensuite faire une S_N2 . On commence donc par déprotonner par une base forte, par exemple NaH puis on ajoute CH_3I . Le mécanisme est une réaction acido-basique suivie d'une S_N2 .

- 2) Déterminer les conditions expérimentales C_2 pour réaliser l'étape associée sachant que C est un organomagnésien. Donner sa structure.

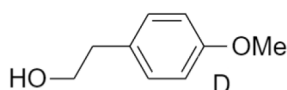
Il s'agit de former un organomagnésien. On utilise donc du magnésium solide dans du THF anhydre.

- 3) Quelles sont les précautions à prendre lors de la formation de C ?

Il faut travailler à l'abri de l'eau, du CO_2 . On utilise donc une verrerie sèche et une atmosphère contrôlée si possible. De plus, il faut ajouter le dérivé halogéné B goutte à goutte pour éviter le couplage de Würtz.

- 4) Donner la structure de D et le mécanisme de sa formation.

Il s'agit d'une S_N2 sur un époxyde suivie d'une hydrolyse acide. On obtient D :



- 5) Aurait-on pu faire réagir un dérivé carbonyle pour arriver à D ? Justifier.

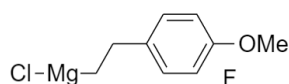
Non ce n'est pas possible. En effet, on observe que le carbone électrophile est en β de l'alcool. Or l'addition d'un organomagnésien sur un dérivé carbonyle donne un alcool en α du site de l'addition.

- 6) Déterminer les conditions expérimentales C_3 pour réaliser l'étape associée.

Il s'agit de transformer un alcool en dérivé halogéné. Pour ce faire soit on peut utiliser PCl_3 ou SOCl_2 dans la pyridine par exemple. Sinon, on peut activer le départ de l'alcool sous la forme d'un ester sulfonique puis effectuer une $\text{S}_{\text{N}}2$. On aurait dans ce deuxième cas 1) TsCl , pyr, DMSO et 2) NaCl concentré, DMSO.

- 7) Déterminer les conditions expérimentales C_4 pour réaliser l'étape associée et donner la structure de F.

Il s'agit à nouveau de la synthèse d'un organomagnésien puis de l'addition sur la cétone. Cf question précédente. F est :

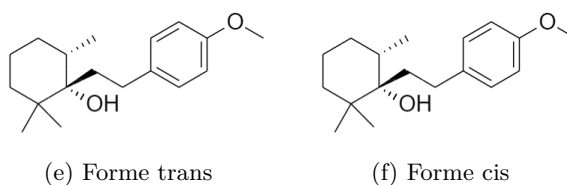


- 8) Donner le mécanisme associée à l'étape suivante, c'est-à-dire la transformation de F en G.

Il s'agit de l'addition nucléophile d'un organomagnésien sur une cétone. Voir cours.

- 9) Cette réaction est-elle stéréosélective ? Si non, dessiner les différents stéréoisomères obtenus. Si oui, justifier.

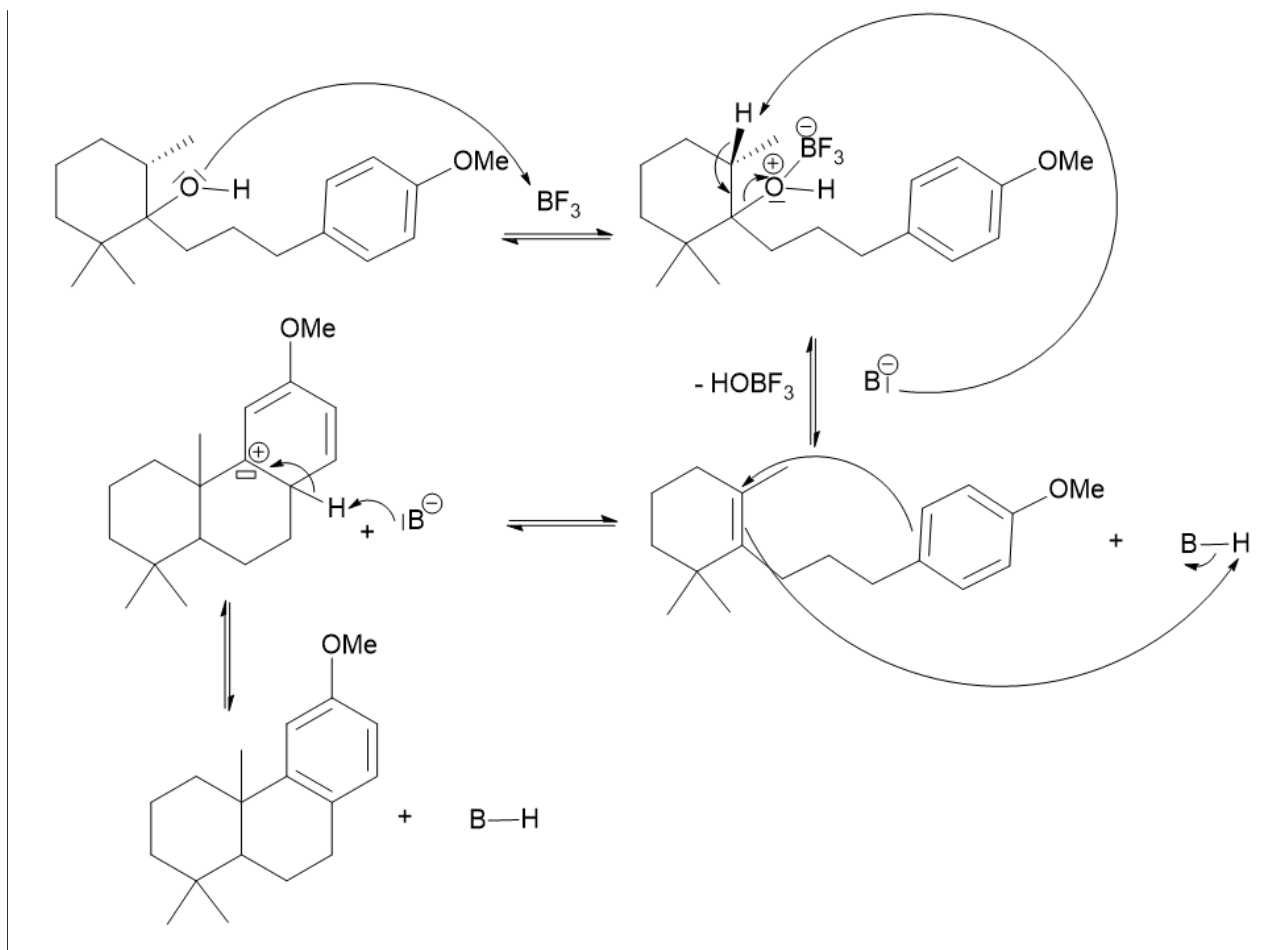
Il est difficile de conclure sur cette question. On peut dessiner la cétone réactive sous sa forme chaise. On voit que le méthyle orienté vers le bas peut gêner quelque peu l'approche de l'organomagnésien mais ce n'est pas un groupement si encombré que cela. On obtient les formes :



G_1 est peut être un peu favorisé dû à l'encombrement du méthyle. Donc la réaction peut être un peu stéréosélective et favoriser la formation de G_1 mais pas d'énormément.

- 10) Proposer un mécanisme pour la formation du ferruginol lors de la dernière étape. Ce mécanisme doit justifier que la base choisie soit non nucléophile.

On peut proposer tout d'abord la coordination de BF_3 sur l'alcool pour faciliter son départ (activation de nucléofugacité). Ensuite, on peut faire la déshydratation et former une liaison double. Enfin, le cycle aromatique peut agir comme nucléophile et s'additionner sur la double liaison pour former le cycle à 6.



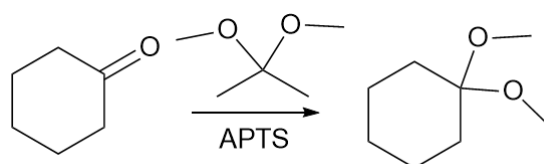
11) Comment peut-on qualifier la transformation lors de la dernière étape ?

Il s'agit d'une cyclisation.

Exercice 12: Variations autour de l'acétalisation

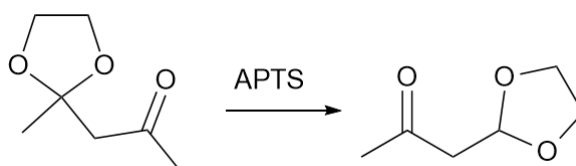


1) Proposer un mécanisme pour la transformation suivante :



Il s'agit d'une transacétalisation. Cela consiste en l'hydrolyse de l'acétal déjà formé pour obtenir du méthanol et de la propanone. Ce méthanol peut ensuite réagir avec la cétone réactive pour former un nouvel acétal. Le sous produit est de la propanone.

2) Proposer un mécanisme pour expliquer la transformation :



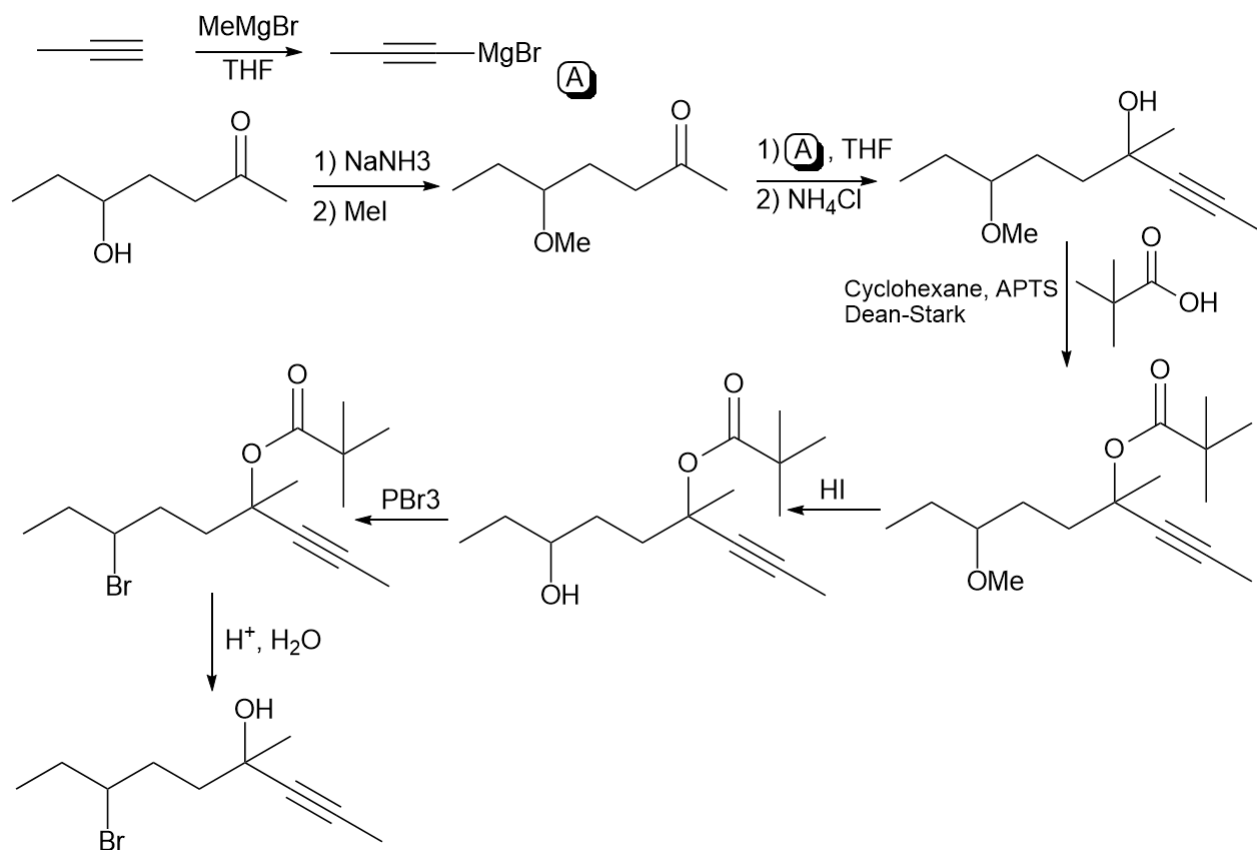
Il s'agit d'une transacétalisation intramoléculaire. Le principe est le même que celui de la transacétalisation précédente : hydrolyse de l'acétal déjà formé puis acétalisation de la fonction cétone présente au début.

Exercice 13: Rétrosynthèse et stratégie



Proposer des conditions de synthèse pour obtenir le 7-bromonon-2-yn-4-ol à partir de la 5-hydroxyheptan-2-one et du propyne. On utilisera tout réactif inorganique, métal ou ion, nécessaire ainsi que tout groupement protecteur adapté.

On peut proposer la séquence suivante :



On commence par préparer A, un organomagnésien utile par la suite. On propose une transmétallation. Avant de l'utiliser sur la 5-hydroxyheptan-2-one, il faut protéger la fonction alcool, ici sous la forme d'un étheroxyde à l'aide d'une synthèse de Williamson. L'addition de l'organomagnésien peut alors se faire mais l'hydrolyse acide sera plutôt douce pour éviter de déprotéger l'étheroxyde. On propose ensuite une protection de l'alcool obtenu sous la forme d'un ester encombré. On a en effet besoin qu'il résiste à la déprotection de l'étheroxyde, en condition acide non aqueuse. Cela permet par la suite de bromer l'alcool ainsi obtenu par PBr_3 . Il ne suffit plus qu'à hydrolyser l'ester en conditions acide aqueuses, sans y aller trop fort pour ne pas substituer le brome (ça c'est pas gagné!).