

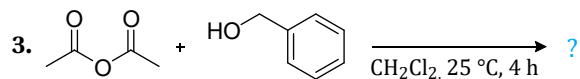
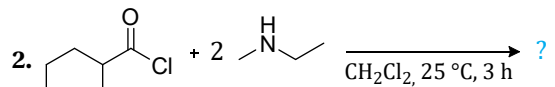
ADDITION SUIVIE D'ÉLIMINATION SUR LES DÉRIVÉS D'ACIDE

Tester les bases

Exercice 1 : synthèses des esters et des amides

☆☆☆

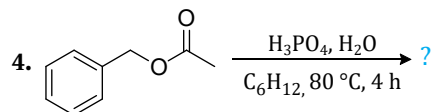
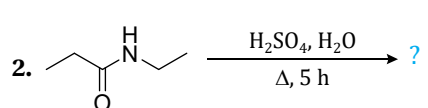
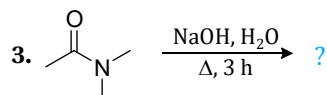
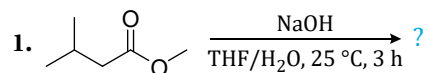
Pour chacune des réactions suivantes, donner la structure des produits obtenus ainsi que le mécanisme de leur formation.



Exercice 2 : hydrolyse des esters et des amides

☆☆☆

Proposer une structure pour les produits suivants à partir des réactifs et des conditions préparatoires proposés.

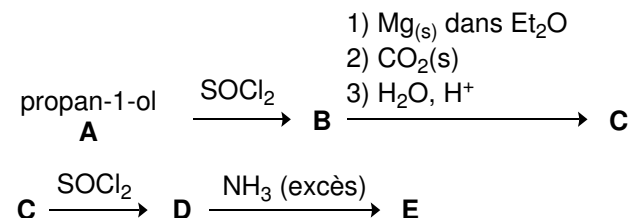


S'entraîner

Exercice 3 : séquence réactionnelle

☆☆☆

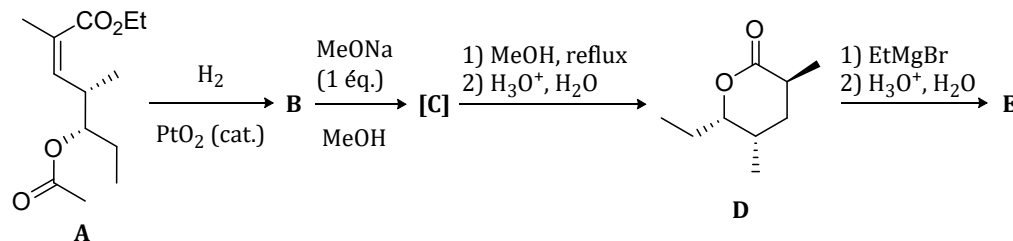
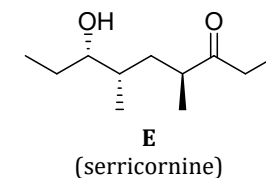
Identifier les différents intermédiaires de cette suite de réactions.



Exercice 4 : synthèse de la serricornine

(Grand classique) ☆☆☆

Cet exercice propose de s'intéresser à la synthèse de la serricornine, proposée en 1988 par R. A. PILLI et M. MURTA, des chercheurs brésiliens.



- L'action de H_2 sur un alcène donne lieu à la formation d'un alcane par réduction de la double liaison $\text{C}=\text{C}$. Donner la structure du composé **B**, sachant que le centre stéréogène formé au cours de cette étape est de stéréodescripteur S.
- (a) Proposer une méthode pour préparer une solution de méthanolate de sodium (MeONa) dans le méthanol.
(b) Représenter l'intermédiaire **[C]**, obtenu par réaction du composé **B** avec un équivalent de méthanolate de sodium dans le méthanol et dont la formation s'accompagne de la libération d'acétate de méthyle (MeCO_2Me).
- Au reflux de méthanol, l'intermédiaire **[C]** n'est pas stable et conduit spontanément à la lactone **D** après une hydrolyse acide. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte du passage de l'intermédiaire **[C]** à la lactone **D**.

- Proposer une méthode de préparation du bromure d'éthylmagnésium EtMgBr en détaillant les conditions opératoires à respecter.
- Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de la serricornine obtenue par réaction entre la lactone **D** et le bromure d'éthylmagnésium suivie d'une hydrolyse en milieu acide, sachant que le centre stéréogène formé au cours de cette étape est de stéréodescripteur R.

Approfondir

Exercice 5 : hydrolyse des nitriles

★★★

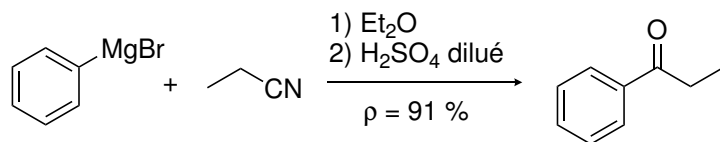
Un nitrile est une molécule organique de formule générale R-CN.

- Représenter le schéma de LEWIS d'un nitrile et identifier les sites électrophiles et nucléophiles.

En milieu aqueux (acide ou basique), un nitrile est hydrolysé en amide, lui-même hydrolysé en acide carboxylique.

- Proposer un mécanisme d'hydrolyse d'un nitrile en amide.

L'addition d'un organomagnésien mixte sur un nitrile conduit à un complexe iminomagnésien dont l'hydrolyse acide conduit à une imine. Cette imine est, à son tour, hydrolysée en cétone en milieu acide.

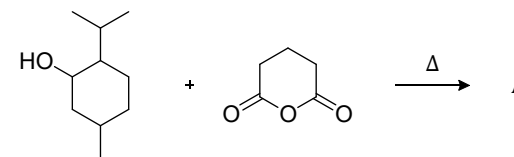


- Proposer un mécanisme pour la réaction conduisant à l'imine.
- Proposer un mécanisme pour l'hydrolyse acide de l'imine.

Exercice 6 : question ouverte

★★☆

Le 7,20-diisocyanoadociane est une molécule naturelle rare qui a été synthétisée pour son intérêt comme antipaludique. L'une des étapes est représentée ci-dessous.



Document : bandes observées sur le spectre infrarouge du produit A

σ / cm^{-1}	1700	1735	2800-3200
caractéristique	très intense	très intense	très large

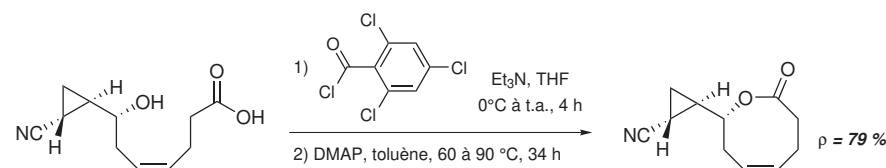
Proposer une structure pour le composé **A** ainsi qu'un mécanisme rendant compte de sa formation.

Exercice 7 : réactivité d'une lactone

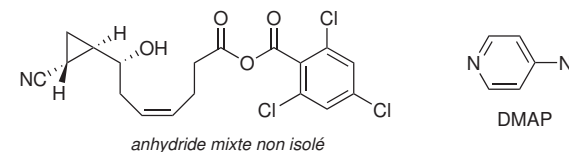
★★★

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-clé de la synthèse totale de la Solandelactone E met en jeu une estérification de YAMAGUCHI (ROBINSON *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6673–6675).



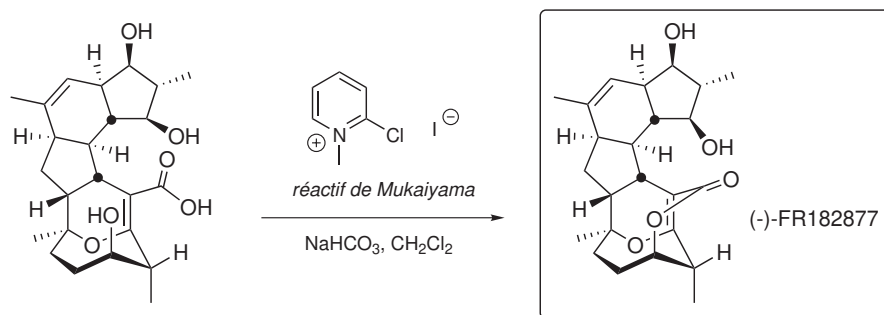
La première étape permet de former un anhydride mixte qui n'est pas isolé mais directement engagé dans une seconde étape en présence de diméthylaminopyridine (DMAP).



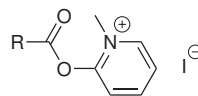
- Proposer un mécanisme pour la formation de l'anhydride mixte sachant que la première étape est une réaction acido-basique.
- Identifier le site nucléophile de la DMAP et expliquer pourquoi c'est un nucléophile plus puissant que la pyridine.

3. 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. Indiquer le rôle du réactif de MUKAIYAMA.
6. Proposer un mécanisme pour la dernière étape de la synthèse du (–)-FR182877.