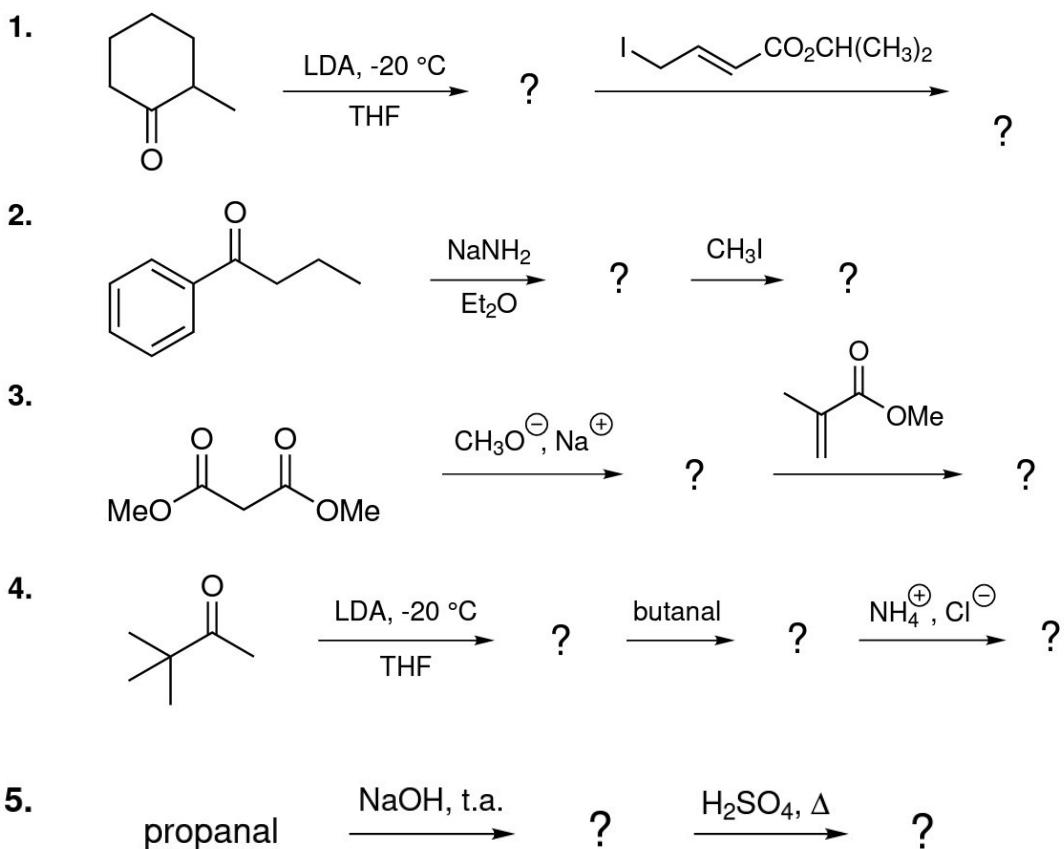


TD Transformation de la matière en chimie organique : Réactivité nucléophile des énolates

I. Applications Directes Du Cours

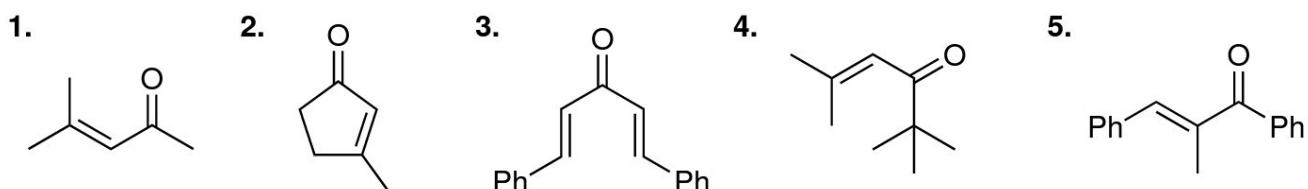
Ex 1.

Identifier les réactions proposées et compléter les schémas de synthèse, sans se soucier de la stéreosélectivité des réactions.



Ex 2.

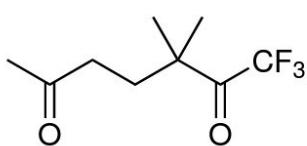
Identifier les réactifs utilisés pour préparer les produits suivants à l'aide d'une séquence aldolisation-crotonisation (condensation aldolique). Donner les conditions opératoires pour chaque synthèse.



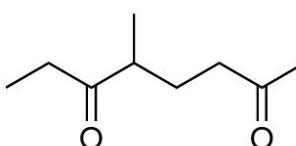
Ex 3.

Proposer des réactifs pour préparer les molécules suivantes à l'aide d'une réaction de Michael :

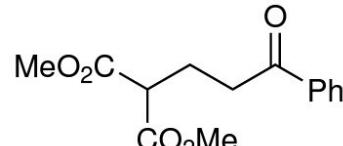
1.



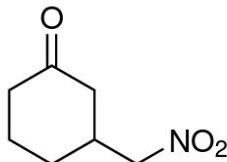
2.



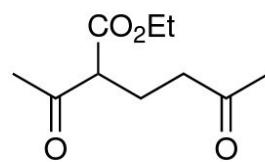
3.



4.



5.

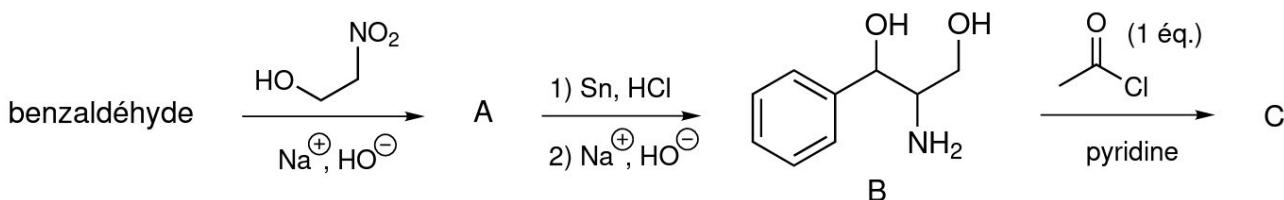


Ex 4.

- On fait réagir à 20 °C de l'éthanal en présence de soude diluée. On obtient un produit de formule brute C₄H₈O₂.
 - Identifier le produit obtenu et indiquer le mécanisme de sa formation.
 - Qu'obtient-on par traitement du produit en milieu acide à chaud ? Proposer d'autres conditions opératoires pour former le même produit.
 - Peut-on réaliser cette réaction avec du benzaldéhyde ?
- Préciser les conditions opératoires permettant d'obtenir majoritairement la 5-hydroxyhexan-3-one à partir de l'éthanal et de la butanone.
- Le traitement en milieu basique à chaud de la 4-éthylheptane-2,6-dione conduit à un produit de formule C₉H₁₄O. Identifier le produit obtenu.

Ex 5.

Le composé A peut être obtenu à partir du benzaldéhyde et du 2-nitroéthanol en milieu basique.

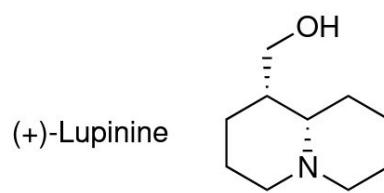


- Justifier l'acidité de l'atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone en α du groupement NO₂ du 2-nitroéthanol.
- Écrire le mécanisme de formation de A, obtenu par une réaction d'addition nucléophile.
- Comment obtenir le 2-nitroéthanol à partir du nitrométhane ?
- Donner l'équation de réaction de A avec l'étain en présence d'acide chlorhydrique. On précise que l'étain est oxydé en ions Sn²⁺. Quel est l'intérêt du traitement par la soude ?
- Donner la structure de C en justifiant la chimiosélectivité.

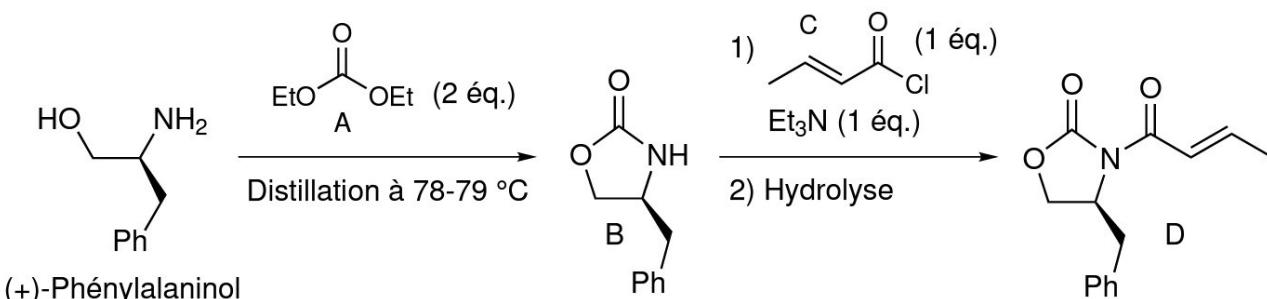
S'entraîner

Ex 1. (d'après écrit CCINP PC 2018)

La (+)-lupinine, présente dans les plantes de la famille des Fabacées comme le lupin, est un alcaloïde quinolizidinique. Une synthèse asymétrique de cette molécule a été décrite par B. Breit *et al.* (*Org. Lett.*, **2010**, *12* (3), 528–531).

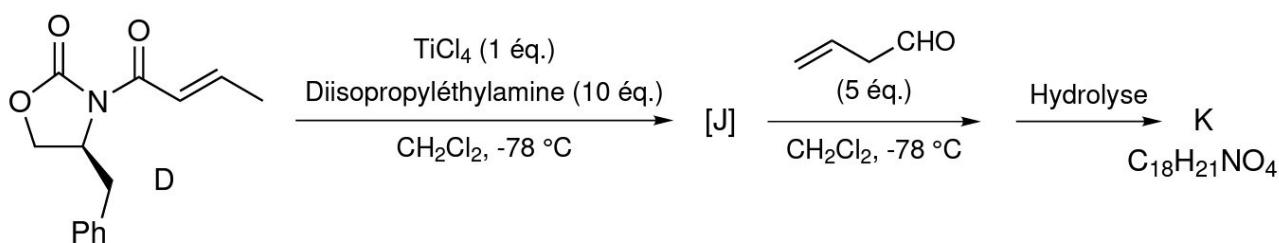


La synthèse débute par la préparation d'une oxazolidinone B obtenue à partir du (+)-phénylalaninol :



1. Donner la configuration absolue du carbone asymétrique du (+)-phénylalaninol.
2. Le composé B est obtenu en faisant réagir le (+)-phénylalaninol avec le carbonate de diéthyle A. Au cours de la réaction, un liquide incolore est distillé à une température de 78–79 °C. Identifier ce liquide et justifier l'intérêt de la distillation.
3. Proposer un réactif pour obtenir le chlorure d'acyle C à partir de l'acide carboxylique correspondant. Justifier l'intérêt de cette transformation.

La suite de la synthèse comporte une aldolisation stéréosélective d'Evans (voir document) au cours de laquelle l'oxazolidinone D est transformée en composé K :

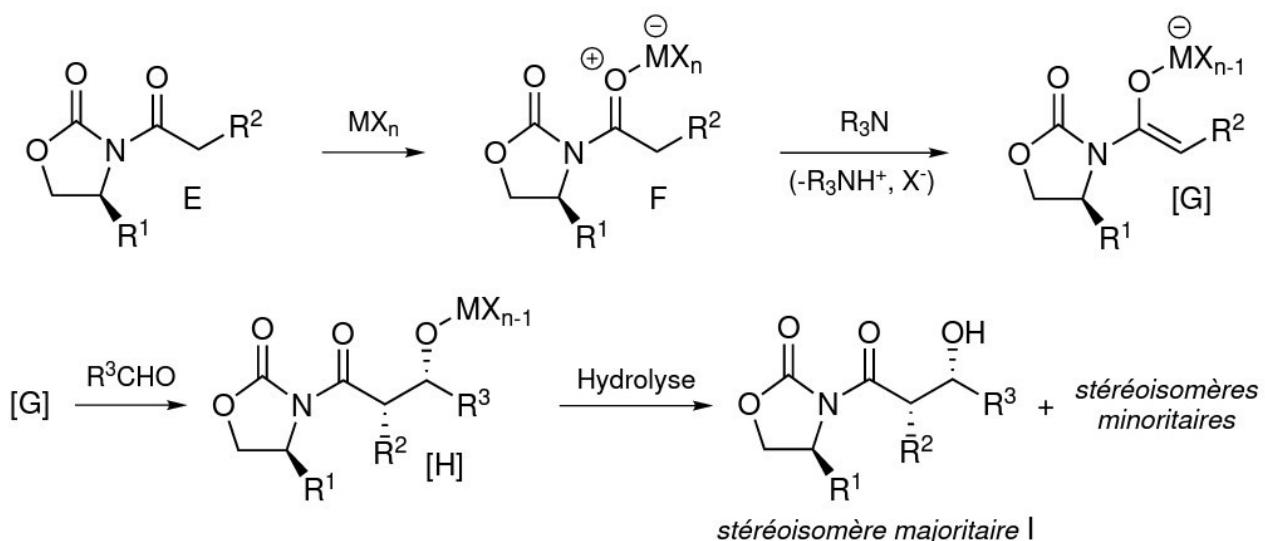


4. Quels sont les atomes d'hydrogène les plus acides de l'oxazolidinone D ? Justifier la réponse en écrivant les structures appropriées.
5. Représenter l'énolate [J].
6. Représenter le stéréoisomère K obtenu majoritairement.

7. Proposer un mécanisme rendant compte de sa formation à partir de l'énolate [J]. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
8. Combien de stéréoisomères minoritaires sont obtenus lors de la formation du composé K ? Justifier la réponse. Les représenter et nommer leur(s) relation(s).
9. Quel stéréoisomère majoritaire serait obtenu, selon la même séquence réactionnelle, en partant de l'énanthiomère de l'oxazolidinone D ?

L'aldolisation stéréosélective d'Evans

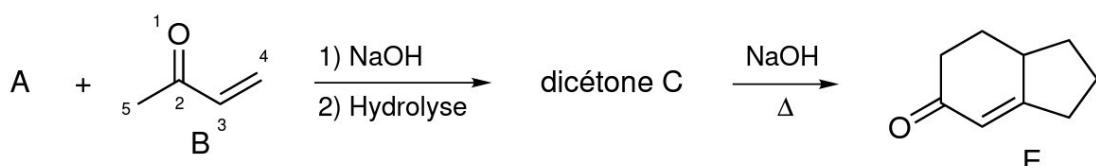
L'aldolisation stéréosélective d'Evans, réaction très utilisée en synthèse organique, consiste en l'addition d'un énolate d'oxazolidinone chirale de configuration Z sur un aldéhyde :



L'aldolisation d'Evans est conduite en présence d'un acide de Lewis MX_n qui facilite la formation de l'énolate Z [G] par déprotonation avec une amine tertiaire. Après hydrolyse, le composé I est isolé avec une excellente stéréosélectivité.

Ex 2. (d'après écrit Mines Ponts PC 2017)

L'annélation de Robinson est une méthode très efficace de construction des cycles à 6 atomes de carbone. On s'intéresse à la réaction suivante :



Le composé A, de formule $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$, présente une bande intense à 1745 cm^{-1} en spectroscopie IR et son spectre RMN ^1H présente les caractéristiques suivantes :

Déplacement chimique δ /ppm	intégration relative	multiplicité
2,16	4	triplet
1,97	4	multiplet

1. À l'aide des informations obtenues par RMN ^1H et IR, donner la structure de A.
2. À l'aide de formules mésomères, mettre en évidence les deux sites électrophiles de B.

On étudie tout d'abord la réactivité de B vis-à-vis d'une addition nucléophile.

On donne ci-dessous les orbitales HO et BV obtenues selon un calcul de Hückel simple sur le système π de B. Les coefficients C_{ij} correspondent à l'orbitale atomique 2p centrée sur l'atome j dans l'orbitale moléculaire Ψ_i . On précise que $\beta < 0$.

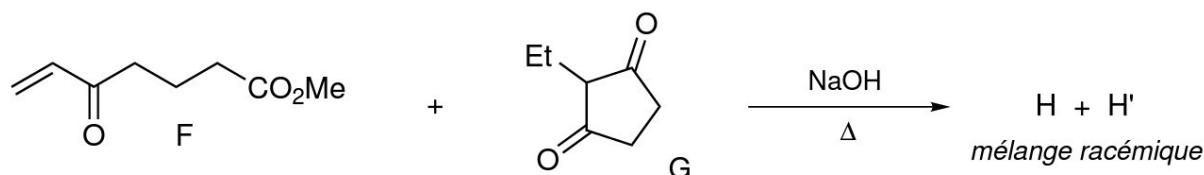
OM Ψ_i	E_i	C_{i1}	C_{i2}	C_{i3}	C_{i4}	C_{i5}
Ψ_3	$\alpha + 1,000.\beta$	0,58	0,00	-0,58	-0,58	0,00
Ψ_4	$\alpha - 0,413.\beta$	0,39	-0,55	-0,27	0,67	0,16

3. Par laquelle de ces deux orbitales frontalières B interagit-elle lors de la réaction d'un ion énolate sur cette molécule ? Quel est alors le site d'attaque privilégié lors d'une addition nucléophile, supposée sous contrôle orbitalaire, sur B ?
4. En utilisant les résultats précédents, déterminer la formule de la dicétone C. Écrire le mécanisme complet de sa formation à partir de A et de B.

À basse température en milieu basique dans l'éthanol, le composé C se cyclise en D, qui chauffé (toujours en présence de base) aboutit au produit E.

5. Représenter la structure de D et donner le mécanisme de sa formation.
6. Écrire le mécanisme de la formation de la molécule E.

La synthèse du tétrahydrogestrinone (THG), stéroïde anabolisant de synthèse, débute par une annélation de Robinson entre les composés F et G, permettant la formation d'un cycle à 6 atomes. On obtient un mélange racémique, le descripteur stéréochimique du carbone asymétrique pouvant être S (composé H) ou R (composé H').



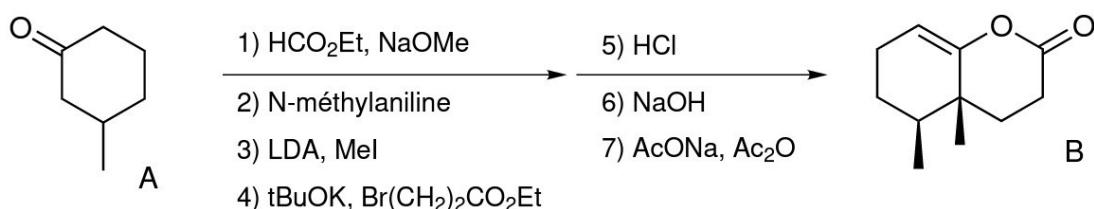
7. Donner les structures des produits H et H', en précisant le descripteur stéréochimique de chacun.

Ex 3. (d'après écrit Centrale PC 2015)

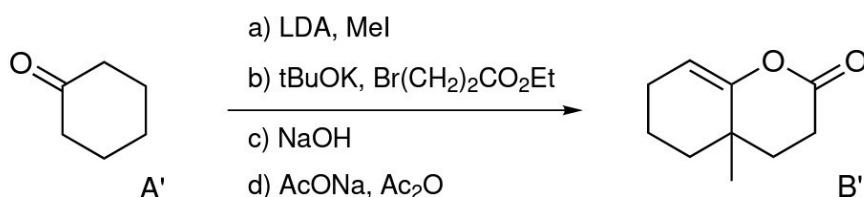
Le nakamurol-A est un terpénoïde naturel possédant un squelette carboné original qui a été isolé en 1996 à partir d'une éponge, *Agelas nakamuraï*, récoltée à Okinawa (Japon). Sa synthèse totale sous forme racémique (*Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5669–5672), avait pour but de mettre au point une stratégie de synthèse générale des diterpénoïdes de cette famille nouvelle.

Les premières étapes de la synthèse du nakamurol-A étudiée ici consistent en l'obtention de la décalone C sous forme racémique.

Le passage du composé A (sous forme racémique) à la lactone B est très peu détaillé dans la publication originale : seuls les réactifs sont précisés pour chaque étape, aucun composé intermédiaire n'est donné.

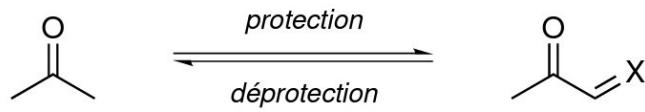


Pour comprendre la stratégie des auteurs, on se propose d'étudier une séquence modèle simplifiée présentée ci-dessous.



1. Procéder à une analyse de cette séquence : préciser la nature des réactions, proposer une structure pour les composés intermédiaires. Étudier les éventuels problèmes de sélectivité.
2. Quels problèmes supplémentaires de sélectivité sont posés si on part du réactif A et que l'on applique la même séquence modèle (réactions a à d) ?

Les étapes supplémentaires (non étudiées) effectuées par les auteurs ont pour objectif de fixer de manière réversible un groupe protecteur en α du carbonyle du composé A selon le schéma ci-contre.



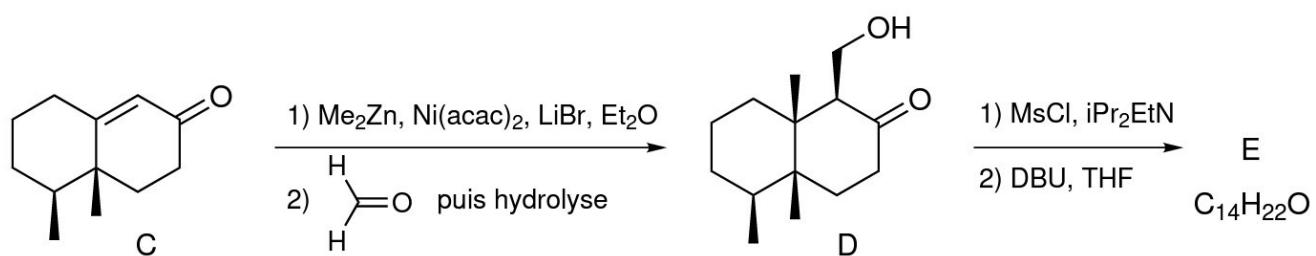
3. Analyser la stratégie de synthèse suivie et proposer une interprétation à la stéréosélectivité observée pour le passage du composé A à la lactone B.

Les étapes 8 et 9 de la synthèse sont données ci-dessous.

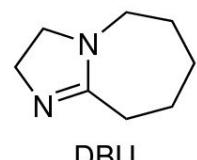


4. Proposer un mécanisme pour ces deux étapes.

La suite de la synthèse est donnée sur le schéma suivant.

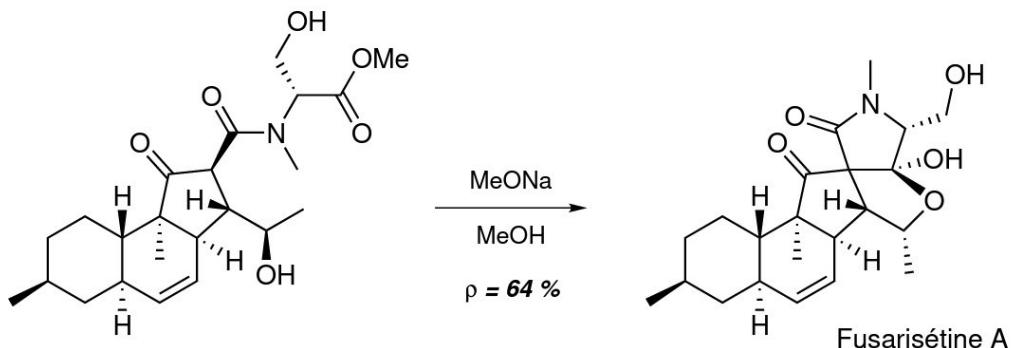


5. Analyser la réactivité de la décalone C et de l'organométallique $(\text{H}_3\text{C})_2\text{Zn}$ et proposer un mécanisme plausible pour le passage de la décalone C au composé D. On ne tiendra pas compte du rôle du complexe de nickel ou de LiBr et on ne cherchera pas à expliquer la régio- ou la stéréo-sélectivité de cette étape.
6. Quel est le produit D' de la réaction entre le chlorure de méthanesulfonyle ou chlorure de mésyle MsCl et D ? Quel est le rôle de l'amine iPr_2EtN utilisée dans cette étape ?
7. Le DBU (structure ci-contre), est une base peu nucléophile. Indiquer le site responsable des propriétés basiques.
8. Donner la structure de E et écrire le mécanisme de sa formation.

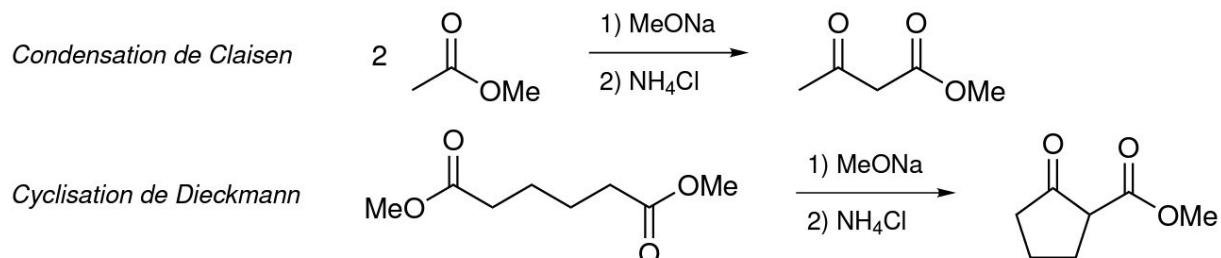


Ex 4.

La Fusarisétine A possède une activité anticancéreuse. La dernière étape de la synthèse totale (*J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 920–923) met en jeu une cyclisation de Dieckmann suivie de la formation d'un hémiacétal dans des conditions basiques.

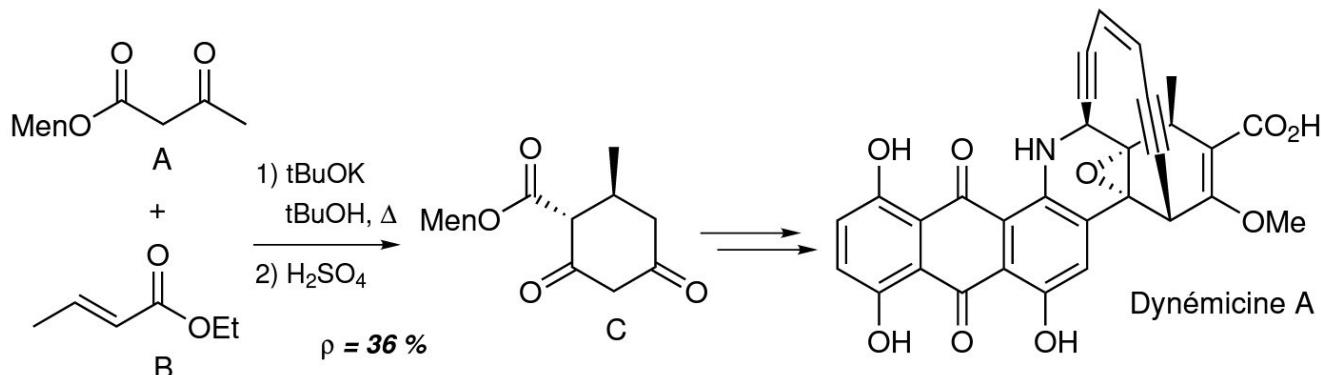


La condensation de Claisen est une dimérisation d'un ester conduisant à un motif β -cétoester. Il en existe plusieurs variantes dont la version intramoléculaire, appelée cyclisation de Dieckmann.



1. Proposer un mécanisme pour la condensation de Claisen en précisant clairement la structure de l'intermédiaire obtenu avant l'hydrolyse acide.
2. Justifier le caractère quantitatif de cette réaction.
3. Proposer un mécanisme pour cette transformation sans se soucier de la stéréochimie.

La réaction présentée ci-dessous met en jeu une addition de Michael suivie d'une réaction « de type » Claisen pour obtenir le dicétoester C dans le cadre de la synthèse totale de la Dynémycine A, une molécule possédant avec une activité anti-tumorale prometteuse.



4. Proposer un mécanisme pour la réaction conduisant à C à partir de A et B sans se soucier de la stéréochimie. -Men est le groupe menthyle qui ne joue aucun rôle dans la transformation.

Ex5. (d'après écrit Centrale PC 2013)

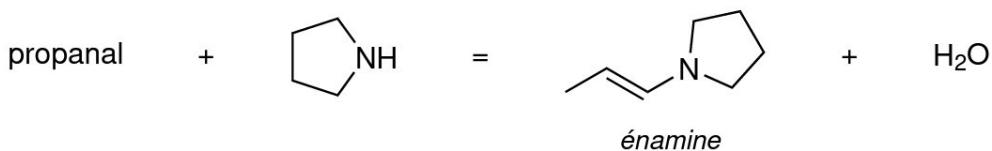
On souhaite préparer le 2-méthylpropanal à partir du propanal.

1. Comment réaliser simplement cette transformation ?

Le propanal est placé en milieu basique, puis on ajoute un équivalent de bromométhane. Malheureusement, on n'obtient pas le 2-méthylpropanal attendu mais un composé A de formule brute C₆H₁₂O₂. Ce produit A est d'ailleurs aussi obtenu sans addition de bromométhane.

2. Donner la structure de A et identifier la réaction qui s'est produite.

Une autre méthode propose de faire d'abord réagir le propanal en présence de pyrrolidine en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique.



3. Proposer un mécanisme pour la formation de l'énamine.

L'énamine obtenue est alors opposée à un équivalent de bromométhane. On obtient alors un composé ionisé B (il s'agit d'un bromure d'iminium) dont l'hydrolyse en milieu acide conduit au 2-méthylpropanal.

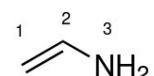
L'étude de la réactivité des énamines est modélisée par l'étude de l'éthénamine CH₂=CH-NH₂. Les résultats obtenus seront généralisables à l'ensemble des énamines.

Une simulation du système π donne les énergies et expressions Φ_i des orbitales frontalières :

$$\text{HO : } E_{\text{HO}} = -8,83 \text{ eV} \text{ et } \Phi_{\text{HO}} = 0,72\chi_1 + 0,49\chi_2 - 0,48\chi_3$$

$$\text{BV : } E_{\text{BV}} = 1,55 \text{ eV} \text{ et } \Phi_{\text{BV}} = 0,65\chi_1 - 0,73\chi_2 + 0,22\chi_3$$

où χ_i représente l'orbitale atomique 2p centrée sur l'atome i en utilisant la numérotation donnée ci-contre :

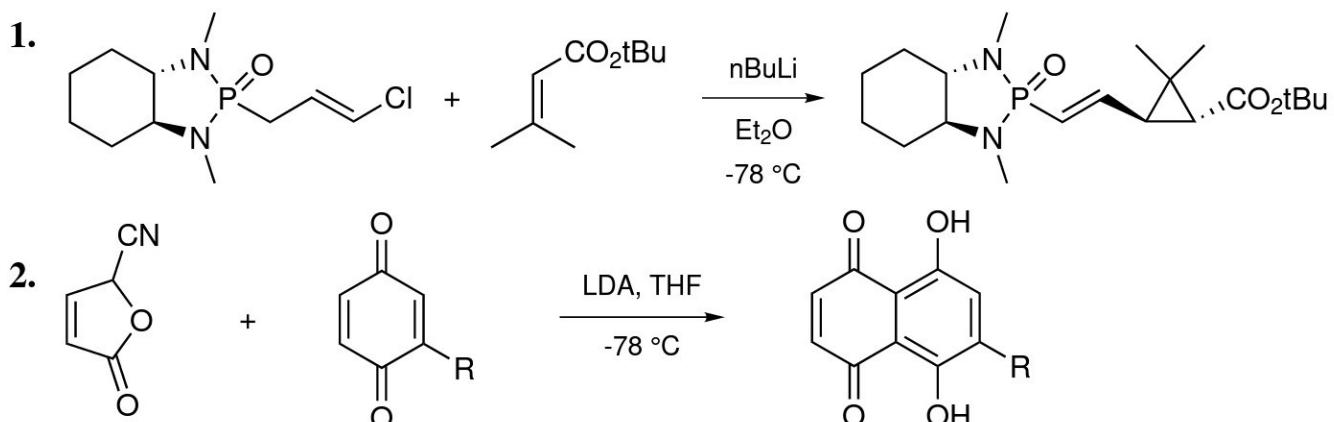


4. L'énamine joue-t-elle le rôle d'un électrophile ou d'un nucléophile ? Quelle orbitale frontalière doit-on alors étudier si la réaction est sous contrôle orbitalaire ?
5. Quel est, sous contrôle orbitalaire, le site de fixation préférentiel d'un réactif de type halogénoalcane sur l'éthénamine ? Justifier en écrivant des formules mésomères.
6. Quelle réaction se produit sur le bromométhane ? Écrire le mécanisme et donner le produit de la réaction du bromométhane sur l'éthénamine. On forme un bromure d'iminium.
7. En prenant en compte la réactivité des énamines, proposer une structure pour le bromure d'iminium B.
8. L'hydrolyse de l'iminium B conduit bien au 2-méthylpropanal. Proposer un mécanisme.

Approfondir

Ex 1.

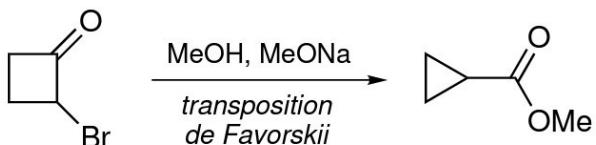
Pour chacune des transformations suivantes, identifier le donneur et l'accepteur de Michael puis proposer un mécanisme. On ne cherchera pas à expliquer la stéréosélectivité.



Ex 2. (d'après oral X 2018)

La transposition de Favorskii permet de réaliser des contractions de cycles à partir de cétones cycliques α -halogénées *via* le passage par une cyclopropanone intermédiaire. Cette réaction nécessite l'emploi d'une base forte. Avec l'ion hydroxyde, le produit est un acide carboxylique. Si l'on utilise un alcoolate ou une amine, le produit est alors respectivement un ester ou un amide.

1. Proposer un mécanisme pour la transposition de Favorskii suivante.



La synthèse des Clavulones par l'équipe de B. Zwanenburg (*Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5847–5870) met en jeu une variante de la transposition de Favorskii.



2. Proposer un mécanisme pour cette transformation sans se soucier de la stéréochimie.

Ex 3.

Proposer un mécanisme pour la transformation ci-contre qui met en jeu, entre autres, une rétro-aldolisation.

