

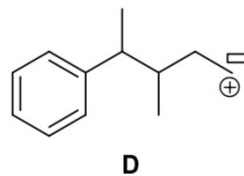
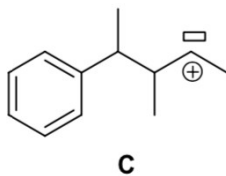
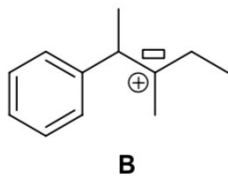
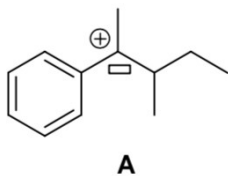
TD Stabilité et réactivité en chimie organique



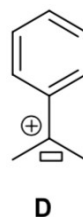
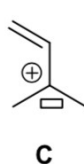
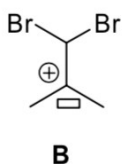
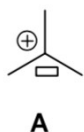
Niveau Deshi

Exercice 1 : Stabilité relative des carbocations et des carbanions

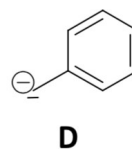
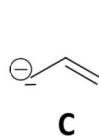
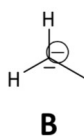
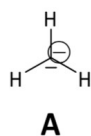
1. Classer par ordre de stabilité décroissante les carbocations ci-dessous :



2. Classer par ordre de stabilité décroissante les carbocations ci-dessous :

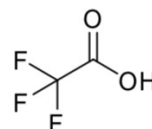
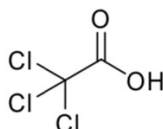
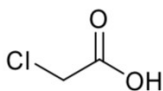
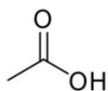


3. Classer par ordre de stabilité décroissante les carbanions ci-dessous.

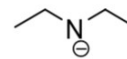
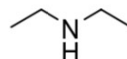
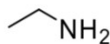
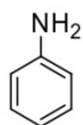


Exercice 2 : Acidité et basicité relatives

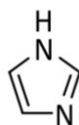
1. Attribuer les valeurs de pKa aux acides carboxyliques ci-dessous : 0,3 ; 0,7 ; 2,9 ; 4,8



2. Attribuer les valeurs de pKa aux bases ci-dessous : 4,6 ; 10,8 ; 11,1 ; 35



3. L'imidazole est un ampholyte (ou espèce amphotère) dont les pKa sont de 7,0 et 14,9. Représenter l'acide conjugué et la base conjuguée de l'imidazole et attribuer les pKa sans ambiguïté.



Exercice 3 : Groupements caractéristiques et réactivité

La synthèse industrielle de l'oseltamivir débute par la préparation du composé bicyclique **3** obtenu en 3 étapes à partir de l'acide shikimique (**schéma 2**) :

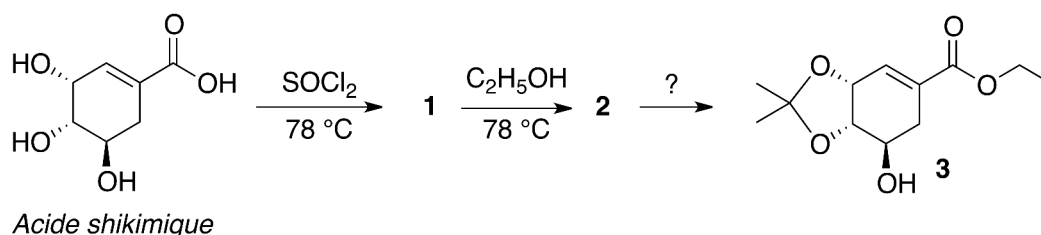
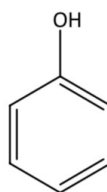


Schéma 2

1. Identifier et nommer les groupes caractéristiques présents dans l'acide shikimique et dans le composé bicyclique **3**.
2. Sous quelle forme acido-basique trouve-t-on majoritairement l'acide shikimique en solution aqueuse neutre ?

Exercice 4 : Solubilité

On appelle phénols les dérivés hydroxylés du benzène et des hydrocarbures aromatiques, dans lesquels le groupe OH est lié à un atome de carbone du cycle benzénique. Le composé le plus simple appartenant à la famille des phénols est le phénol, représenté ci-dessous. Sa solubilité dans l'eau est $s = 9,8 \text{ g.L}^{-1}$ à 298 K .



Phénol

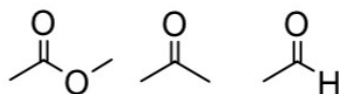
1. En vous appuyant sur les interactions intermoléculaires, expliquer la solubilité partielle du phénol dans l'eau. On rappellera les ordres de grandeur des énergies correspondant aux interactions considérées.
2. De manière générale, indiquer comment on peut augmenter la solubilité du phénol dans l'eau.



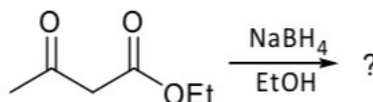
Niveau Samouraï

Exercice 5 : Électrophilie et nucléophilie relatives

- Après avoir mis en évidence l'existence d'un site électrophile dans les composés carbonylés ci-dessous, les classer par ordre décroissant d'électrophilie :



- Indiquer la structure du produit de la réaction suivante et expliquer clairement la chimiosélectivité de cette réaction :

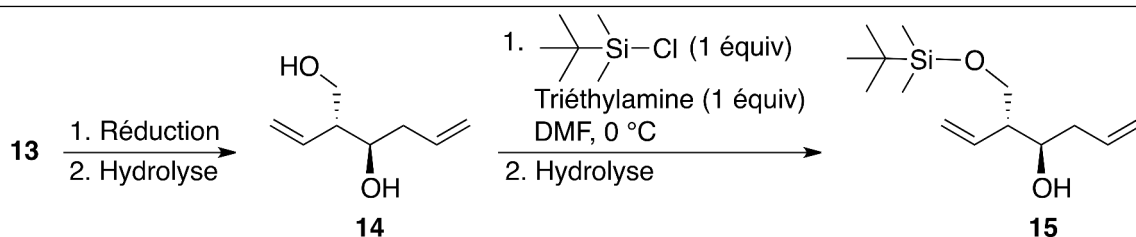
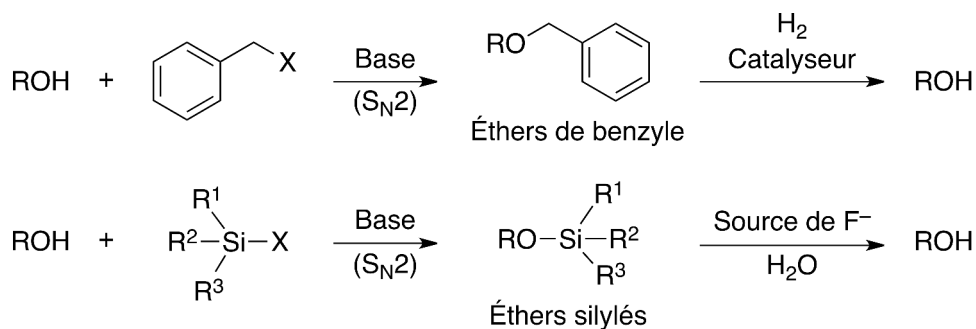


Exercice 6 : d'après CCINP

Une synthèse se poursuit à partir du composé **13** selon la séquence réactionnelle suivante :

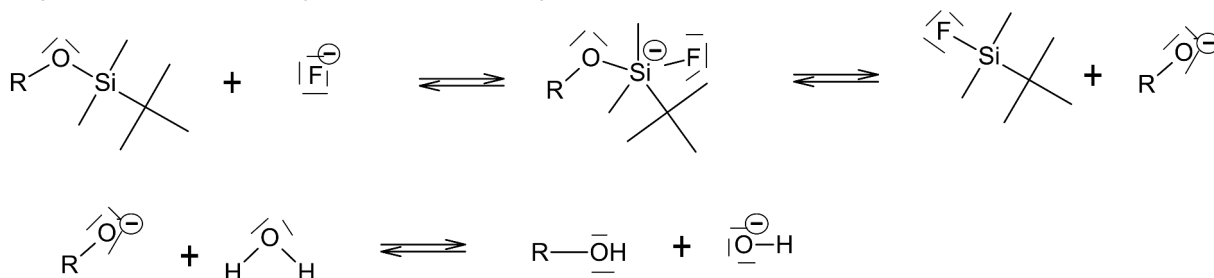
Document 12 - La protection de la fonction alcool

Dans une synthèse, le groupe hydroxyle de la fonction alcool peut être protégé, par exemple sous forme d'éther de benzyle ou d'éther silylé, *via* des réactions de type S_N2 . La fonction alcool peut facilement être régénérée par hydrogénolyse (H_2 en présence d'un catalyseur métallique) de l'éther de benzyle, ou par l'action d'ions fluorure sur l'éther silylé :



- Proposer une interprétation à l'excellente sélectivité observée lors de la monoprotection du diol **14** sous forme d'éther silylé **15**
- Quel est le rôle de la triéthylamine lors de cette étape de protection ?

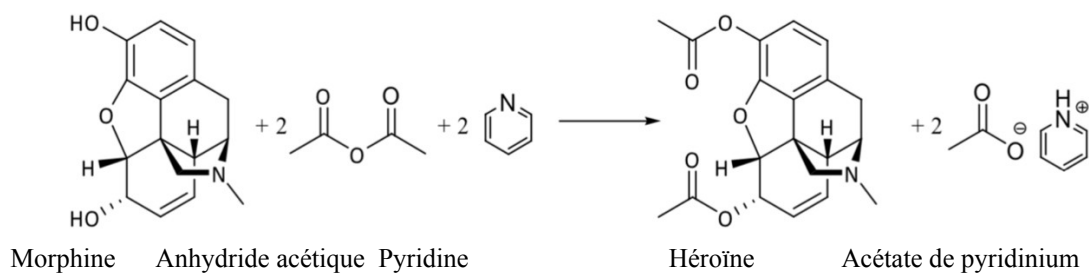
La déprotection d'un éther silylé a lieu selon les étapes suivantes :



- Nommer ces étapes puis représenter les mouvements électroniques qui ont lieu.

Exercice 7 : Synthèse de l'héroïne.

L'héroïne peut facilement être synthétisée à partir de la morphine via la réaction d'acétylation suivante :



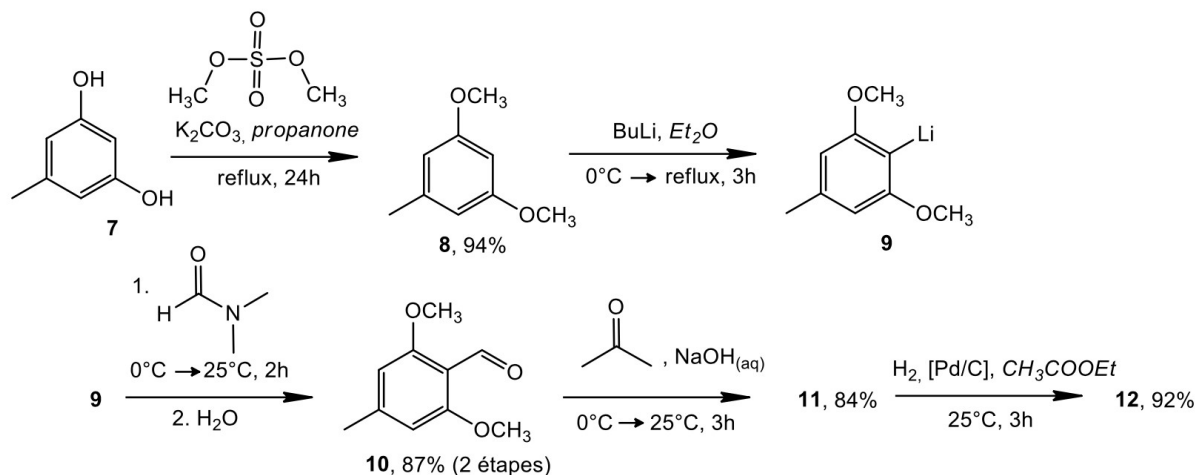
1. Identifier les potentiels sites nucléophiles de la morphine.
2. Identifier les sites électrophiles de l'anhydride acétique.
3. Comparer la nucléophilie de CH_3OH et CH_3NH_2 .
4. Pourquoi l'atome d'azote de la morphine n'a-t-il pas réagit avant les atomes d'oxygène ?
5. Quel produit obtient-on *à priori* si on n'utilise qu'un seul équivalent d'anhydride acétique ?
6. Sachant que le sous-produit de l'action de l'anhydride acétique sur un alcool est l'acide acétique, expliquer la formation de l'acétate de pyridinium.



Niveau Ronin

Exercice 8 : d'après e3a

Le composé **12** est synthétisé en cinq étapes à partir de l'orsinol **7** :

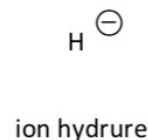
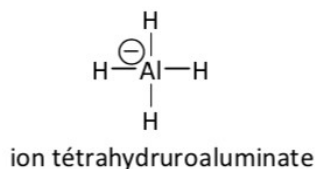
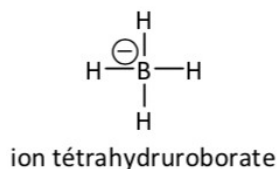


Les organolithiens RLi ont une réactivité apparentée à celles des organomagnésiens mixtes RMgX.

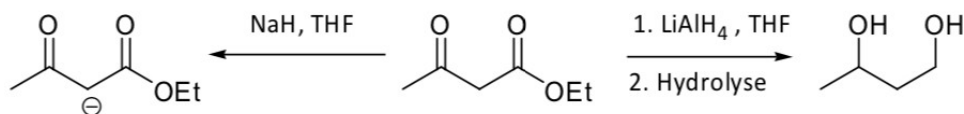
1. Préciser quelle propriété du butyllithium est exploitée lors de la transformation **8** → **9**.
2. Préciser quelle propriété de l'organolithien **9** est exploitée lors de la transformation **9** → **10**.

Exercice 9 :

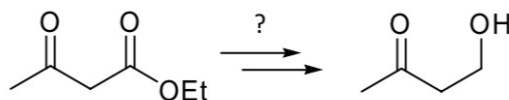
1. Comparer la nucléophilie des trois anions suivants (les deux premiers étant qualifiés de « donneurs d'hydrure ») :



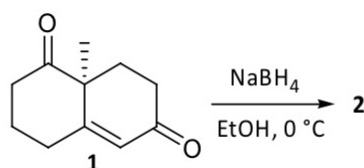
2. Expliquer alors les résultats ci-après :



3. Proposer une stratégie mettant en jeu plusieurs étapes pour réaliser la synthèse suivante :



4. Lors de l'étape suivante, on observe les résultats suivants : en spectrophotométrie IR, **1** possède entre autres deux bandes d'absorption intenses à 1690 cm⁻¹ et 1730 cm⁻¹ alors que dans cette zone, **2** ne possède qu'une bande à 1690 cm⁻¹. Expliquer ces observations et représenter le composé **2**.



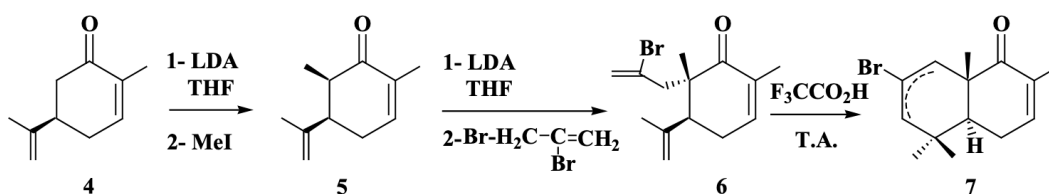
Exercice 10 : d'après CCINP

On donne ci-dessous les valeurs de pKa de différents diacides :

pKa ₁	2,77	3,15	5,84
pKa ₂	5,81	5,81	6,34

1. Comparer entre elles les valeurs des pKa₁ et des pKa₂ des diacides saturés et expliquer les variations observées selon la longueur de la chaîne carbonée.

La synthèse d'une dorisérone débute par la formation d'un bicyclic :



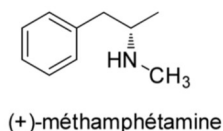
2. Comment préparer le diisopropylamide de lithium (LDA) à partir de l'amine correspondante ? Quel est l'ordre de grandeur des pKa des couples RNH₃⁺/RNH₂ et RNH₂/RNH⁻ ?
3. Les alkylations successives de la carvone 4 pour conduire au composé 6 sont diastéréosélectives. Représenter les bases formées dans chaque étape et les mécanismes d'alkylation.



Niveau Maître

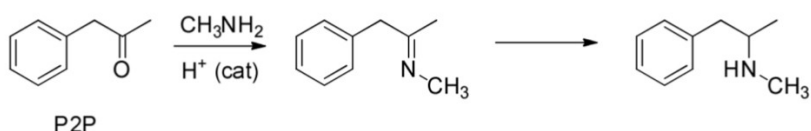
Exercice 11 : Synthèse de la méthamphétamine

La (+)-méthamphétamine (ou N-méthyl-1-phénylpropan-2-amine) est une drogue synthétique psycho-stimulante hautement addictive qui provoque une euphorie et une forte stimulation mentale. Pure, elle se présente sous forme de cristaux qui peuvent faire penser à de la glace pilée, d'où ses dénominations *crystal* et *ice*.



A. Synthèse à partir de la 2-phénylpropanone (P2P)

La méthamphétamine peut-être synthétisée à partir de la P2P selon la séquence suivante :



1. Écrire l'équation bilan de la réaction de la première étape. Par analogie avec la réaction d'acétalisation, proposer un mécanisme réactionnel.
2. Indiquer la nature de la seconde transformation.

Cette dernière transformation n'est pas stéréosélective.

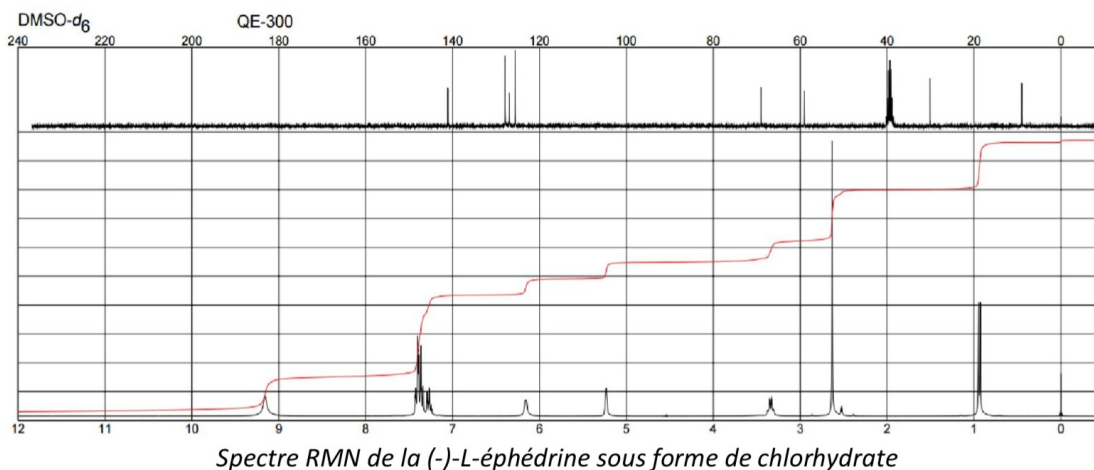
3. En quoi est-ce un inconvénient majeur ?

B. Synthèse à partir de l'éphédrine.

Une autre méthode de synthèse utilise comme réactif de départ la (-)-éphédrine. Cette dernière est mise en réaction avec un mélange d'acide iodhydrique et de phosphore rouge pour conduire, après traitement, à la méthamphétamine.

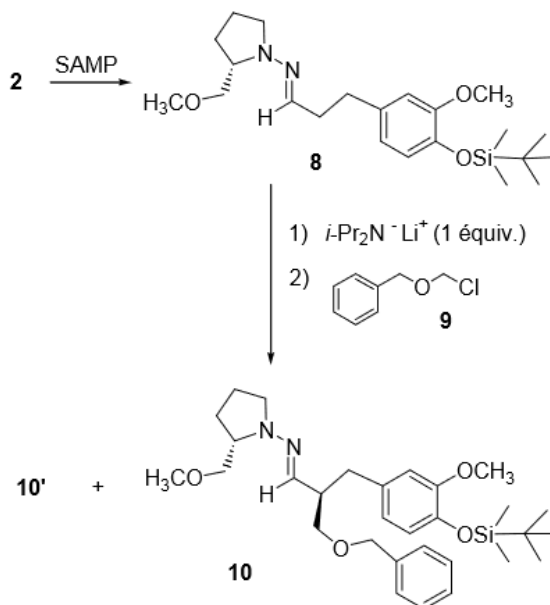


4. Indiquer la nature de cette transformation.
5. Interpréter le spectre RMN du proton de la (-)-L-éphédrine.
6. La(+)-méthamphétamine peut également être obtenue à partir d'un stéréoisomère de configuration de la (-)-L-éphédrine, appelé pseudoéphédrine. Représenter la pseudo éphédrine et indiquer la relation de stéréoisomérisie entre l'éphédrine et la pseudoéphédrine.
7. Quel est l'avantage de cette méthode de synthèse par rapport à la précédente ?



Exercice 12 : d'après CCINP

Le traitement de l'aldéhyde **2** par la SAMP, à température ambiante fournit l'hydrazone **8** qui est traitée par un équivalent de diisopropylamidure de lithium à froid puis par le benzyloxychlorométhane **9**. Cette réaction conduit avec un très bon rendement et une excellente diastéréosélectivité au composé **10** accompagné d'un autre diastéréoisomère **10'** séparable par chromatographie (proportions 10/10' = 95/5).



1. Quelle est l'action du diisopropylamidure de lithium sur l'hydrazone **8** ? Représenter l'intermédiaire formé lors de la réaction du diisopropylamidure de lithium avec **8** et justifier sa stabilité relative.
2. Donner le mécanisme de la réaction de cet intermédiaire avec **9** conduisant à **10** et **10'** (sans expliquer la stéréochimie).
3. Représenter **10'** en précisant sa stéréochimie. Expliquer pourquoi **10** et **10'** sont séparables par chromatographie.

L'ozonolyse est une réaction analogue à la réaction de Lemieux-Johnson. Effectuée sur **10**, elle permet la coupure oxydante de la double liaison C=N et conduit à **5** qui peut être recyclé en SAMP et à l'aldéhyde **11**.

4. Donner la structure de **11**.