

Tester les bases

Exercice ORGA.1 : Nucléophilie et électrophilie

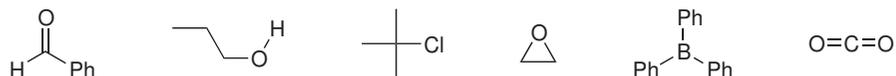
Thème(s) : repérer des espèces électrophiles et des espèces nucléophiles.

Ajouter les doublets non liants, les lacunes électroniques et les charges partielles partielles nécessaires pour mettre en évidence :

1. le site nucléophile des entités chimiques suivantes :



2. le site électrophile des entités chimiques suivantes :

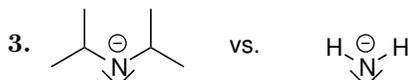


Exercice ORGA.2 : Nucléophilie comparée

Pour chacune des paires suivantes, identifier l'entité la plus nucléophile.

1. H<sub>2</sub>S vs. H<sub>2</sub>O

2. NH<sub>2</sub><sup>⊖</sup> vs. HO<sup>⊖</sup>



Exercice ORGA.3 : Spectroscopie du malonate de diéthyle

Thème(s) : spectroscopie RMN.

Le malonate de diéthyle, de formule brute C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>, est utilisé comme réactif dans la première étape de la synthèse du Linderol A qui possède des propriétés inhibitrices de la biosynthèse de mélanine

1. Calculer le nombre d'insaturations du malonate de diéthyle.

Le spectre infrarouge du malonate de diéthyle a été effectué sur pastille de KBr anhydre. Il présente, entre autres, des bandes caractéristiques vers 2950 et 1735 cm<sup>-1</sup>.

2. Attribuer les bandes de vibration correspondant à ces valeurs.

Le spectre RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) du malonate de diéthyle réalisé dans le chloroforme deutéré (CDCl<sub>3</sub>) est le suivant :

| signal | δ (ppm) | multiplicité | intégration |
|--------|---------|--------------|-------------|
| 1      | 1,3     | triplet      | 3H          |
| 2      | 3,4     | singulet     | 1H          |
| 3      | 4,2     | quadruplet   | 2H          |

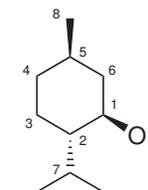
3. Attribuer les signaux de ce spectre. Justifier leur multiplicité ainsi que le nombre de pics obtenus.

4. En déduire la représentation topologique du malonate de diéthyle.

Exercice ORGA.4 : Stéréoisomères de configuration du menthol

Thème(s) : stéréochimie, descripteurs stéréochimiques.

Soit la molécule de (-)-menthol qui donne son odeur caractéristique à la menthe.



1. Déterminer le nombre de centres stéréogènes du (-)-menthol et en donner les descripteurs stéréochimiques.

2. Combien possède-t-il de stéréoisomères de configuration ?

3. Dessiner tous les stéréoisomères de configuration du menthol. Préciser les relations de stéréoisomérisie entre chaque couple.

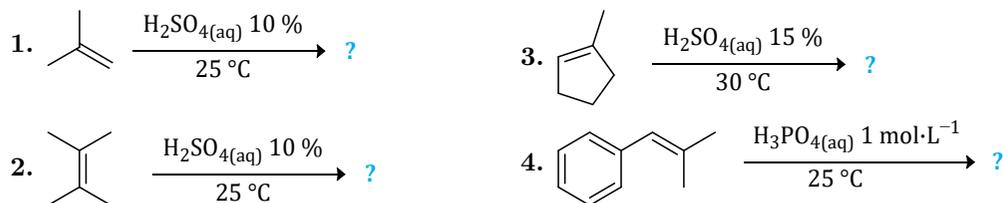
4. Que signifie le symbole (-) devant (-)-menthol ?

5. Identifier le (+)-menthol parmi les stéréoisomères dessinés à la question 3.

### Exercice ORGA.5 : Hydratation d'alcènes

Thème(s) : activation, mécanisme de l'addition électrophile d'une molécule d'eau sur un alcène, régiosélectivité.

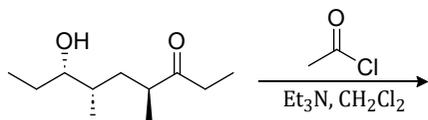
Déterminer la structure du produit majoritaire associé à chacun de ces schémas de synthèse.



### Exercice ORGA.6 : Serricornine acétylée

Thème(s) : addition nucléophile suivie d'élimination

La serricornine est une phéromone sexuelle de la femelle du scarabée du tabac. Cette molécule étant peu disponible à l'état naturel, de nombreux groupes de recherche ont mis au point sa synthèse afin de pouvoir étudier sa bioactivité et notamment étudier son utilisation comme alternative aux pesticides. La serricornine existe sous deux formes en équilibre en présence de traces d'acide. Elle est donc souvent acétylée afin d'en faciliter l'analyse. Cet exercice propose de s'intéresser à cette étape d'acétylation.



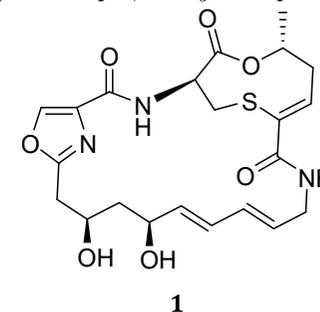
1. Proposer une structure pour le produit de la réaction d'acétylation de la serricornine.
2. Proposer un mécanisme pour rendre compte de la formation de ce produit.
3. Préciser le rôle de la triéthylamine  $\text{Et}_3\text{N}$ .

## S'entraîner

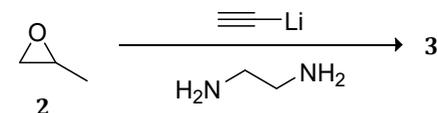
### Exercice ORGA.7 : Synthèse de la griséoviridine

Thème(s) : additions nucléophiles, organométalliques, spectroscopie, analyse de protocole expérimental.

L'émergence de bactéries multi-résistantes à différentes classes d'antimicrobiens a intensifié, ces dernières années, les programmes de recherche en nouveaux antibiotiques. Les streptogramines sont des macrolides antibiotiques, utilisés dans le cas d'infections pulmonaires atypiques telles que la légionellose. Les effets secondaires et les interactions médicamenteuses sont limités, aucun germe bactérien ne présentant de résistance acquise aux streptogramines. La griséoviridine **1**, représentée ci-contre, appartient à l'un des groupes des streptogramines.



L'un des stéréoisomères de l'un des synthons utilisés pour cette synthèse totale est préparé à partir de l'oxyde de propylène **2** en deux étapes présentées ci-après :



#### Document n° 1 : protocole expérimental

À une suspension du complexe acétylure de lithium<sup>1</sup>/éthylènediamine (15,9 g, 0,17 mol) dans 120 mL de diméthylsulfoxyde de formule moléculaire  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$  (DMSO) refroidi à 5 °C sous atmosphère de diazote, est ajouté l'oxyde de propylène (5,8 g, 100 mmol). Le milieu réactionnel est laissé 12 heures sous agitation et à température ambiante puis refroidi à 0 °C. On ajoute alors une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium  $\text{NH}_4\text{Cl}$  puis 120 mL de diéther. La suspension alors obtenue est extraite avec du diéther (3 fois 120 mL), les phases organiques regroupées sont lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique refroidie (5 fois 50 mL) et de chlorure de sodium (50 mL), puis séchées. Après élimination des solvants, le composé **3** (7,2 g, 86 mmol) de formule moléculaire  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$ , obtenu sous forme d'huile, est ensuite engagé, sans autre purification, dans la transformation suivante.

Document n° 2 : signaux du spectre de résonance magnétique nucléaire RMN <sup>1</sup>H du composé 3

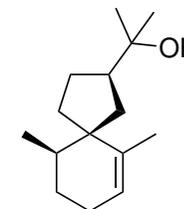
| protons        | δ / ppm   | multiplicité   | intégration |
|----------------|-----------|----------------|-------------|
| H <sub>a</sub> | 1,26      | doublet        | 3 H         |
| H <sub>b</sub> | 1,98      | singulet large | 1 H         |
| H <sub>c</sub> | 2,04      | triplet        | 1 H         |
| H <sub>d</sub> | 2,29-2,39 | multiplet      | 2 H         |
| H <sub>e</sub> | 3,96      | multiplet      | 1 H         |

- Proposer une voie de synthèse de l'oxyde de propylène **2**, à partir d'un substrat et de tout réactif organique et inorganique de votre choix.
- Quelle est la réactivité de l'acétylure de lithium ? Pourquoi opérer sous atmosphère de diazote ?
- Proposer, à l'exclusion de dérivés d'éléments de la famille du lithium, un réactif autre que l'acétylure de lithium, de réactivité et de structure analogues, permettant de réaliser la transformation de **2** en **3**. Indiquer une méthode de préparation de ce réactif, à partir, entre autres, d'acétylène HC≡CH et de tout composé organique ou inorganique de votre choix.
- Donner des éléments de justification à l'utilisation du DMSO dans le protocole opératoire décrit pour la formation de **3**.
- Écrire la formule topologique du composé **3**. Proposer un mécanisme simplifié rendant compte de sa formation.
- Expliquer l'intérêt des opérations de traitement des phases organiques regroupées. Proposer une technique de séchage de la phase organique et de purification du composé **3**.
- Attribuer les différents signaux observés en RMN <sup>1</sup>H aux protons du composé **3** en justifiant leur multiplicité.
- Commenter les quantités de réactifs introduites et déterminer le rendement brut pour l'étape **2**→**3**.

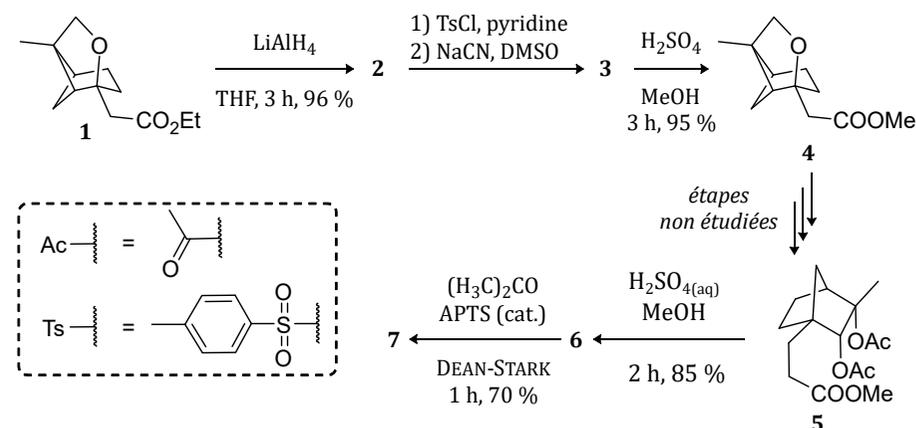
Exercice ORGA.8 : Synthèse de l'hinésol

Thème(s) : oxydoréduction en chimie organique, activation et protection de fonctions, additions suivies d'éliminations, formation d'acétals.

L'hinésol, représenté ci-contre, est une molécule de la famille des terpènes, possédant des propriétés pharmacologiques, en particulier pour son action antispasmodique.



Les étapes de synthèse suivantes permettent d'accéder à un intermédiaire qui, après deux étapes non étudiées dans l'exercice, donne l'hinésol.



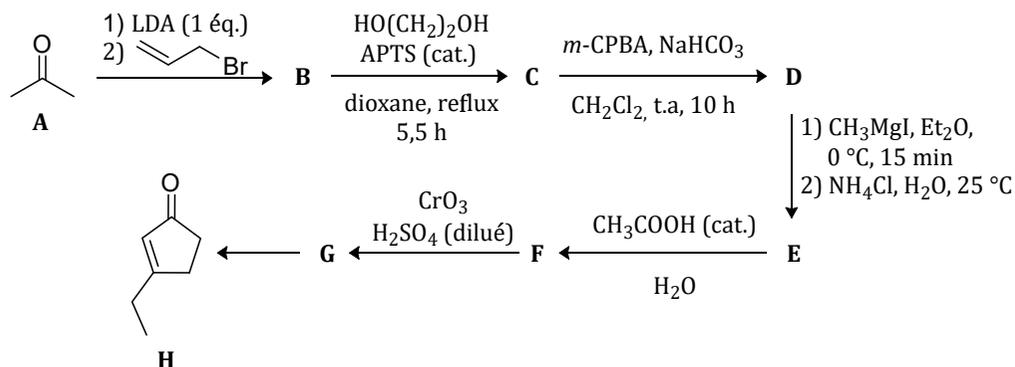
- La première étape de cet extrait de synthèse consiste à faire réagir l'ester avec du tétrahydroaluminat de lithium. Il s'agit d'un donneur d'ions hydrures (H<sup>-</sup>).
  - Justifier cette affirmation.
  - Donner la structure du composé **2**. De quel type de transformation s'agit-il ?
    - Donner la structure du composé **3**.
    - En raisonnant par analogie avec l'addition nucléophile suivie d'élimination d'un alcool sur un chlorure d'acyle, proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation de **3** à partir de **2**.
    - Quel est le rôle de l'étape n° 1 de la transformation **2** → **3** ?
- Le composé **3** est ensuite traité par de l'acide sulfurique aqueux à haute température en présence de méthanol. Un ester méthylique est lors obtenu. Proposer un mécanisme.

- Par une suite d'étapes non étudiées, le composé **5** est obtenu. Il est ensuite traité par un excès de méthanol en présence d'acide sulfurique  $H_2SO_4$ . Donner la structure du composé **6** alors obtenu ainsi que la réaction modélisant la transformation  $5 \rightarrow 6$ .
- Le composé **6** est ensuite traité par de l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique (APTS).
  - Donner la structure du composé **7** et nommer la nouvelle fonction formée.
  - Proposer un mécanisme pour cette étape.

### Exercice ORGA.9 : Synthèse d'une cyclopenténone

Thème(s) : formation d'énolates, formation d'acétals, oxydation d'alcènes, oxydoréduction en chimie organique.

La séquence suivante permet d'obtenir la cyclopenténone substituée **H**.



- Quel type de composé est formé après l'action du diisopropylamide de lithium (LDA) sur la propanone ? Représenter le composé **B**.
- Donner la structure du composé **C** et nommer la fonction apparue lors de l'étape  $B \rightarrow C$ . Proposer un mécanisme pour cette étape.
- Donner la structure du composé **D** et nommer la fonction apparue lors de l'étape  $C \rightarrow D$ . D'où provient la forte réactivité de cette fonction ?
- Le composé **D** est confronté à un équivalent d'iodure de méthylmagnésium.
  - Proposer une voie de synthèse de l'iodure de méthylmagnésium. Pourquoi cette synthèse doit-elle se faire en l'absence de toute trace d'eau ?

(b) Donner la structure du composé **E**.

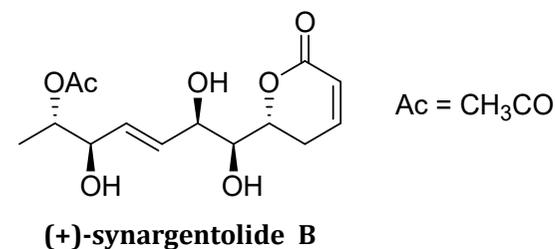
- Donner la structure du composé **F**. Quel est le rôle de cette étape ?
- Lors de l'étape  $F \rightarrow G$ , l'oxyde de chrome (III) est un oxydant permettant d'oxyder notamment les fonctions alcools secondaires en fonctions cétones. En déduire la structure du composé **G**.
- Proposer des conditions opératoires ainsi qu'un mécanisme pour l'étape de formation de la cyclopropène substituée **H** à partir de **G**.
- L'obtention de **H** lors de cette étape montre un rendement relativement faible (souvent avoisinant 60 %). Proposer une explication.

## Approfondir

### Exercice ORGA.10 : Synthèse de la (+)-synargentolide B

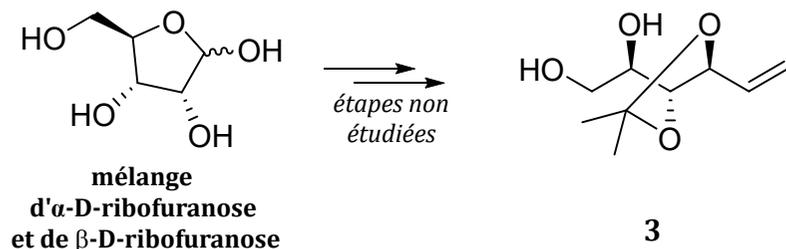
Thème(s) : oxydoréduction en chimie organique.

La (+)-synargentolide B, isolée de plantes d'Afrique du Sud, présente un fragment de type  $\alpha$ -lactone  $\alpha,\beta$ -insaturée que l'on retrouve dans de nombreux produits naturels. Elle possède des propriétés pharmacologiques des plus intéressantes (antitumoral, antibactérien, retardateur de croissance...). Afin d'établir sans ambiguïté sa stéréochimie, différents stéréoisomères ont été synthétisés. Leurs propriétés physico-chimiques ont pu être ainsi comparées à celle de l'espèce isolée. Ce problème a pour but d'étudier certaines de ces synthèses.



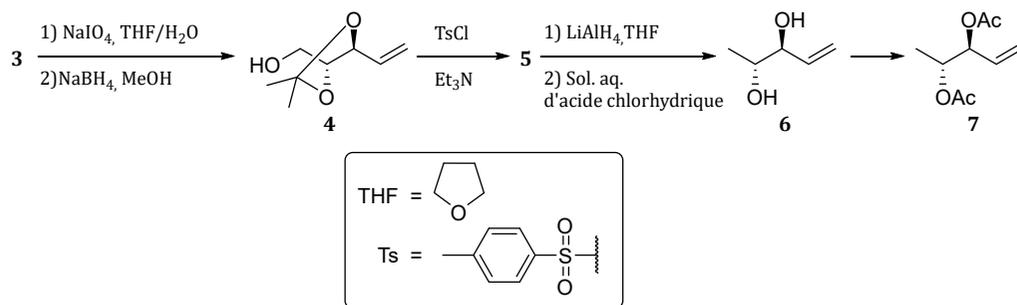
- Une solution de (+)-synargentolide B possède-t-elle une activité optique ? Justifier. Que signifie le signe (+) devant le nom de la synargentolide B ?

La synthèse de la (+)-synargentolide B ou de l'un de ses stéréoisomères débute par la préparation du composé **3**, à partir d'un mélange d' $\alpha$ -D-ribofuranose et de  $\beta$ -D-ribofuranose :



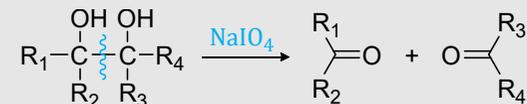
2. Nommer les fonctions chimiques présentes dans la molécule **3**.

Le composé **3** est ensuite traité par du periodate de sodium  $\text{NaIO}_4$  dans un mélange eau-THF, puis par  $\text{NaBH}_4$  dans le méthanol pour obtenir **4**. Ce dernier composé est alors transformé par du chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle ( $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl}$ ), appelé aussi chlorure de para-toluènesulfonyle ou chlorure de tosylo noté  $\text{TsCl}$ , en présence de triéthylamine  $\text{Et}_3\text{N}$ . Le composé **5**, alors isolé, est traité par une solution de tétrahydruroaluminat de lithium  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF, puis par une solution d'acide chlorhydrique de concentration molaire  $3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . On obtient alors le diol **6** qui est transformé en diester **7** :

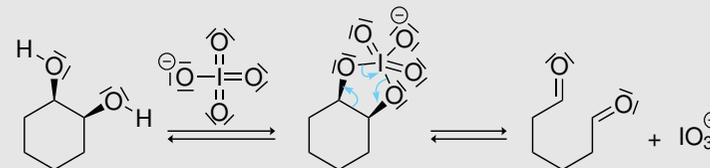


### Document : Mécanisme associé à la coupure oxydante

Les diols peuvent être oxydés avec rupture de la liaison C-C et formation de composés carbonylés en étant traités par les ions periodate  $\text{IO}_4^-$ .



Le mécanisme est expliqué sur l'exemple suivant du cyclohexane-1,2-diol.



3. Effectuer une représentation spatiale topologique du composé obtenu par action du periodate de sodium  $\text{NaIO}_4$  sur **3**. Donner également la structure du ou des sous-produit. Quel est le rôle du mélange eau-THF ?

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **4** présente, entre autres, les signaux suivants :

- un singulet (6H) à  $\delta = 1,43$  ppm
- un doublet de doublets de doublets (1H) à  $\delta = 5,38$  ppm

4. Attribuer, en justifiant leur multiplicité, les signaux observés dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **4**. Quelles bandes caractéristiques peuvent être observées dans le spectre infrarouge du composé **4** ?

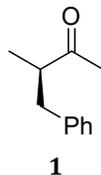
5. Effectuer une représentation spatiale topologique du composé **5**. Quel est l'intérêt de la transformation du composé **4** en composé **5** ?

6. Pourquoi, lors du passage du composé **5** au composé **6**, l'action de  $\text{LiAlH}_4$  se réalise-t-elle dans le THF ? Pourrait-elle se faire dans le méthanol comme lors de l'utilisation de  $\text{NaBH}_4$  ? Expliciter l'enchaînement des transformations se produisant lors du passage du composé **5** au composé **6**.

7. Donner la structure du composé obtenu après réaction entre  $\text{LiAlH}_4$  et le composé **5**. Quelle est alors la réactivité du tétrahydruroborate de lithium  $\text{LiAlH}_4$  ?

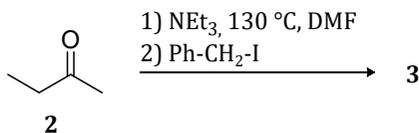
### Exercice ORGA.11 : Utilisation de copules chirales d'EVANS

Dans cet exercice, une voie de synthèse stéréosélective de la (R)-3-méthyl-4-phénylbutan-2-one (notée **1**) représentée ci-contre est étudiée.



(R)-3-méthyl-4-phénylbutan-2-one

Dans un premier temps, on s'intéresse à la transformation présentée ci-dessous :



- (a) La butanone **2** est un composé acide. Justifier cette observation.  
(b) La butanone est déprotonée au moyen de la triéthylamine (notée  $\text{NEt}_3$ ) à  $130 \text{ }^\circ\text{C}$  dans le diméthylformamide (DMF). L'action d'un équivalent d'iodure de benzyle  $\text{Ph-CH}_2\text{-I}$  donne lieu à la formation de **3**.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton de **3** présente les signaux suivants : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, chloroforme-d) :  $\delta = 7,31 - 7,20 \text{ ppm}$  (massif, 5H),  $\delta = 2,97 - 2,89 \text{ ppm}$  (doublet, 2H),  $\delta = 2,89 - 2,74 \text{ ppm}$  (multiplet, 1H),  $\delta = 1,97 \text{ ppm}$  (singulet, 3H),  $\delta = 1,21 \text{ ppm}$  (doublet, 3H).

Donner la formule semi-développée de **3**.

- (c) Quels sont les intermédiaires réactionnels susceptibles de se former par action de la triéthylamine sur le composé **2** ?  
(d) Justifier la régiosélectivité observée en vous appuyant sur les conditions opératoires utilisées. Quel produit aurait-on majoritairement obtenu par action du diisopropylamide de lithium (LDA) sur la cétone **2** à  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  ?
- On considère un mélange d'énantiomères A et B de concentrations respectives  $c_A$  et  $c_B$ . L'excès énantiomérique (ee) d'un tel mélange est défini par :

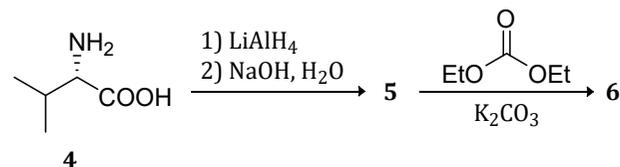
$$ee = \left| \frac{c_A - c_B}{c_A + c_B} \right|$$

- (a) Combien le composé **3** admet-il de stéréoisomères de configuration ? Les représenter.

- (b) Calculer l'excès énantiomérique du mélange obtenu lors de la réaction menant au composé **3**. Cette réaction est-elle stéréosélective ?

Pour pallier ce problème, il est courant d'utiliser des auxiliaires de réaction chiraux. Ces composés, temporairement incorporés dans une synthèse organique, permettent de contrôler la stéréochimie du produit final.

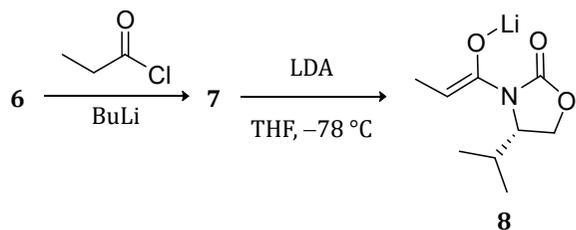
Nous nous intéressons ici aux oxazolidinones, aussi appelées copules chirales d'EVANS, qui permettent de créer des centres stéréogènes de façon contrôlée. La synthèse ci-dessous illustre l'obtention d'une copule chirale d'EVANS à partir de la (S)-valine **4**.



- Justifier l'attribution du descripteur stéréochimique S à la valine **4**.

L'action de deux équivalents de tétrahydroaluminat de lithium sur la (S)-valine **4** suivie d'une hydrolyse basique conduit au composé **5**, de formule moléculaire  $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$  et dont le spectre infrarouge présente une bande large de nombre d'onde  $\sigma = 2800 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ .

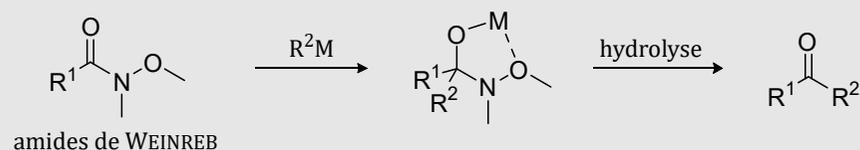
- En supposant que la réactivité du tétrahydroaluminat de lithium sur un acide carboxylique est la même que sur un ester, donner la structure du composé **5**.
- Le composé **5** est ensuite traité par le carbonate de diéthyle ( $\text{CO}(\text{OEt})_2$ ) en présence de carbonate de potassium pour donner le composé cyclique **6** de formule moléculaire  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ .
  - Donner la structure du composé **6**.
  - Indiquer un mécanisme réactionnel rendant compte de sa formation.
- Les auxiliaires chiraux peuvent être utilisés dans un grand nombre de réactions, mais l'une des plus classiques est l'alkylation des énolates. Le composé **6** est mis à réagir avec du chlorure de propanoyle en présence de *n*-butyllithium (noté BuLi), qui est une base très forte, pour donner le composé **7**. Ce dernier donne **8** après addition de diisopropylamide de lithium (noté LDA).



- (a) Proposer des conditions opératoires pour l'obtention du chlorure de propanoyle à partir de l'acide carboxylique correspondant.
- (b) Donner la structure du composé **7**.
- (c) Pourquoi avoir utilisé le chlorure de propanoyle plutôt que l'acide carboxylique correspondant pour la synthèse de **7**?
7. L'action de l'iodure de benzyle sur le composé **8** conduit aux composés intermédiaires **9** et **9'** dans un rapport 99 :1.
- (a) Par analogie avec la définition de l'excès énantiomérique donné en début d'énoncé, calculer l'excès diastéréoisomérique du mélange **9** et **9'**, obtenu à partir de **8**.
- (b) Représenter les deux possibilités pour l'approche de l'iodure de benzyle sur le composé **8**.
- (c) Dédurre de ces approches la structure des composés **9** et **9'**.
8. La formation d'un amide de WEINREB (N-méthoxy-N-méthylamide, composé **12**) est l'une des méthodes de séparation de la copule chirale.

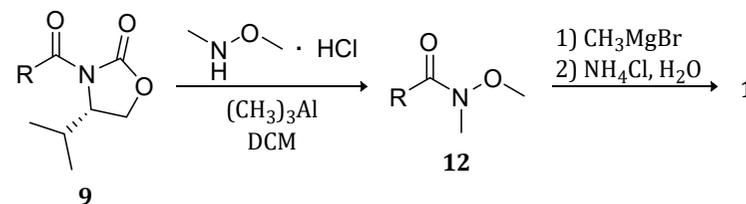
### Document : les amides de Weinreb

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 :



D'après [http ://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/amides.htm](http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/amides.htm)

Afin d'obtenir le composé d'intérêt **1**, l'amide de WEINREB ainsi obtenu réagit d'abord avec le bromure de méthylmagnésium pour donner un intermédiaire réactionnel **13**. Le composé **1** est ensuite obtenu après hydrolyse acide.



- (a) Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel **13**, formé après action du bromure de méthylmagnésium sur le composé **12** (étape 1).
- (b) Expliquer l'intérêt de passer par un amide de WEINREB.