

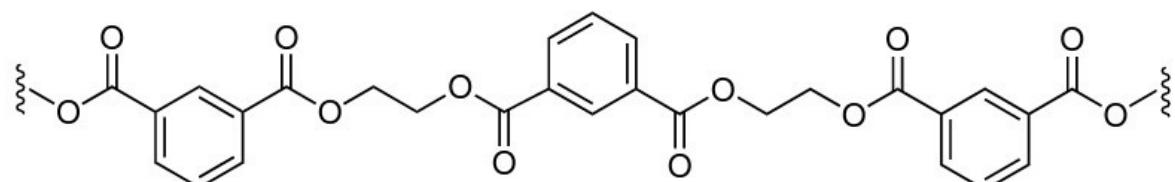
TD Transformation de la matière en chimie organique : Additions nucléophiles suivies d'éliminations sur les dérivés d'acide carboxylique

I. Applications Directes Du Cours

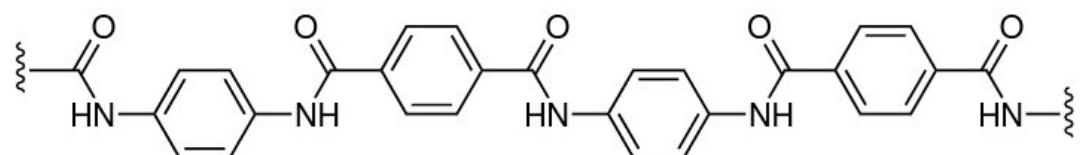
Ex 1.

Identifier des réactifs permettant de synthétiser les polyesters ou polyamides suivants :

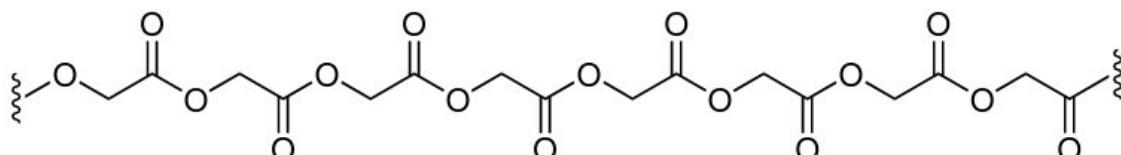
1.



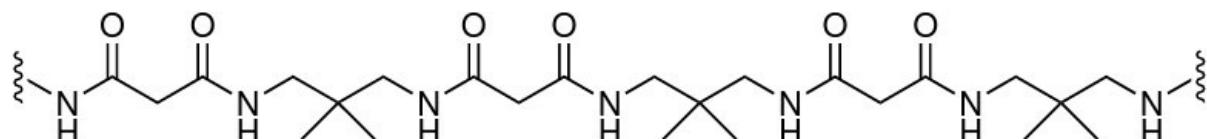
2.



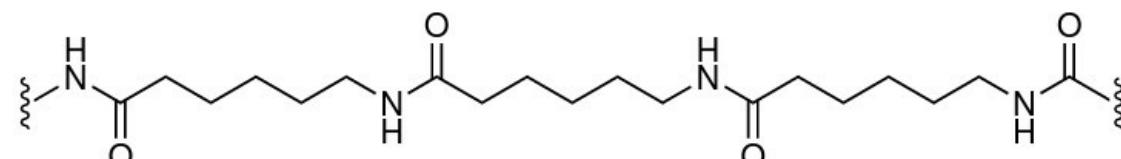
3.



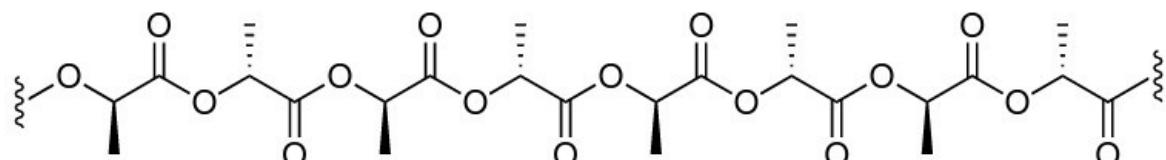
4.



5.

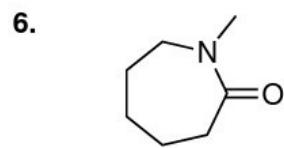
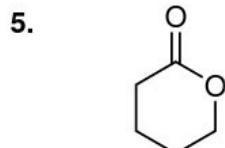
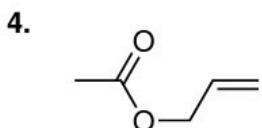
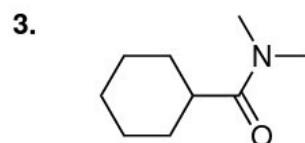
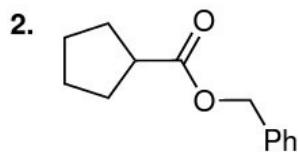
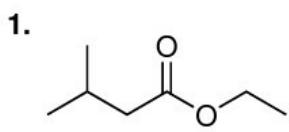


6.

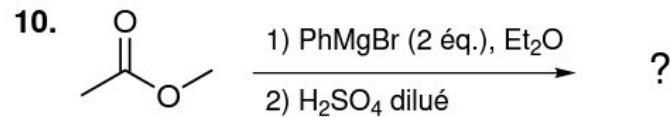
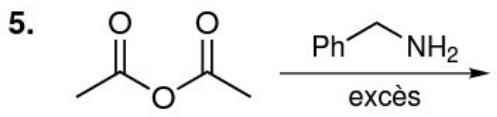
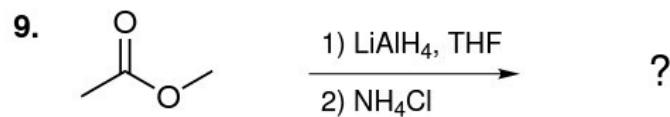
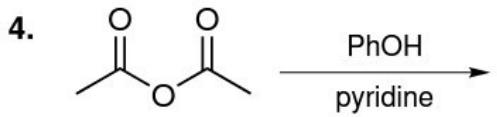
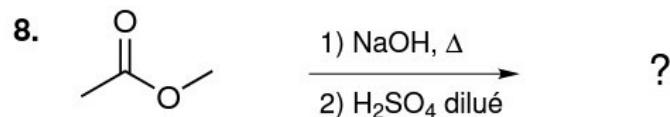
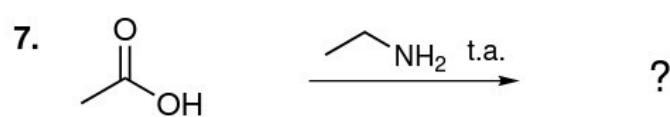
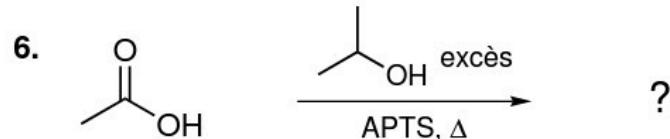
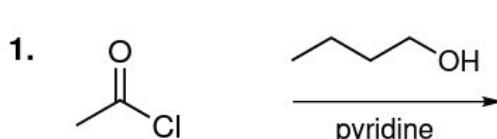


Ex 2.

Proposer des réactifs pour synthétiser les molécules suivantes.

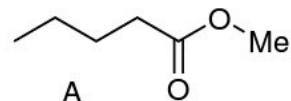


Ex 3.



Ex 4.

On considère la molécule A ci-contre.



1. Quel est le produit obtenu si A est traité par les réactifs suivants ?

Donner le mécanisme des réactions.

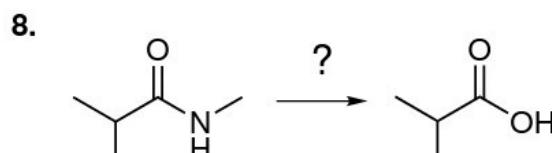
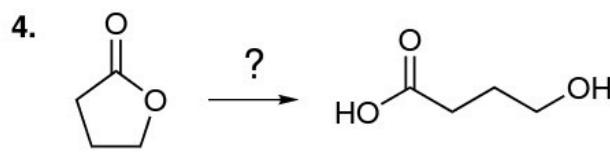
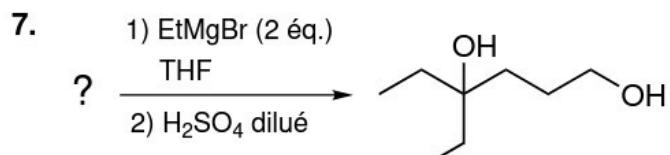
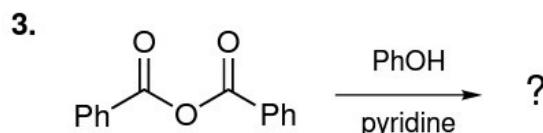
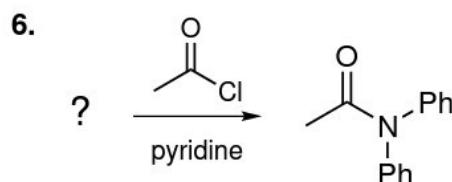
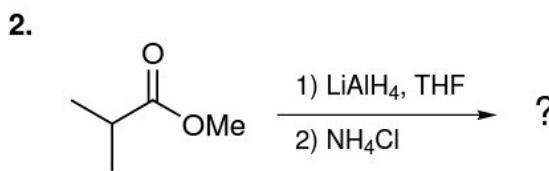
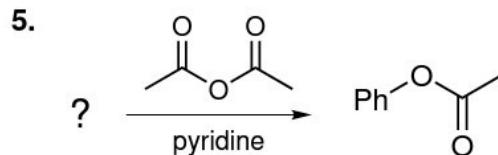
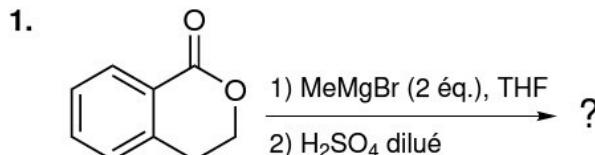
- (a) LiAlH₄ suivi d'une hydrolyse acide ;
 (b) PhMgBr (2 équivalents) suivi d'une hydrolyse acide.

L'hydrure de diisobutylaluminium ou DIBAL-H, de formule semi-développée (Me₂CHCH₂)₂AlH, permet de réduire de façon « ménagée » une fonction ester. A est ainsi transformé en B par action du DIBAL-H. B présente, entre autres, en spectroscopie infrarouge une bande intense vers 1 720 cm⁻¹ et, en spectroscopie RMN ¹H, un triplet vers 10 ppm.

2. Représenter la formule topologique du DIBAL-H.
 3. Représenter la formule topologique de B et nommer la fonction organique obtenue par réduction « ménagée » de l'ester A par le DIBAL-H.
 4. Justifier par l'attribution des signaux observés en spectroscopie IR et RMN ¹H.

Ex 5.

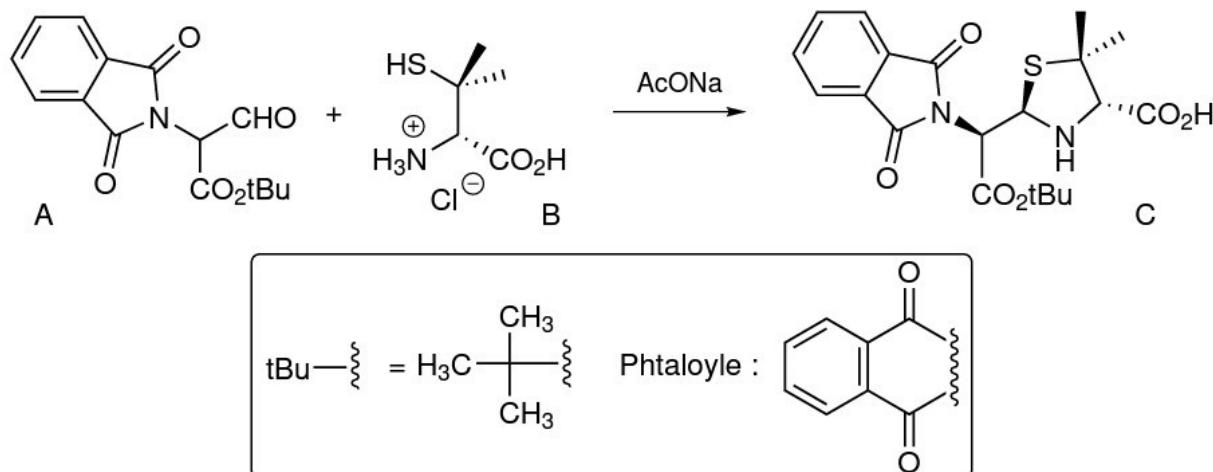
Compléter chaque schéma de synthèse en précisant le substrat, les conditions opératoires ou le produit qui manquent.



S'entraîner

Ex 1. (*d'après écrit ENS BCPST 2019*)

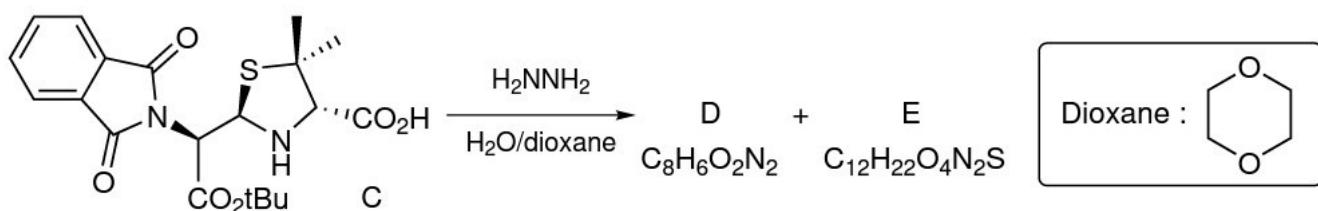
Malgré les efforts de nombreux chimistes, la première synthèse efficace de la pénicilline V n'a été proposée qu'en 1957 par l'équipe du Pr. Sheehan du M.I.T. La première étape de cette synthèse correspond à la réaction entre l'aldéhyde A et l'acide aminé B.



La formation du composé C s'effectue en conditions basiques. La première étape consiste en la déprotonation de l'ammonium ($\text{R}-\text{NH}_3^+$) du composé B par l'acétate de sodium.

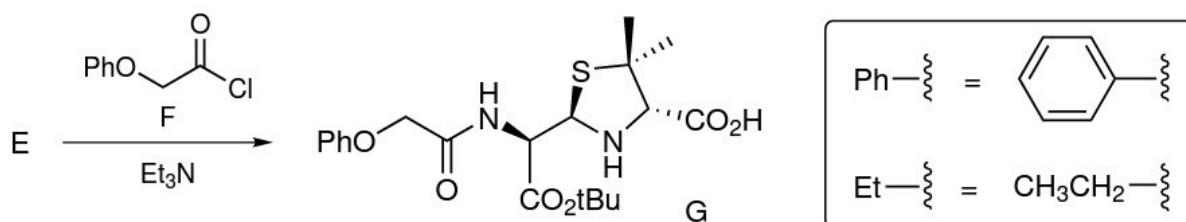
1. Par analogie avec le mécanisme d'acétalisation d'un dérivé carbonylé, et sachant que le chemin réactionnel passe par la formation d'une double-liaison C=N, proposer un mécanisme pour la formation de C à partir de l'aldéhyde A et de l'acide aminé B. On ne se souciera pas de la stéréosélectivité de la réaction.

La molécule C réagit ensuite avec l'hydrazine ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$) dans un mélange dioxane/eau pour conduire à deux composés cycliques D et E. D, qui correspond au sous-produit, possède deux motifs $-\text{HN}(\text{C}=\text{O})-$ et E possède une amine primaire libre (avec une seule liaison C–N).



2. Indiquer la structure des composés D et E.
 3. Préciser le rôle du groupement phtaloyle dans l'étape de formation de C.

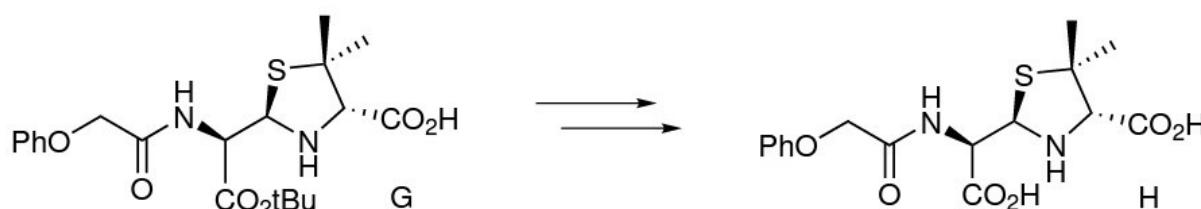
Le composé comportant l'amine libre E est ensuite mis en présence d'un équivalent de chlorure d'acyle F et de triéthylamine pour conduire au composé G.



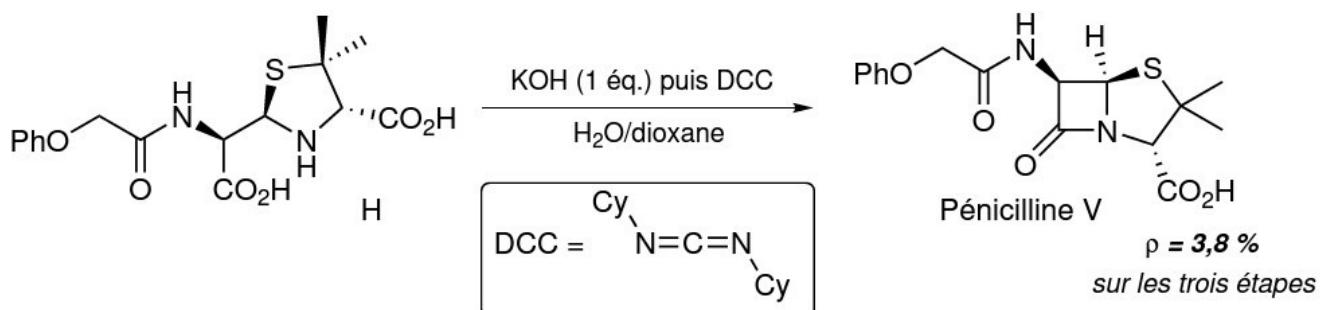
4. Le chlorure de thionyle SOCl_2 permet de préparer le chlorure d'acyle F à partir de l'acide carboxylique correspondant. Les sous-produits formés sont du chlorure d'hydrogène et du dioxyde de soufre. Ajuster l'équation de formation de F dans ces conditions.

5. Proposer un mécanisme pour la réaction de formation de G.

Le groupement tertiobutyle est ensuite déprotégé pour libérer le composé H comportant deux acides carboxyliques dans des conditions qui ne sont pas étudiées ici.



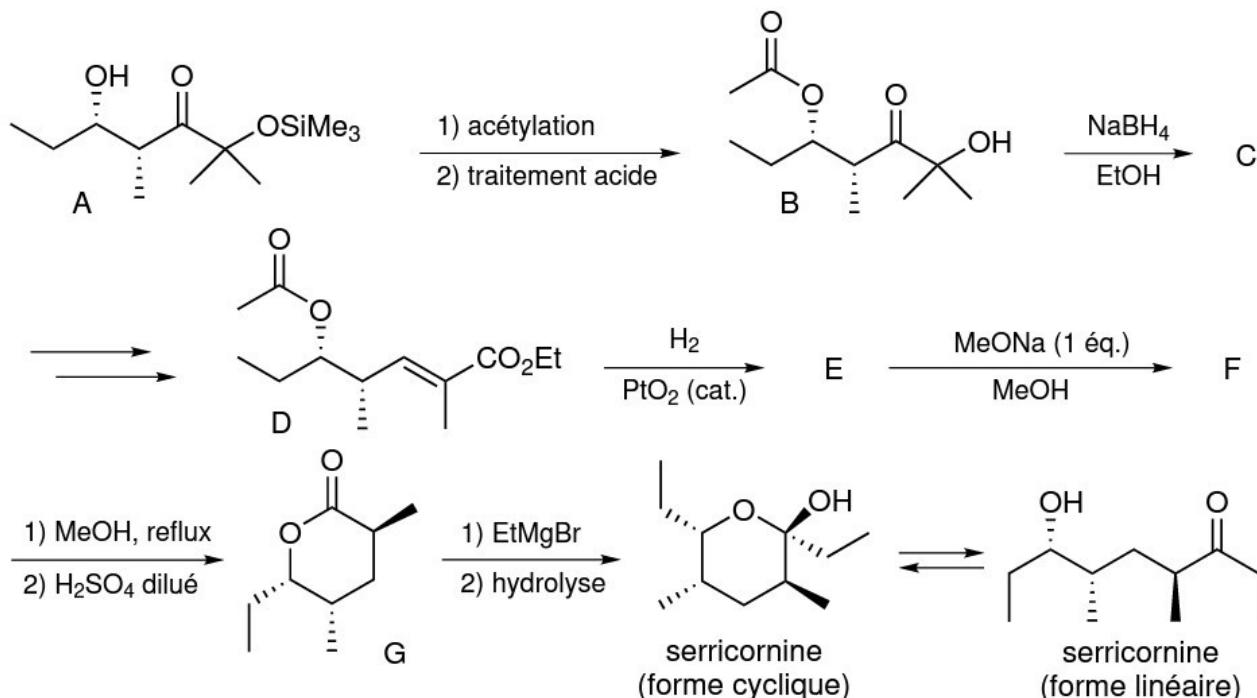
La dernière étape consiste en la formation du cycle à quatre chaînons de la pénicilline V. Au cours du développement de cette synthèse un nouveau réactif a été proposé, le DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide dont la structure est représentée ci-après. Cy est le cyclohexyle.



6. Le DCC est un électrophile puissant permettant d'activer les acides carboxyliques pour les coupler avec divers nucléophiles. Indiquer, en justifiant, le site électrophile du DCC.
7. La première étape consiste en la déprotonation de H par un équivalent de potasse (KOH) dans un mélange dioxane/eau. Indiquer les deux produits I et J monochargés possibles pour cette déprotonation et préciser lequel de ces deux composés conduit à la pénicilline V.
8. Le DCC réagit ensuite avec ce carboxylate pour donner un intermédiaire K ne comportant plus qu'une seule double-liaison C=N après protonation par l'eau. Représenter K.
9. Sachant que le sous-produit comporte une double-liaison C=O, proposer un mécanisme permettant d'obtenir la pénicilline V et préciser la structure du sous-produit L obtenu.

Ex 2. (d'après écrit CCINP PC 2019)

La serricornine est la phéromone sexuelle de la femelle du scarabée du tabac. On s'intéresse aux dernières étapes de sa synthèse (Pilli *et al.*, *Synthetic Communications*, **1988**, 18 (9), 981–993).



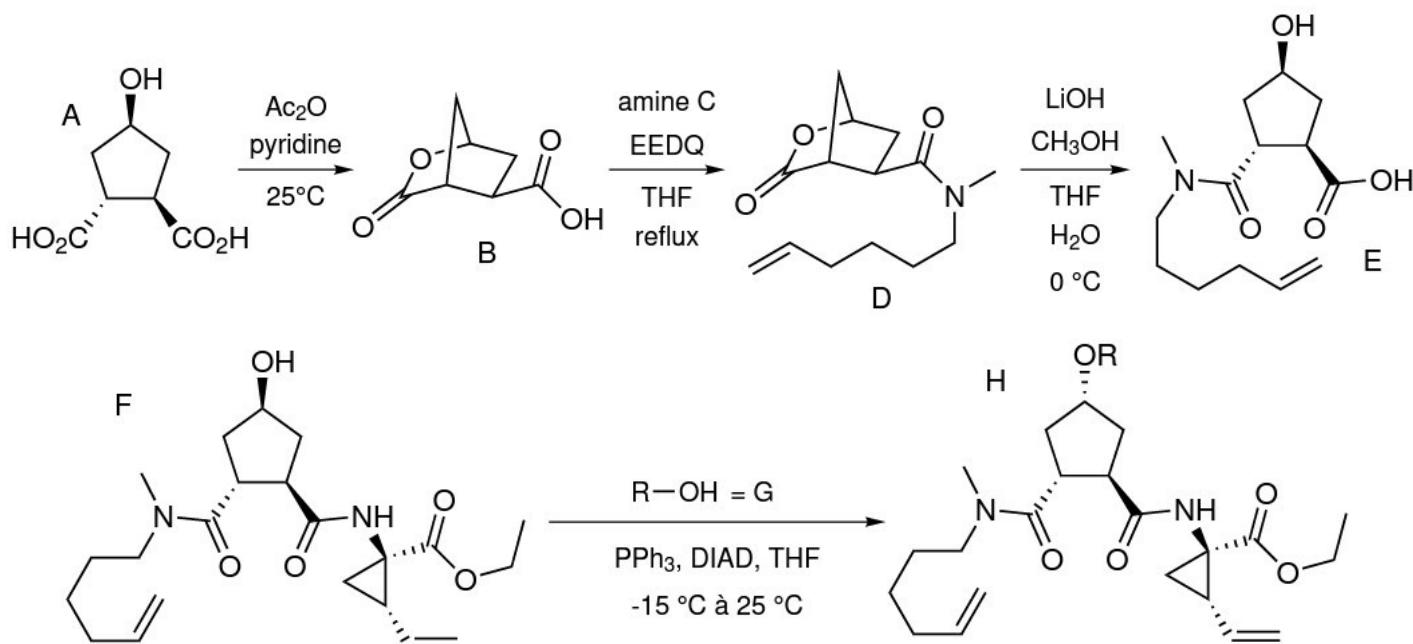
1. Proposer des conditions opératoires pour la réaction d'acétylation de A.
2. Représenter tous les stéréoisomères du composé C qui peuvent être obtenus à partir de B. Préciser la (les) relation(s) d'isomérie qui les lie(nt).
3. Proposer un mécanisme rendant compte de la formation du composé C. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
4. Représenter le composé E. On ne s'intéressera pas à la stéréosélectivité de la réaction.
5. Proposer une méthode pour préparer une solution de méthanolate de sodium (MeONa) dans le méthanol (MeOH).
6. Représenter le sel intermédiaire F obtenu par réaction du composé E avec un équivalent de méthanolate de sodium (MeONa) dans le méthanol (MeOH) et dont la formation s'accompagne de la libération d'acétate de méthyle (MeCO₂Me). Proposer un mécanisme.

Au reflux du méthanol (MeOH), l'intermédiaire F n'est pas stable et conduit spontanément à la lactone G après hydrolyse acide. L'action du bromure d'éthylmagnésium suivie d'une hydrolyse permet finalement d'obtenir la serricornine.

7. Proposer une méthode de préparation du bromure d'éthylmagnésium (EtMgBr) en précisant, sans les justifier, trois précautions opératoires à respecter.
8. Quel produit pouvait-on attendre de l'action de EtMgBr sur G à la place de la serricornine ?

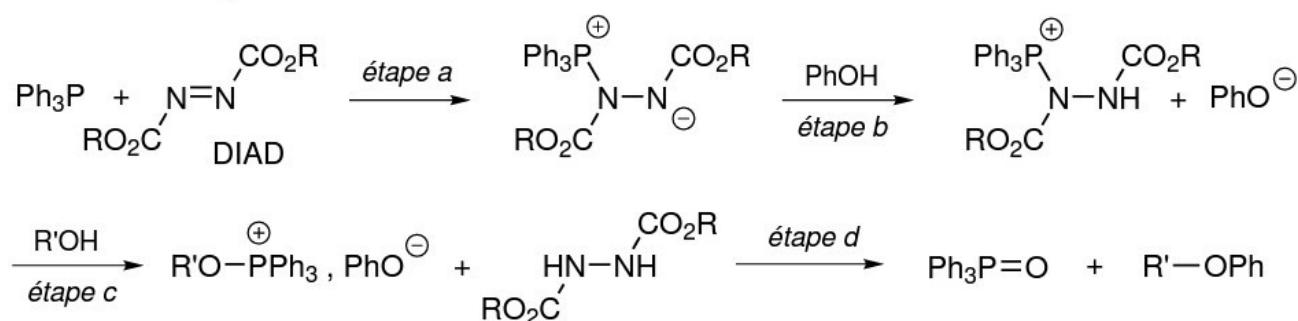
Ex 3. (d'après écrit Centrale PC 2019)

Cet exercice porte sur l'étude d'une synthèse du Siméprévir, un antiviral spécifiquement conçu pour traiter l'hépatite C et commercialisé depuis 2013, à partir du synthon A.



1. Donner la structure de l'amine C utilisée dans l'étape B → D.
2. Proposer un mécanisme de formation de l'anhydride mixte par réaction de l'EEDQ sur B. Justifier le rôle de l'EEDQ.
3. Le composé D est ensuite transformé en E qui donne ensuite F par une étape non étudiée. Quel est l'intérêt du passage par le composé bicyclique B pour convertir A en E ?

Le passage de F à H est réalisé grâce à une réaction de Mitsunobu. On donne ci-dessous le mécanisme schématique de la réaction de Mitsunobu dans le cas de la synthèse d'un éther de phénol où on a noté PhOH le phénol.



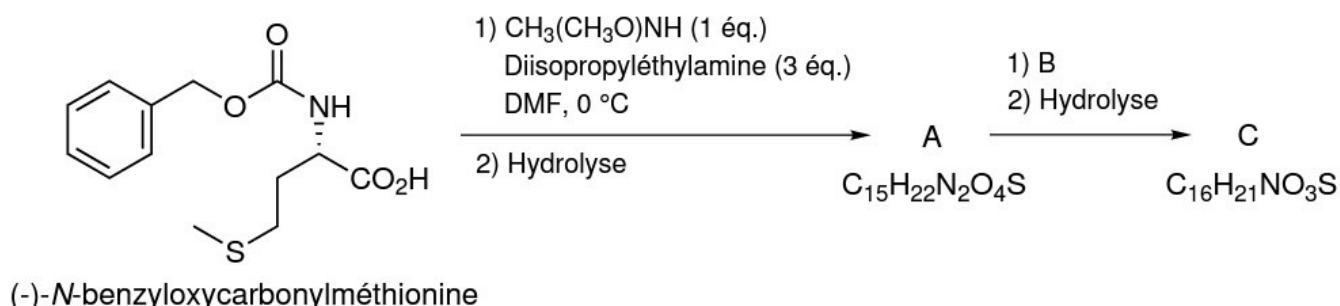
4. Indiquer la nature de chacune des étapes *a* à *d* du mécanisme de la réaction de Mitsunobu. structure générale RCO—O—COR' avec formation d'éthanol et de quinoléine.



5. Donner l'équation de la réaction permettant d'obtenir H à partir de F et G. Les composés F, G et H pourront être représentés par leur numéro respectif dans cette équation.
6. Justifier la stéréosélectivité de l'obtention de H.
7. Quelle séquence alternative à la réaction de Mitsunobu permet de passer de F + G à H ?
8. Une réaction de cyclisation (non étudiée) permet ensuite de transformer H en I. Proposer des conditions expérimentales permettant de réaliser la transformation I → J. Quel(s) autre(s) groupe(s) fonctionnel(s) aurai(en)t pu réagir dans cette étape ? Expliquer la chimiosélectivité observée.
9. Proposer un mécanisme pour la dernière étape (en utilisant une représentation simplifiée du composé K). Le DBU est une base permettant d'activer le réactif L.

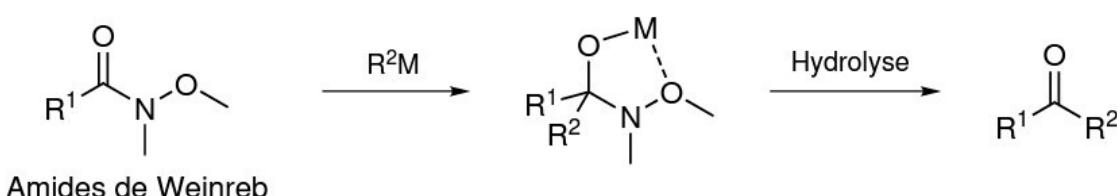
Ex 4. (d'après écrit CCINP PC 2018)

La synthèse stéréosélective du (–)-épiquinamide débute par la séquence réactionnelle ci-dessous permettant d'accéder au composé C à partir de la (–)-N-benzyloxycarbonylméthionine.



Document 1 : les amides de Weinreb

Les *N*-méthoxy-*N*-méthylamides ou amides de Weinreb, du nom du chimiste S. M. Weinreb qui les a introduits dans les années 1980, sont d'importants intermédiaires de synthèse en chimie organique. Obtenus notamment à partir des acides et de leurs dérivés, ils permettent la préparation de cétones par réaction avec des organométalliques *via* la formation d'un intermédiaire tétraédrique dans lequel un atome métallique M est coordonné par le groupement méthoxy :



Source : www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/amides.htm

1. Représenter l'amide de Weinreb A obtenu par réaction de la (–)-N-benzyloxycarbonylméthionine avec la *N*-méthoxy-*N*-méthylamine ($\text{CH}_3(\text{CH}_3\text{O})\text{NH}$) en milieu basique.

Document 2 : synthèse du composé C

Préparation de l'organométallique B

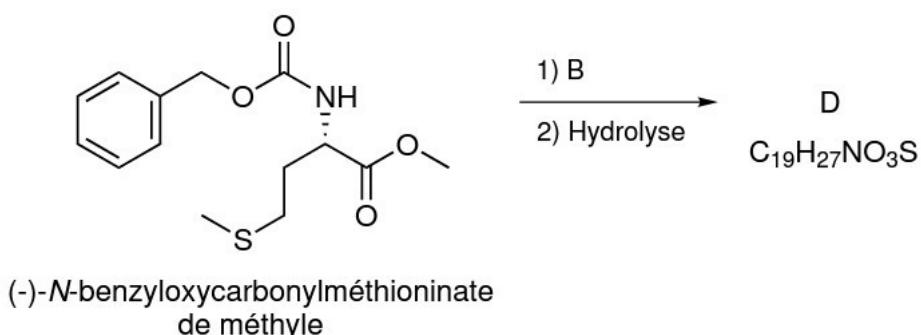
Sous argon, dans un ballon bicol de 500 mL surmonté d'une ampoule de coulée isobare, sont placés des tournures de magnésium (9,75 g) et du **diéthyléther anhydre** (120 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C, puis quelques cristaux de diiode sont ajoutés. À 0 °C, une solution de 1-bromoprop-2-ène (14,3 mL) dans le diéthyléther anhydre (165 mL) est additionnée **goutte-à-goutte** à l'aide de l'ampoule de coulée. La solution grisâtre d'organométallique B ainsi préparée est dosée par le butan-2-ol en présence d'une petite quantité de bisquinoléine. Une concentration égale à 0,48 mol·L⁻¹ est obtenue.

Synthèse du composé C

Sous argon, dans un ballon bicol de 1 L surmonté d'une ampoule de coulée isobare, l'amide de Weinreb A (21,5 g) est solubilisé dans le tétrahydrofurane anhydre (140 mL). Le mélange est refroidi à –15 °C à l'aide d'un mélange de glace et de chlorure de sodium. À –15 °C, la solution précédente d'organométallique B fraîchement préparée (288 mL) est additionnée goutte-à-goutte à l'aide de l'ampoule de coulée. À la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie 1 h à –15 °C, puis le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique de concentration 1 mol·L⁻¹ (160 mL). Le mélange est réchauffé à température ambiante, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 × 160 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (160 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (160 mL). Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, les solvants sont éliminés à l'évaporateur rotatif pour donner le composé C sous la forme d'un solide blanc (18,4 g).

Source : Actualité chimique, juin-juillet-août 2011 – n° 353-354, p. 30

2. À l'aide du **document 2**, donner la représentation de l'organométallique B et du composé C.
3. Des conditions opératoires utilisées par les auteurs pour la préparation de l'organométallique B sont **en gras** dans le **document 2**. Justifier celles-ci, notamment en écrivant les équations des réactions secondaires correspondantes à éviter.
4. Avec quel rendement est obtenu le composé C à partir de l'amide de Weinreb A ? Justifier.
5. Dans les mêmes conditions opératoires, la réaction du (–)-N-benzyloxycarbonylméthioninate de méthyle avec l'organométallique B conduit à un autre composé D. Identifier ce composé. Expliquer pourquoi le composé C ne peut pas être obtenu par cette réaction.



Ex 5. (d'après écrit e3a PC 2017)

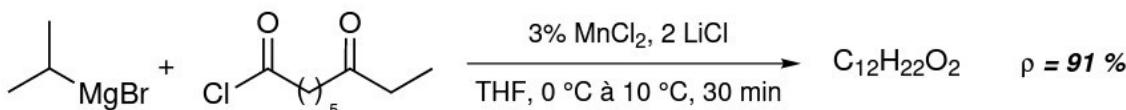
La présence d'une quantité catalytique de chlorure de manganèse permet la formation de cétones à partir de chlorure d'acyle fonctionnalisé dans des conditions opératoires douces et avec de bons rendements. Deux exemples sont étudiés.

Premier exemple : mode opératoire de la synthèse de la dodécan-5-one

On introduit dans un ballon 50 mmol de chlorure de pentanoyle en présence de 1,5 mmol de chlorure de manganèse anhydre dans 50 mL de THF (tétrahydrofurane) anhydre. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à dissolution complète des sels. 40 mmol de chlorure d'heptylmanganésium dans du THF sont additionnés en 30 min en maintenant la température entre 0 et 10 °C. Après hydrolyse du milieu réactionnel, la cétone est isolée par distillation fractionnée avec un rendement de 87 %.

1. Écrire l'équation de cette réaction à l'aide des formules topologiques. Quelle quantité de matière de cétone se forme-t-il ? Quel est le rôle de l'hydrolyse du milieu réactionnel ?
2. Schématiser et légendrer le montage de la distillation fractionnée.
3. Quel est le rôle du chlorure de manganèse dans cette réaction ? Expliquer. Vous pourrez vous aider du document issus de *l'Actualité Chimique* reproduit ci-après.
4. Donner la formule topologique du produit que l'on aurait obtenu en l'absence du chlorure de manganèse.

Deuxième exemple : bilan réactionnel



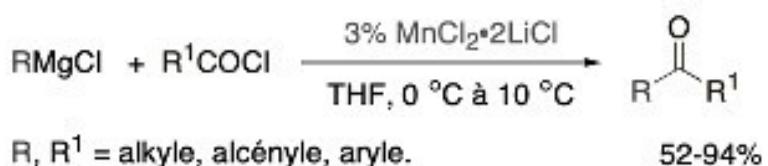
Le spectre RMN ^1H du composé obtenu présente les signaux suivants :

- un doublet intégrant pour 6 H à $\delta = 1,3$ ppm ;
- un septuplet intégrant pour 1 H à $\delta = 2,2$ ppm ;
- un massif intégrant pour 10 H à $\delta \approx 1,5$ ppm ;
- un quadruplet intégrant pour 2 H à $\delta = 2,3$ ppm ;
- un triplet intégrant pour 3 H à $\delta = 1,2$ ppm.

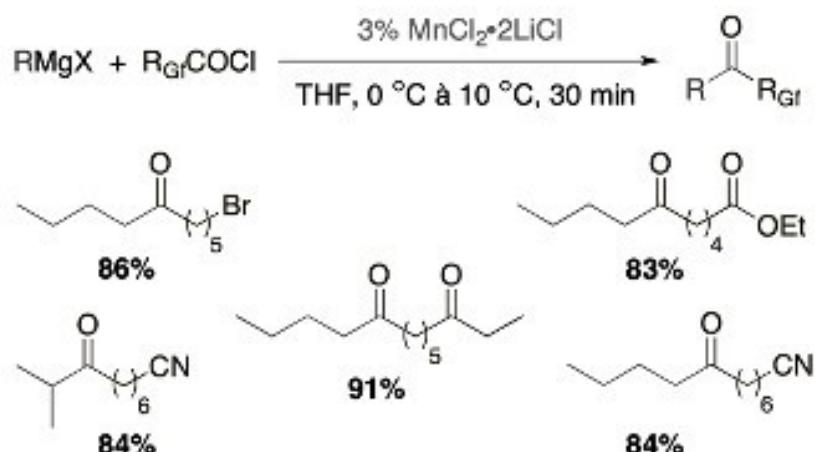
5. Donner la représentation topologique de la molécule synthétisée. Attribuer les déplacements chimiques aux différents protons en justifiant succinctement la réponse.

Document : acylation de composés organomagnésiens

Avant nos travaux, qui ont commencé en 1970, les dérivés organomanganeux n'avaient jamais été utilisés en synthèse organique. Les premières réactions que nous avons développées utilisaient ces composés en quantités stoechiométriques. Ainsi, nous avons tout d'abord montré que les composés organomanganeux sont sans doute les réactifs organométalliques réunissant le plus grand nombre de qualités pour la préparation de cétones à partir de chlorures d'acides carboxyliques (conditions douces, rendements élevés, étendue de la réaction...). En 1992, nos études ont abouti à la première réaction d'acylation de composés organomagnésiens catalysée par des sels de manganèse. Ainsi, en présence de 3 % de chlorure de manganèse, les composés organomagnésiens sont acylés très rapidement et dans des conditions douces. Des cétones très diverses sont ainsi obtenues avec de bons rendements :



Cette réaction est très chimiosélective et permet d'accéder de façon très simple et efficace à de nombreuses cétones fonctionnalisées comme illustré ci-dessous.

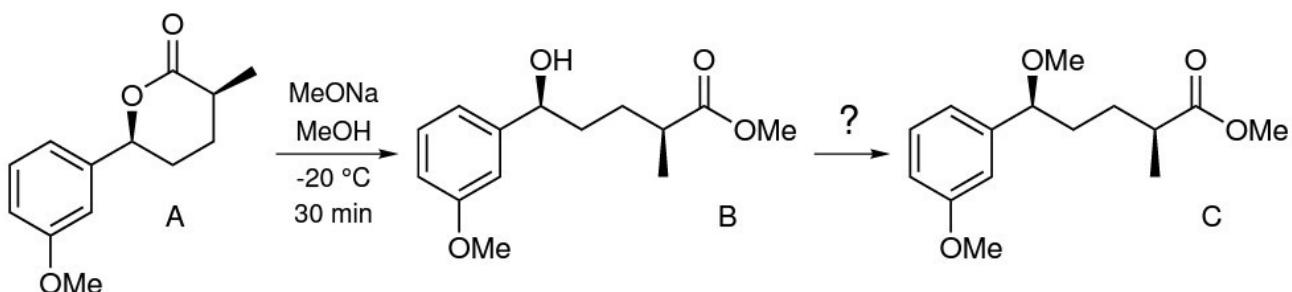
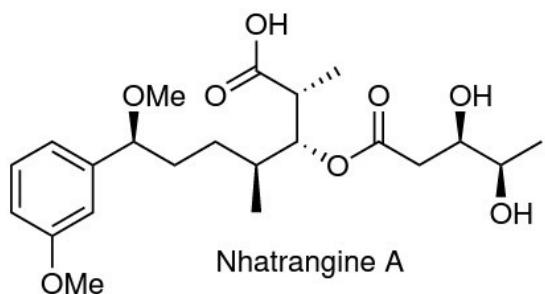


Approfondir

Ex 1. (d'après oral Centrale 2017)

Isolée pour la première fois en 2010, la Nhatrangine A est une molécule produite par une cyanobactéries marine, *Lyngbya majuscula*, et qui possède une activité anticancéreuse prometteuse.

On s'intéresse ici à quelques étapes de la voie de synthèse élaborée par L. Raffier (Lyon I) en 2012.

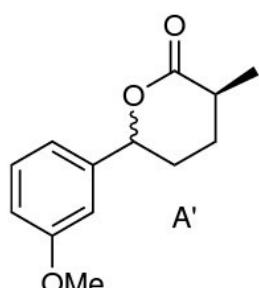


1. Le document n°1 décrit le protocole expérimental pour la transformation de A en B.
 - (a) Écrire la réaction de formation du méthanolate de sodium à partir du méthanol et du sodium.
 - (b) Calculer le rendement de la réaction de formation de B.
 - (c) Proposer un mécanisme pour cette transformation et expliquer pourquoi le sodium est introduit en quantité catalytique.
2. Proposer des conditions opératoires pour la méthylation de B en C. Nommer cette réaction.

Les auteurs n'ont pas retenu ces conditions pour éviter de provoquer la réaction de transestérification conduisant de B à A. Ils ont préféré employer des conditions plus douces, sans activation nucléophile de l'alcool : iodométhane CH₃-I en présence de pyridine.

3. Proposer un mécanisme pour la formation de C dans ces conditions.

Malgré les conditions employées, le produit C n'est pas observé. Une lactone A' est formée avec perte de la stéréochimie d'un des centres stéréogènes. L'analyse des spectres RMN ¹H des produits obtenus révèle une chute significative du ratio cis : trans pour le composé A' par rapport à la lactone initiale A.



4. Expliquer l'allure des spectres RMN ¹H. Proposer un mécanisme permettant d'interpréter les résultats obtenus.

Document n°1 : protocole pour la transformation de A en B

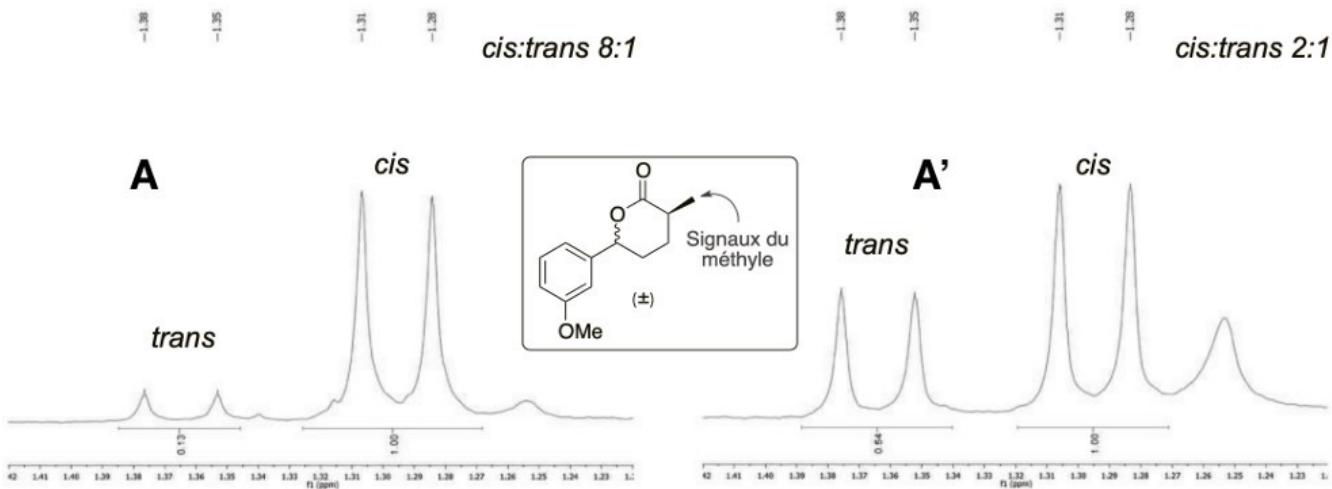
Le méthanolate de sodium est formé *in situ* par dissolution d'une quantité catalytique de sodium dans du méthanol (1 mL). A (90,8 µmol ; 20 mg) est ensuite ajouté en solution dans le méthanol (1 mL). Le milieu est agité pendant 30 min puis la réaction est stoppée par dilution dans le dichlorométhane puis ajout d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane puis les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit B (83,2 µmol ; 21 mg) sous forme d'une huile jaune pâle sans purification supplémentaire.

Document n°2 : configurations cis et trans

Dans le cas d'un cyclohexane disubstitué, il existe **deux configurations** différentes selon la position relative des deux substituants par rapport au plan moyen du cycle.

<i>Diastéréoisomère cis</i>	<i>Diastéréoisomère trans</i>
Deux substituants du même côté du plan moyen du cycle	Deux substituants de part et d'autre du plan moyen du cycle

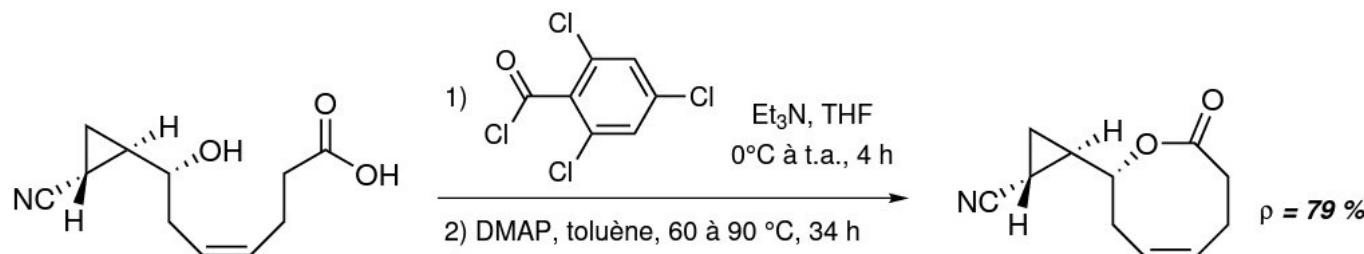
Document n°3 : extraits des spectres RMN ¹H de A et A'



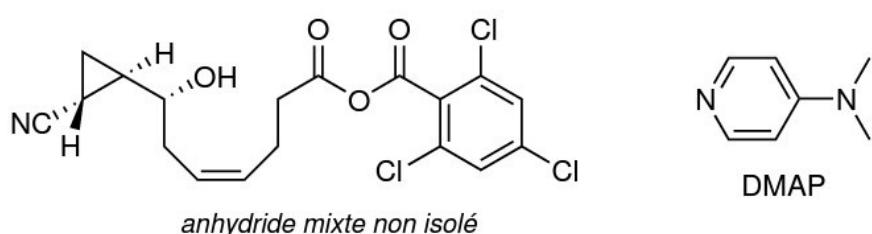
Ex 2. (d'après écrit Miness-Ponts PC 2015)

Le motif lactone (ester cyclique) est présent au sein de molécules naturelles d'intérêt biologique. Différentes méthodes d'estérification ont été développées spécifiquement pour ce motif. On parle de « lactonisation » voire de « macrolactonisation » dans le cas de grands cycles.

L'étape-clef de la synthèse totale de la Solanelactone E met en jeu une estérification de Yamaguchi (Robinson *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6673–6675).

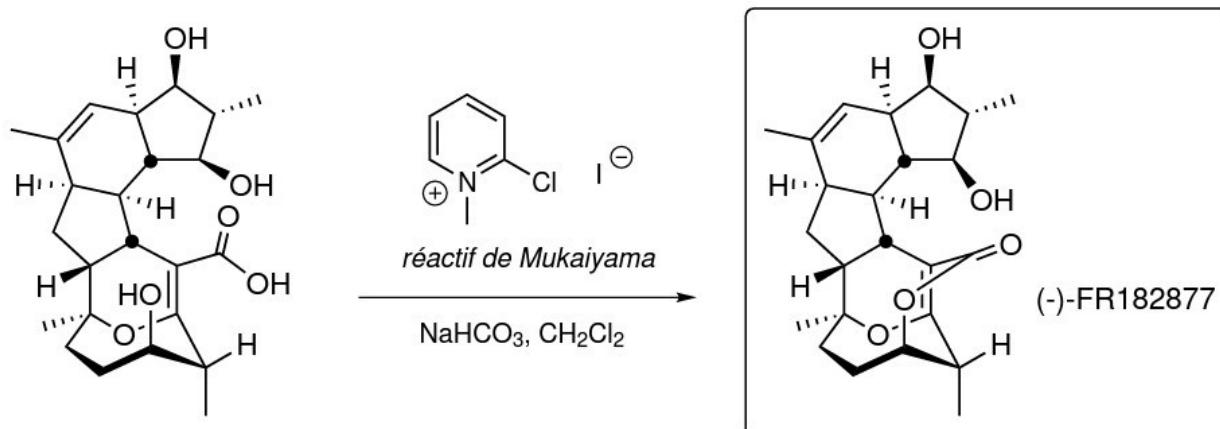


La première étape permet de former un anhydride mixte qui n'est pas isolé mais directement engagé dans une seconde étape en présence de diméthylaminopyridine (DMAP).

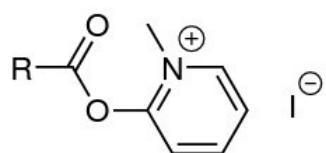


- Proposer un mécanisme pour la formation de l'anhydride mixte sachant que la première étape est une réaction acido-basique.
- Identifier le site nucléophile de la DMAP et expliquer pourquoi c'est un nucléophile plus puissant que la pyridine.
- Proposer un mécanisme pour la réaction de cyclisation sachant 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.

La dernière étape de la synthèse totale du (−)-FR182877 par Evans est une lactonisation effectuée à l'aide du réactif de Mukaiyama (*J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13531–13540).



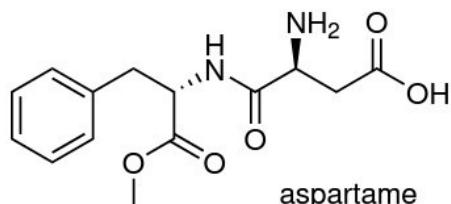
Le réactif de Mukaiyama réagit avec un acide carboxylique RCOOH en présence d'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO_3 pour conduire à la paire d'ions ci-contre.



4. Proposer un mécanisme permettant d'expliquer la formation de cette paire d'ions.
5. Quel est le rôle du réactif de Mukaiyama ?
6. Proposer un mécanisme pour la dernière étape de la synthèse du (-)-FR182877.

Ex 3.

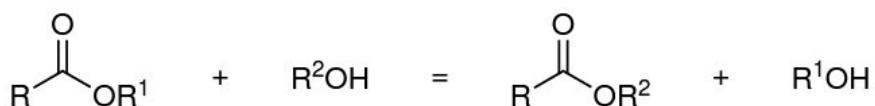
L'aspartame est un édulcorant artificiel couramment utilisé dans l'alimentation. Dans le corps, l'aspartame est hydrolysé pour produire du méthanol, de l'acide aspartique et la phénylalanine. La production de phénylalanine présente un risque pour la santé des nourrissons atteints de phénylcétonurie, maladie rare qui empêche la phénylalanine d'être digérée correctement.



À l'aide de la structure de l'aspartame, identifier la structure de l'acide aspartique (la chaîne latérale possède une fonction acide carboxylique) et celle de la phénylalanine.

Ex 4.

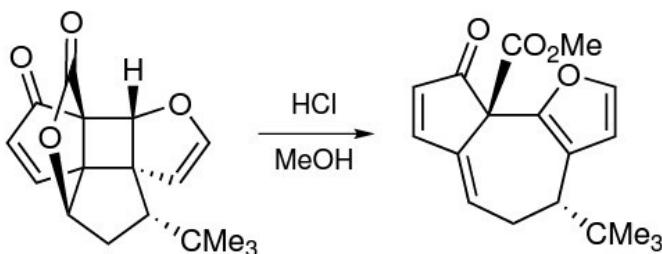
Les réactions de transestérification sont couramment utilisées en synthèse organique. Il s'agit de réactions permettant le passage d'un ester à un autre ester par réaction avec un alcool.



Ces réactions sont souvent catalysées par un acide ou une base. Elles peuvent même être associées en une seule étape à des modifications plus complexes du squelette carboné de l'ester.

Proposer un mécanisme pour les deux réactions suivantes.

1.



2.

