

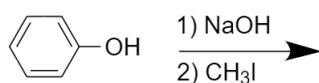
## TD O4 – Activation en chimie organique

## Application directe du cours

## Exercice 1: Réaction... ou pas ?



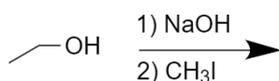
Pour chacune des propositions ci-dessous, indiquer s'il peut se former un ou plusieurs produits et le(s) dessiner le cas échéant. Indiquer les mécanismes lorsque cela est possible.



(a)



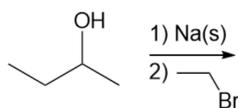
(b)



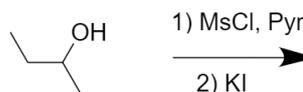
(c)



(d)



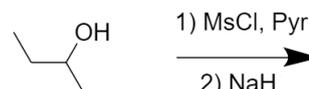
(e)



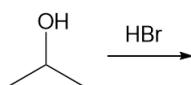
(f)



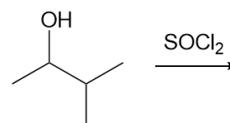
(g)



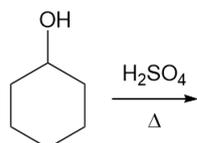
(h)



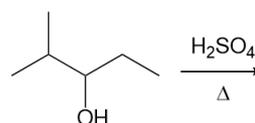
(i)



(j)



(k)

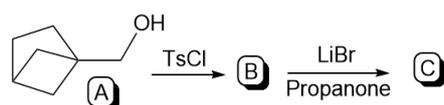


(l)

## Exercice 2: Courte séquence



On considère la courte séquence réactionnelle ci-dessous :

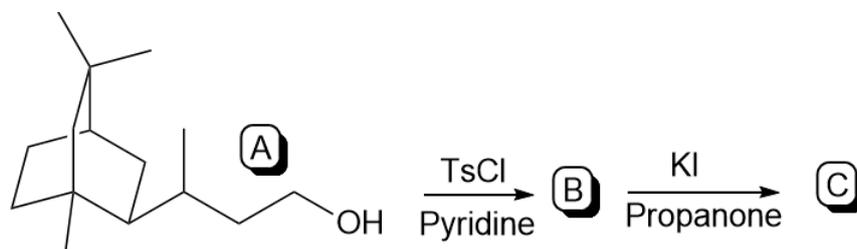


- 1) Donner les structures de B et C.
- 2) Donner les mécanismes de formation de B et C.
- 3) Est-il possible de passer directement de A à C? Quelle est l'utilité de passer par B?
- 4) En quoi la propanone est-elle un solvant adapté pour la deuxième étape?

### Exercice 3: Etude du patchoulol



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

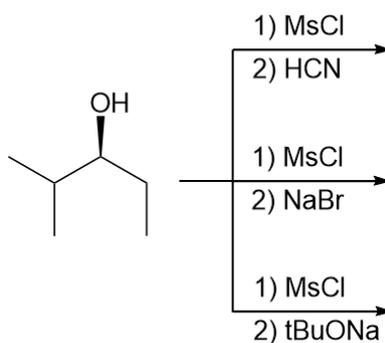


- 1) Préciser les structures de A et B.
- 2) Donner les mécanismes pour les deux étapes.
- 3) Quelle est l'utilité de la première étape?

### Exercice 4: 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.



## Pour réfléchir un peu plus

### Exercice 5: 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.
- 2) Proposer alors une voie de synthèse de chacun des produits obtenus.

**Exercice 6: Rétrosynthèse du méthoxypropane**

■■□□

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

**Exercice 7: Activation et stéréochimie**

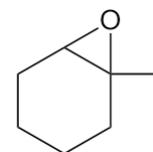
■■□□

- 1) On met du (R)-butan-2-ol en présence d'acide chlorhydrique. Préciser le mécanisme de la réaction, le produit obtenu et l'éventuelle sélectivité.
- 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 chlorure de potassium. Préciser le mécanisme de la réaction, le produit obtenu et l'éventuelle sélectivité. Préciser les modifications à apporter pour améliorer le protocole précédent.

**Exercice 8: Rétrosynthèse du 1,2-epoxy-1-methyl-cyclohexane**

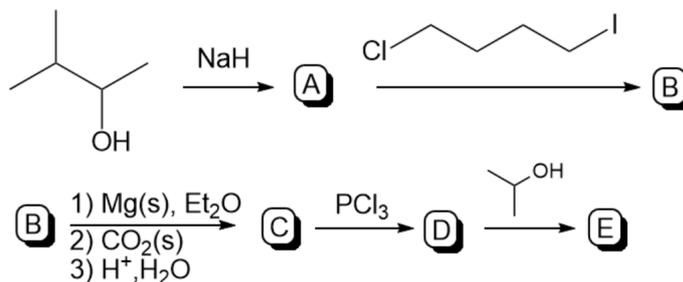
■■□□

Proposer une synthèse du 1,2-epoxy-1-methyl-cyclohexane ci-contre à partir du 1-methylcyclohexan-1,2-di-ol.

**Exercice 9: Séquence réactionnelle**

■■□□

On considère la séquence réactionnelle ci-dessous :



- 1) Donner la structure de A et justifier sa formation.
- 2) Donner la structure de B et dessiner le mécanisme de sa formation. Justifier le choix du mécanisme ainsi que la sélectivité observée.
- 3) Justifier l'intérêt de la 1ère étape.
- 4) Donner la structure de C ainsi que le mécanisme associés aux étapes 2 et 3 de cette transformation.
- 5) Préciser les précautions à prendre lors de l'étape de formation de C.
- 6) Donner la structure de D.
- 7) Donner la structure de E ainsi que le mécanisme de sa formation.

**Exercice 10: Racémisation d'un alcool**

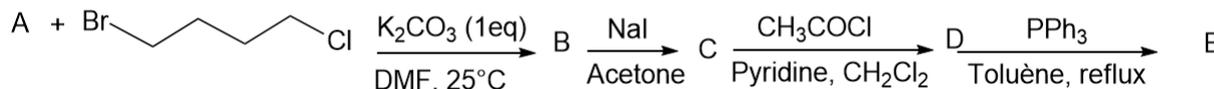
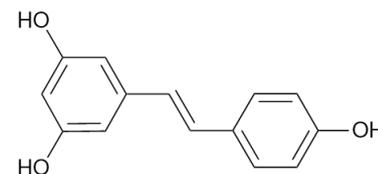
■■□□

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

### Exercice 11: Modification du resvératrol



Le resvératrol, A, est un agent anticancéreux. Il agit un fois rentré dans les cellules mais présente une difficulté de taille : il est peu soluble dans les milieux aqueux ( $s = 3,2 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) qui limite son absorption par les cellules. Afin de le rendre plus soluble dans l'eau, on propose une modification de sa structure en y ajoutant une partie cationique de type triphénylphosphonium. La réaction  $B \rightarrow C$  est appelée réaction de Finkelstein, c'est un échange d'halogène. Elle est basée sur la grande différence de solubilité des halogénures de sodium dans l'acétone.



Sel	NaCl	NaBr	NaI
Solubilité dans l'acétone ( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$5,6 \times 10^{-6}$	$9,5 \times 10^{-2}$	247

- 1) Le resvératrol est un triacide. Donner un ordre de grandeur pour ses 3 pKa.
- 2) On peut montrer que l'atome d'hydrogène le plus acide est celui de droite. Donner l'espèce formée par réaction acide-base entre A et un équivalent de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .
- 3) Donner la structure de B et le mécanisme de sa formation.
- 4) Quelle sélectivité est observée lors de la formation de B? Justifier.
- 5) Donner une interprétation qualitative de la grande différence de solubilité observée.
- 6) Donner le bilan de la réaction  $B \rightarrow C$  et expliquer ce qui la rend très favorable ici.
- 7) Donner la structure de D ainsi que le mécanisme de sa formation.
- 8) Nommer la réaction de formation de D. Quelle est le réactif utilisé? Pourquoi? Comment peut-on qualifier cette étape?
- 9) La triphénylphosphine a pour formule  $\text{PPh}_3$ . Quel type de réactivité va-t-elle mettre en jeu lors de la réaction  $D \rightarrow E$ ?
- 10) Donner la structure de E sachant que c'est un sel contenant un cation triphénylphosphonium. Donner le mécanisme de sa formation.

### Exercice 12: Etude d'une synthèse de Williamson



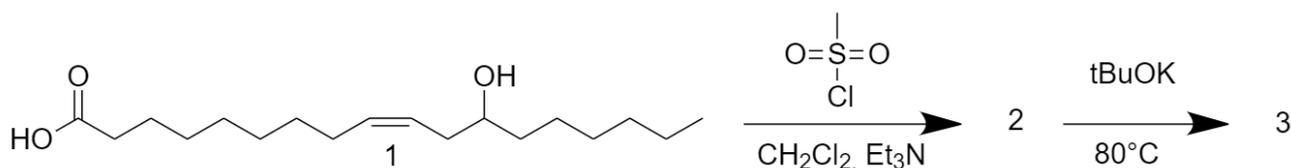
On étudie la réaction du (R)-butan-2-olate sur respectivement le (R) 2-chlorobutane ou le (S) 2-chlorobutane. On obtient respectivement un produit  $P_1$ , resp.  $P_2$ , de formule brute  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}$ .

- 1) Dessiner les réactifs.
- 2) Proposer un réactif pour transformer le butan-2-ol en son dérivé chloré correspondant, sans se soucier de la stéréochimie.
- 3) Proposer deux réactifs pour transformer le butan-2-ol en butan-2-olate. Donner les bilans détaillés et commenter les réactions.
- 4) Identifier la structure de  $P_1$  et  $P_2$  et proposer un mécanisme pour leur formation. Identifier la relation d'isomérisation entre  $P_1$  et  $P_2$ .
- 5) Dans chaque cas, indiquer la sélectivité éventuelle de la réaction et préciser l'activité optique de la solution obtenue.
- 6) Cette réaction peut donner lieu à de nombreux sous-produits. Les représenter, les nommer et donner le mécanisme de leur formation.

### Exercice 13: 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<sup>-1</sup>. 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 :

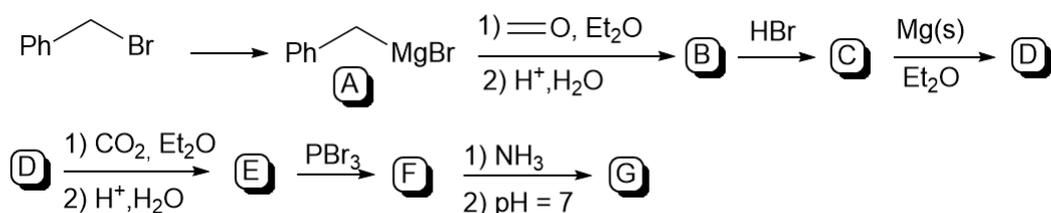
$$M_1 = 298 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1} \quad M_2 = 377 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1} \quad M_{\text{MsCl}} = 114,5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

- 1) Donner le bilan de la réaction de 1 à 2 ainsi que son mécanisme.
- 2) Quelle est l'utilité de la pyridine? Pourquoi en faut-il au moins deux équivalents?
- 3) Quel est l'utilité de l'ajout d'acide chlorhydrique avant l'extraction?
- 4) Expliquer pourquoi extraire par trois fois 60 mL plutôt que 180 mL.
- 5) Calculer le rendement de la première étape.
- 6) Donner le nom de la réaction observée lors de la deuxième étape. Indiquer le produit majoritaire obtenu.
- 7) Quels sont les autres sous produits que l'on peut observer? Pourquoi 3 est formé préférentiellement?

### Exercice 14: Synthèse de la phenylalanine



On considère la séquence de la synthèse de la phenylalanine notée G, ci-dessous :



- 1) Identifier des conditions réactionnelles pour la 1ère étape.
- 2) Identifier la structure de B et proposer le mécanisme de sa formation.
- 3) Identifier la structure de C et proposer le mécanisme de sa formation.
- 4) Identifier la structure de D.
- 5) Identifier la structure de E et proposer le mécanisme de sa formation.
- 6) F présente les caractéristiques suivantes :
  - La formule brute C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>Br
  - En spectroscopie IR, il possède une large bande centrée sur 3430 cm<sup>-1</sup> et une bande fine et intense sur 1722 cm<sup>-1</sup>.

- En spectroscopie RMN, il possède les signaux suivantes : i) 10 ppm, 1H, singulet large, ii) 7 ppm, 5H, massif peu résolu, iii) 4,3 ppm, 1H, triplet, iv) : 2,9 ppm, 2H, doublet.

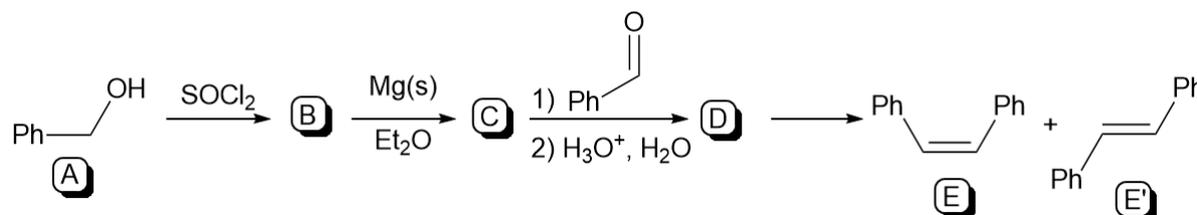
Identifier F et attribuer les différents signaux des spectroscopies utilisées.

- 7) Identifier la structure de G et proposer le mécanisme de sa formation.

### Exercice 15: Synthèse du stilbène



On étudie la séquence suivante :

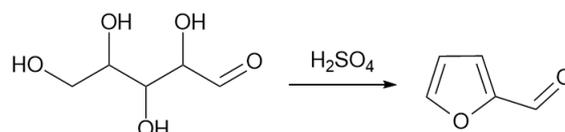


- 1) Identifier B, C et D. On précise que lors du passage de A à B, le spectre IR montre la disparition de la bande à  $3000\text{ cm}^{-1}$ .
- 2) Proposer un mécanisme pour le passage de C à D.
- 3) Proposer un mécanisme pour le passage de D à E.
- 4) Préciser la relation d'isomérisation entre E et E'.

### Exercice 16: Proposition de mécanisme



Proposer un mécanisme permettant de rendre compte du bilan suivant :



### Exercice 17: 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.
  - 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.
- 2) Expliquer la réaction suivante en proposant un mécanisme :

