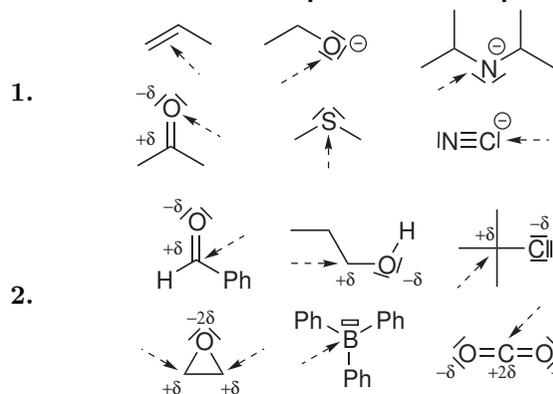


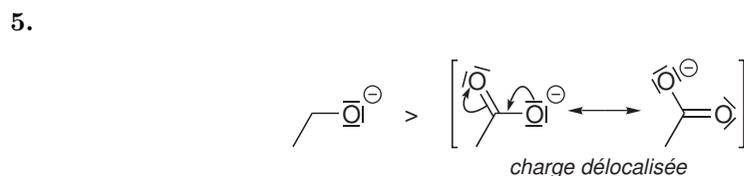
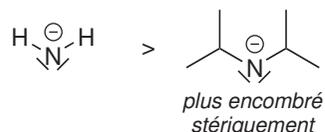
Tester les bases

Exercice ORGA.1 : Nucléophilie et électrophilie



Exercice ORGA.2 : Nucléophilie comparée

- $\text{H}_2\text{S} > \text{H}_2\text{O}$ car le soufre est plus polarisable que l'oxygène.
- $\text{MeO}^- > \text{MeOH}$ du fait de la charge négative portée par l'oxygène dans MeO^- .
- $\text{NH}_2^- > \text{HO}^-$ car l'azote est moins électro-négatif que l'oxygène.
-



Exercice ORGA.3 : Spectroscopie du malonate de diéthyle

- Pour le calcul du nombre d'insaturations, on utilise la relation suivante :

$$n_i = \frac{2n_C - n_H - n_X + n_N + 2}{2}$$

avec :

- n_C : nombre de carbone dans la formule brute ;
- n_H : nombre d'hydrogène dans la formule brute ;
- n_X : nombre d'halogènes dans la formule brute ;
- n_N : nombre d'azote dans la formule brute.

Remarque : Cette relation provient du fait que pour connaître le **nombre d'insaturations** d'un composé, on compare la formule brute de la molécule d'intérêt à la **formule brute de l'alcane possédant le même nombre de carbone** (C_nH_{n+2}). On compte ensuite le **nombre d'hydrogène de différence** sachant qu'un halogène compte pour un hydrogène en moins et l'azote comme un hydrogène en plus. Sachant qu'une insaturation représente la perte de deux hydrogènes, on divise par deux le nombre précédemment trouvé pour avoir le nombre d'insaturations.

En appliquant la relation pour le malonate de diéthyle de formule brute $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$, on trouve :

$$n_i = \frac{2 \times 7 - 12 + 2}{2} = 2$$

- La présence de la bande à 2950 cm^{-1} indique qu'il y a une liaison C-H d'un carbone tétraédrique et celle à 1735 cm^{-1} indique qu'il y a un groupement C=O.

Remarque : Dans le cas des bandes des liaisons C=O, il est toujours difficile de déterminer de quelle fonction il s'agit. Ainsi, il faut toujours combiner plusieurs techniques de spectroscopie.

- On peut faire l'attribution suivante :

signal	protons équivalents	δ / ppm	nombres de voisins	attribution
1	3	1,3	2	-CH ₂ - CH ₃
2	2	3,4	0	-CH ₂ -
3	2	4,2	3	-CH ₂ -CH ₃

Le déplacement chimique du signal **3** est très déblindé. On peut supposer qu'il est proche d'un hétéroatome comme un oxygène.

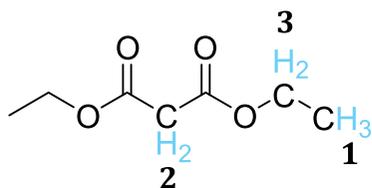
Le signal **2** correspond à un groupement -CH₂-. Il est aussi très déblindé et sans voisin. On peut supposer qu'il est à côté d'hétéroatomes et d'aucun hydrogène.

De plus, on peut remarquer le manque d'hydrogène dans le spectre RMN par rapport à la formule brute. On peut supposer que la **molécule est symétrique** sachant que ce manque ne pas pas provenir de d'une fonction alcool ou amine).

4. Suivant la réponse aux deux dernières questions, on peut en déduire qu'il y a deux liaisons C=O qui peuvent être : un carbonyle, un acide carboxylique, un ester ou un anhydride.

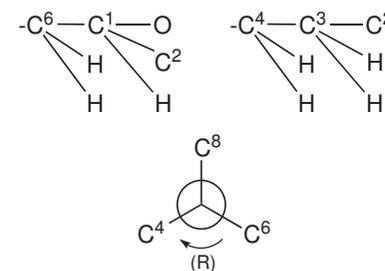
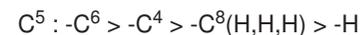
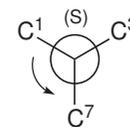
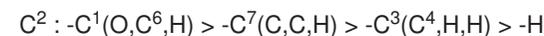
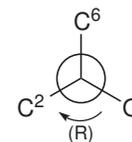
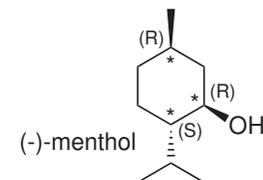
Il y aussi un groupement -CH₂-CH₃ et un groupement -CH₂- qui ne couple avec aucun proton.

On sait aussi que la molécule est symétrique. Sachant qu'il y a quatre oxygènes, on peut en déduire que la représentation topologique du malonate de diéthyle est :



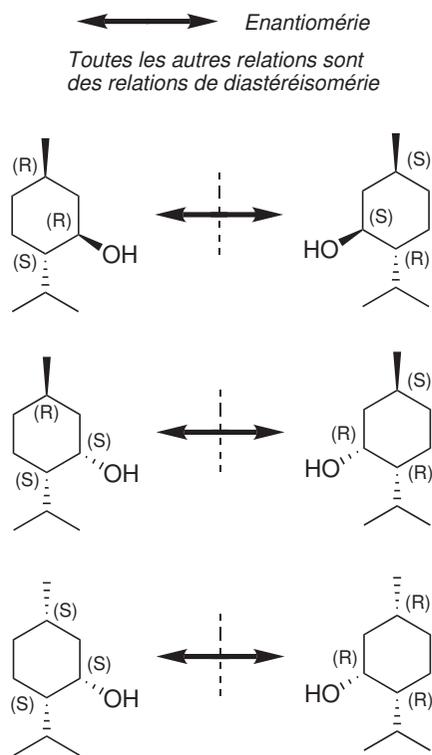
Exercice ORGA.4 : Stéréoisomères de configuration du menthol

1. Le (-)-menthol possède trois centres stéréogènes qui sont ici des atomes de carbone asymétriques notés *.



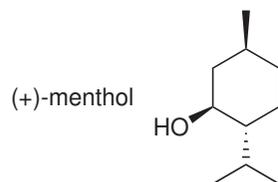
2. Cette molécule ne présente ni élément de symétrie ni pont, elle possède donc $2^3 = 8$ stéréoisomères de configuration.

3.



4. Le (-) signifie que la molécule (-)-menthol est lévogyre. Une solution de (-)-menthol fait tourner le plan de polarisation d'une lumière polarisée rectilignement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour un observateur qui reçoit la lumière.

5. Le (+)-menthol est l'énantiomère du (-)-menthol :

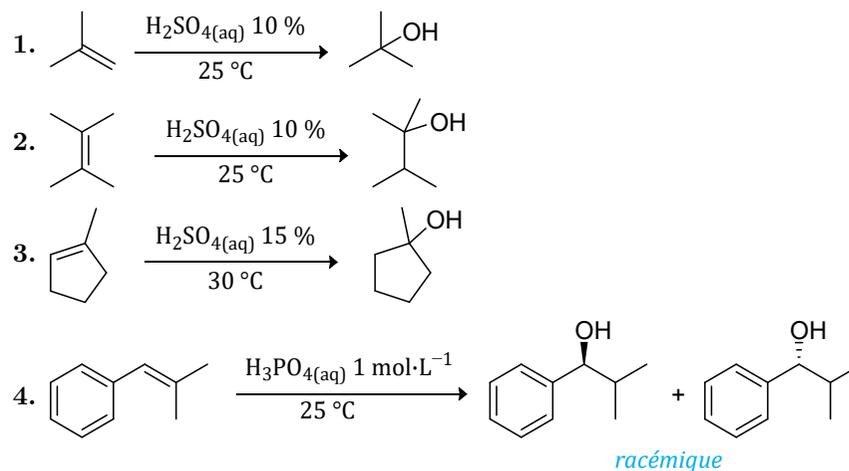


Exercice ORGA.5 : Hydratation d'alcènes

Méthode : La réaction d'hydratation d'un alcène en milieu acide permet de former un alcool. Elle suit la règle de régiosélectivité de MARKOVNIKOV : l'intermédiaire réactionnel formé (le **carbocation**) est celui qui est **le plus stable**.

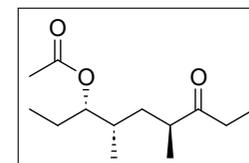
Les critères de stabilité des carbocations sont, dans l'ordre d'importance :

- la **conjugaison** ;
- la **substitution**.

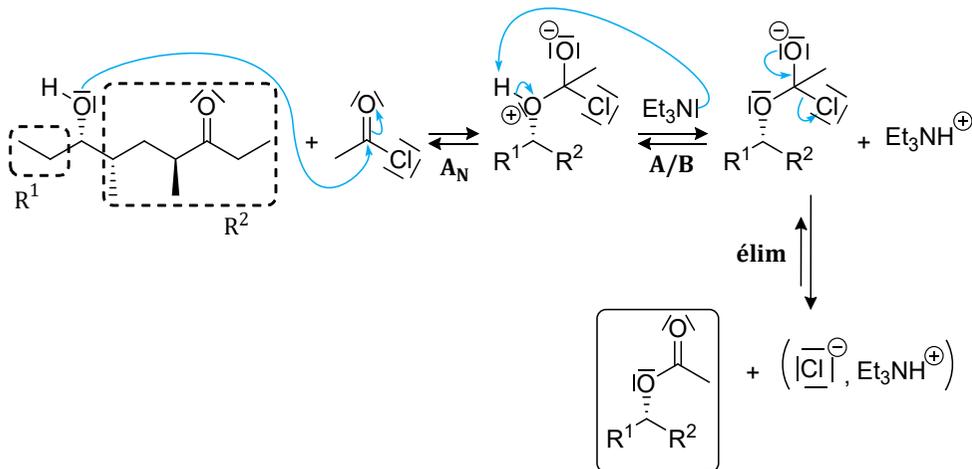


Exercice ORGA.6 : Serricornine acétylée

1. La serricornine acétylée est issue d'une réaction de substitution suivie d'élimination sur le chlorure d'acétyle :



2. Il s'agit d'une addition nucléophile suivie de l'élimination du nucléofuge chlorure.



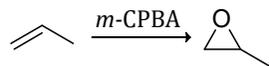
3. La triéthylamine joue le rôle de **base**, elle permet de déprotoner l'intermédiaire réactionnel afin d'obtenir l'ester. De plus, la triéthylamine permet d'éviter la formation de chlorure d'hydrogène ($\text{HCl}_{(g)}$, toxique) grâce à la formation d'un sel d'ammonium qui précipite dans le milieu réactionnel et peut être facilement récupéré.

Erreur classique : L'alcool ($pK_a \approx 16 - 18$) n'est pas déprotoné par la triéthylamine ($pK_a \approx 10$) au commencement de la réaction.

S'entraîner

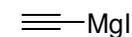
Exercice ORGA.7 : Synthèse de la griséoviridine

1. La réaction entre le propène et l'acide métachloroperoxybenzoïque *m*-CPBA donne l'oxyde de propylène **2** :

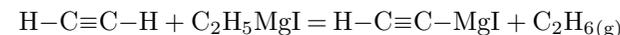


2. L'acétylure de lithium est un carbanion : la liaison C–Li est très polarisée en faveur du carbone. Il s'agit d'un site fortement **basique** et fortement **nucléophile**. Son utilisation doit se faire sous atmosphère inerte (diazote) afin d'**éviter toute trace d'eau** qui détruirait l'acétylure de lithium par réaction acido-basique.

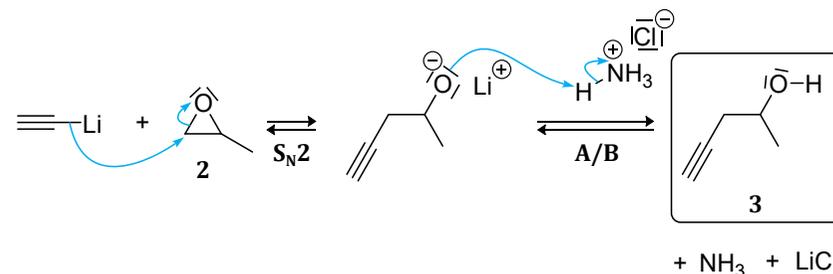
3. Pour transformer le composé **2** en **3** il est également possible d'utiliser un organomagnésien, de structure suivante :



Pour sa synthèse, il est possible de procéder par réaction acido-basique avec un autre organomagnésien et l'acétylène :



4. Le DMSO est un solvant polaire : il favorise la séparation des charges, donc favorise l'ionisation de la liaison C–Li. De plus, il est aprotique : c'est une condition nécessaire pour ne pas détruire l'acétylure de lithium par réaction acido-basique.
5. Il s'agit d'un mécanisme de substitution, suivi d'une hydrolyse acide par le chlorure d'ammonium (NH_4^+ , Cl^-).



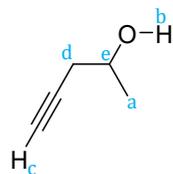
Remarque : L'alcool **3** est obtenu sous la forme d'un **racémique**.

6. Chaque étape du protocole est décrite ci-dessous :
- **Ajout de chlorure d'ammonium :** cet ajout a pour but d'acidifier la solution pour hydrolyser l'alcoolate obtenu après l'ouverture de l'époxide.
 - **Ajout de diéthyléther :** le produit **3** est davantage soluble dans l'éther que dans l'eau. Il va donc changer de phase et se solubiliser en phase organique. Il s'agit d'une **extraction**.
 - **Ajout d'acide chlorhydrique :** cet ajout permet d'acidifier la solution pour protoner les restes d'alcoolates éventuels.
 - **Ajout de chlorure de sodium :** il s'agit de l'étape de **relargage**. La phase aqueuse est chargée en ions Na^+ et Cl^- afin d'expulser les molécules d'eau de la phase organique.

- **Séchage de la phase organique** : il permet d'éliminer les traces d'eau encore présentes en phase organique. Cette étape peut se réaliser en ajoutant du sulfate de magnésium anhydre $MgSO_4$ dans la phase organique.

7. Le tableau suivant regroupe l'attribution des différents signaux observés en spectroscopie RMN 1H :

δ / ppm	intégration	multiplicité	attribution
1,26	3 H	doublet (1 voisin)	H_a
1,98	1 H	singulet (0 voisin)	H_b
2,04	1 H	triplet (2 voisins)	H_c
2,29-2,39	2 H	multiplet	H_d
3,96	1 H	multiplet	H_e



8. L'acétylure de lithium est introduit en large excès car une partie est possiblement détruite par des traces d'eau lors de la réaction.

Par définition, le rendement s'exprime comme :

$$\rho = \frac{n_3^{\text{exp}}}{n_3^{\text{théo}}}$$

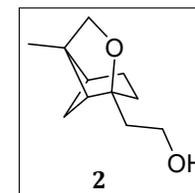
Puisque le réactif limitant est l'oxyde de propylène, on obtient :

$$\rho = \frac{n_3^{\text{exp}}}{n_2^{\text{introduites}}}$$

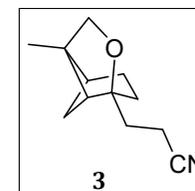
Application numérique : $\rho = \frac{86}{100} = 86\%$

Exercice ORGA.8 : Synthèse de l'hinésol

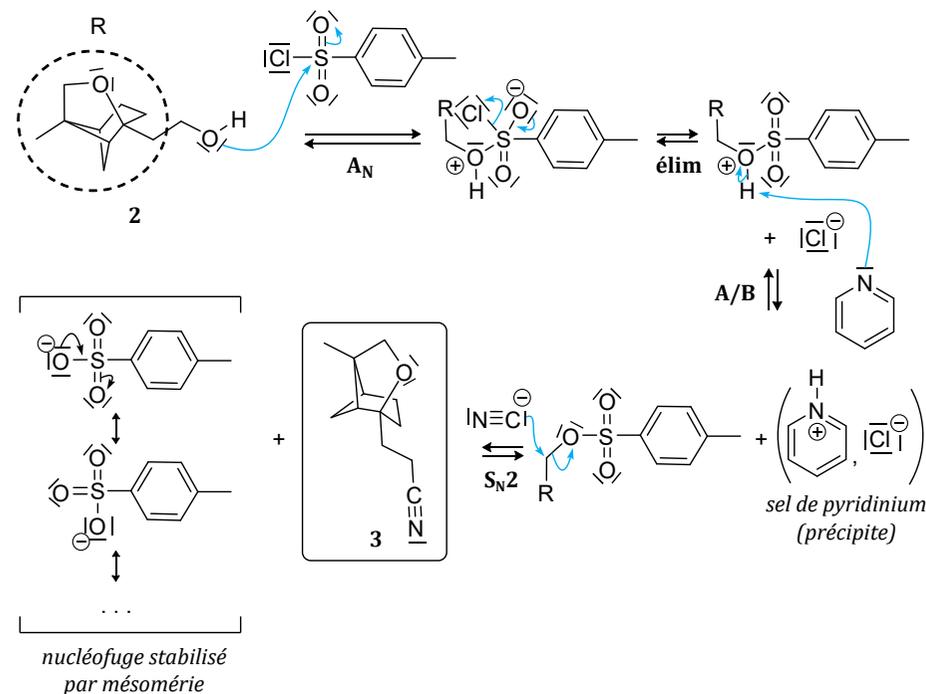
- (a) Du fait d'une forte différence d'électronégativité entre l'aluminium et l'hydrogène ($\chi_{Al} < \chi_H$), la liaison Al-H est fortement polarisée en faveur de l'hydrogène, d'où le caractère donneur d'hydrure.
- (b) Le composé **2** est un alcool primaire issu de la **réduction** de la fonction ester par le tétrahydroaluminat de lithium :



(c) Le composé **3** est obtenu après formation d'un ester sulfonique puis par substitution du groupement **-OTs** par un ion cyanure :

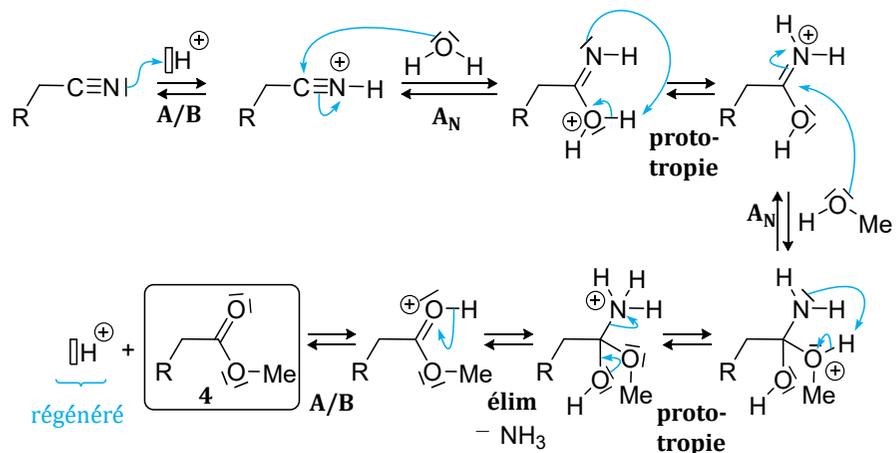


(d) Le mécanisme de la première étape est totalement analogue à celui d'une addition sur un chlorure d'acyle suivie d'une élimination. La deuxième étape est une substitution nucléophile.

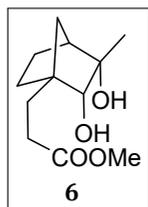


(e) Le rôle de la première étape de la transformation **2** \rightarrow **3** est de former un ester sulfonique ($R-O\text{Ts}$). Le groupement TsO^- étant stabilisé par mésomérie, il est un bien meilleur nucléofuge que HO^- : cela permet donc d'exalter l'**électrophilie** du carbone de l'alcool.

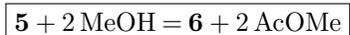
2. Le mécanisme consiste en une suite d'additions suivies d'élimination et de réactions d'échanges de protons :



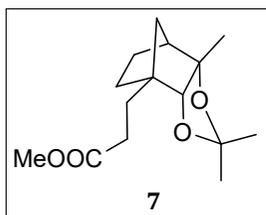
3. Le composé **4** est issu d'une transestérification.



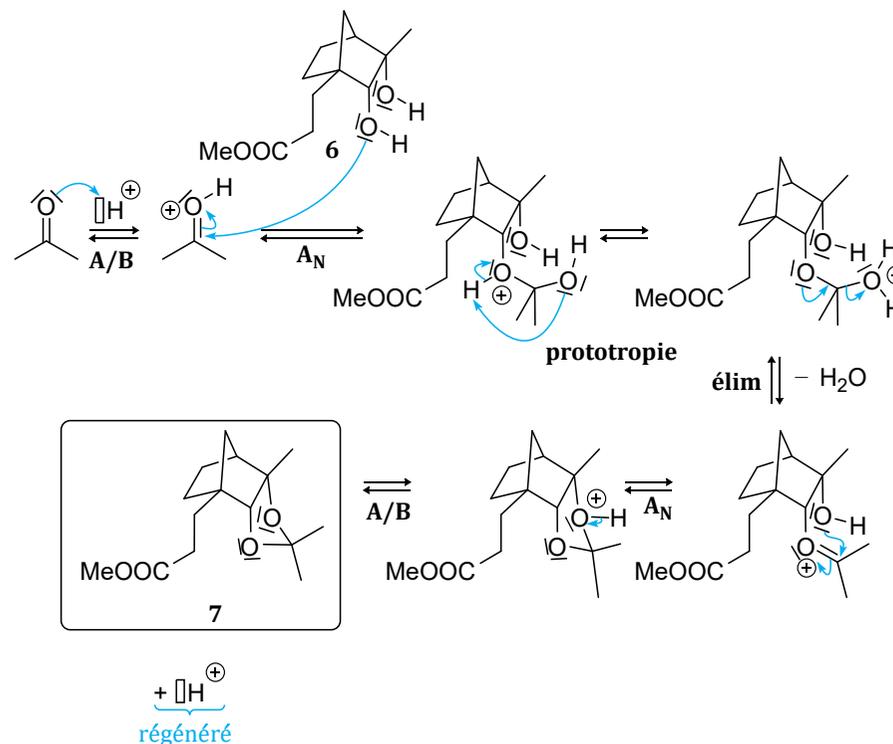
La réaction s'écrit :



4. (a) Une fonction acétal est formée lors de l'étape **6** \rightarrow **7** :

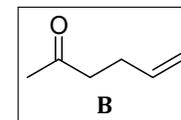


(b) Le mécanisme de sa formation nécessite une activation électrophile par un proton puis consiste en une succession d'additions et d'élimination.

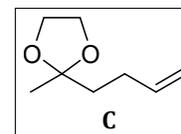


Exercice ORGA.9 : Synthèse d'une cyclopenténone

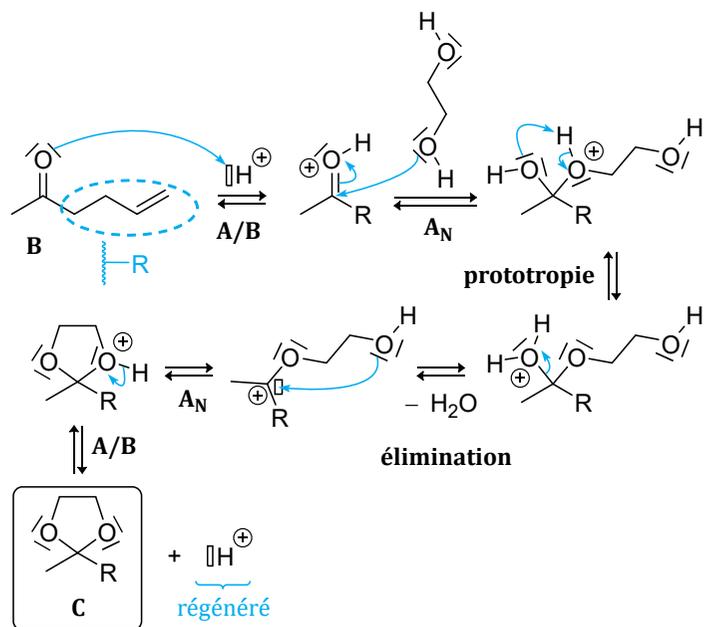
1. L'action du LDA sur la propanone permet la formation d'un **énolate**. Le composé **B** est obtenu par C-alkylation :



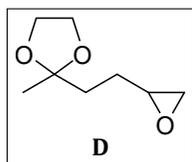
2. Le composé **C** est formé par réaction d'acétalisation :



Une fonction **acétal** est formée lors de cette étape, selon le mécanisme :

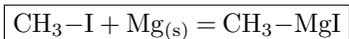


3. Le composé **D**, dont la structure est représentée ci-après, possède une fonction **époxyde** apparue lors de son étape de formation :



Du fait d'une importante **tension de cycle**, cette fonction est fortement réactive. Elle subit facilement l'addition d'un nucléophile sur le carbone le moins encombré du cycle.

4. (a) L'iodure de méthylmagnésium peut être synthétisé par réaction entre du magnésium solide et l'iodure de méthyle :

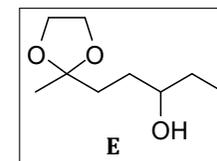


Cette synthèse doit être opérée en milieu totalement anhydre car l'organo-

magnésien formé pourrait être détruit par réaction acido-basique :

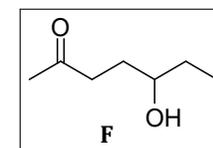


(b) Le composé **E** est formé par ouverture de l'époxyde suivie d'une hydrolyse acide. Une fonction alcool est alors obtenue.

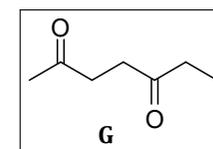


Remarque : L'addition de l'organomagnésien sur l'époxyde se fait sur le carbone le moins encombré.

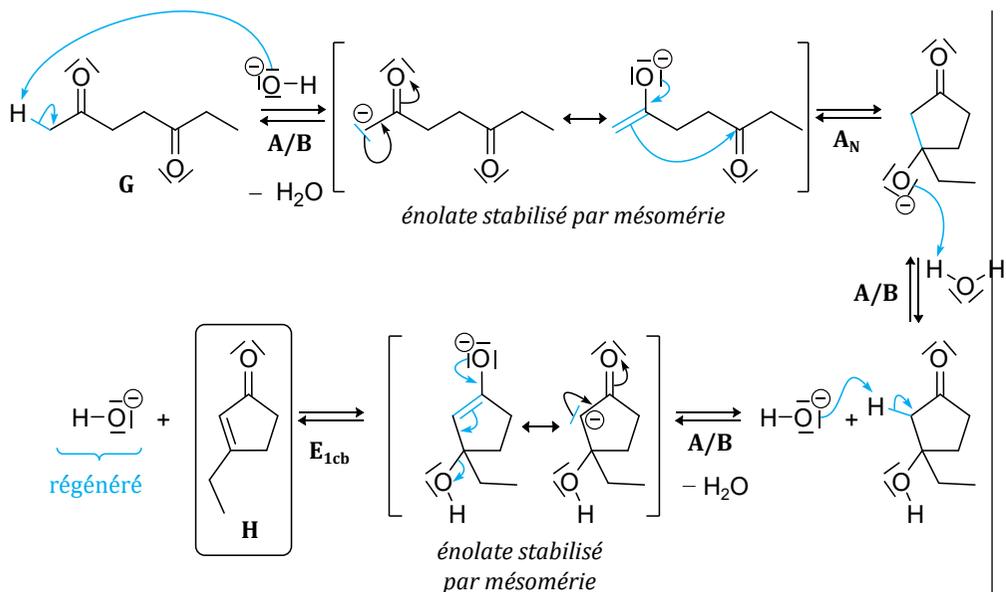
5. L'étape **E** → **F** consiste à déprotéger la fonction acétal. Le composé **F** se voit donc retrouver une fonction cétone :



6. Une deuxième fonction cétone est formée au cours de l'étape **E** → **F** :



7. Pour obtenir le produit cyclique, il faut procéder par une céto-lisation-crotonisation intramoléculaire. Pour ce faire, le composé **G** est porté à haute température en présence d'une quantité catalytique de base (par exemple, KOH).



8. Sur la molécule **G**, il y a au total **quatre possibilités** de déprotonation d'hydrogènes en position α d'une fonction carbonyle. Des produits issus d'additions intermoléculaires peuvent également être formés. Cela empêche une obtention sélective du produit **H**.

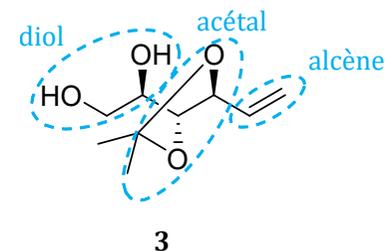
Approfondir

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

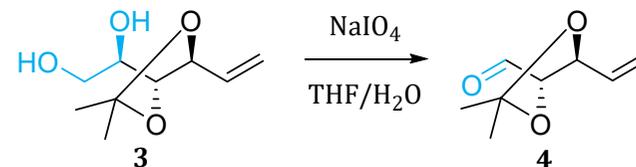
1. La molécule de (+)-synargentolide B est **chirale** (car non superposable à son image par un miroir plan). Le signe (+) devant son nom signifie qu'elle est **dextrogyre** : elle fait dévier dans le sens horaire le plan de polarisation d'une lumière polarisée rectilignement.

Remarque : <Rapport de jury> « Les candidats mentionnent le plus souvent l'activité optique mais en confondant dextrogyre avec lévogyre. Toutefois cette propriété physique n'est pas systématiquement reliée à la notion de chiralité de la (+)-synargentolide B. »

2. On distingue les fonctions suivantes sur le composé **3** :



3. L'action de l'ion IO_4^- sur le composé **3** provoque la coupure oxydante du diol.



Les sous-produits sont l'iodate de sodium NaIO_3 et le méthanal (H_2CO).

Le solvant eau-THF permet de solubiliser les deux réactifs (periodate de sodium NaIO_4 et le composé **3**) car sont des **solvants polaires** tout comme ces deux réactifs.

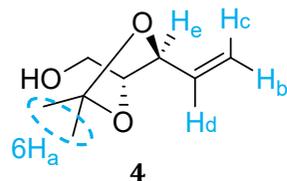
Rapport de jury : « La coupure oxydante du diol en un aldéhyde est le plus souvent bien analysée. On rencontre malgré tout des erreurs dans les représentations topologiques liées au nombre d'atomes de carbone de la chaîne alkyle principale. Bon nombre de candidats répondent que le mélange eau-THF sert effectivement de solvant mais sans trop justifier la nécessité d'un tel mélange »

4. Le signal à 1,43 ppm est un singulet intégrant pour 6 protons. Les 6 protons équivalents et sans voisins sont ceux portés par le groupement méthyl (H_a).

Le signal à 5,38 ppm est fortement déblindé. Il s'agit d'un proton éthylénique. Puisqu'il s'agit d'un doublet de doublet de doublet, nous devons nous attarder sur le couplage de chaque proton éthylénique pour attribuer ce signal.

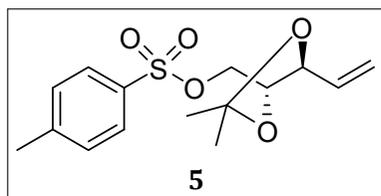
- Le proton H_b couple avec H_c et H_d : c'est un doublet de doublet.
- Le proton H_c couple avec H_b et H_d : c'est un doublet de doublet.
- Le proton H_d couple avec H_b , H_c et H_e : c'est un doublet de doublet de doublet (les constantes de couplage sont différentes, d'où la forme du signal).

Ce signal correspond donc au proton H_d .



Sur le composé **4**, on peut observer notamment les bandes de vibrations des liaisons O–H, C–H et C=C.

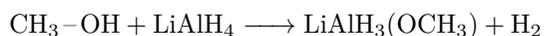
5. Le composé **5** résulte de la transformation de l'alcool de **4** en ester sulfonique.



L'intérêt de cette étape est de transformer l'alcool en un bon nucléofuge et ainsi, d'**activer** l'électrophilie du carbone qui le porte.

Rapport de jury : « On relève certaines confusions pour l'intérêt de la tosylation d'un alcool, essentiellement entre activation électrophile et protection. »

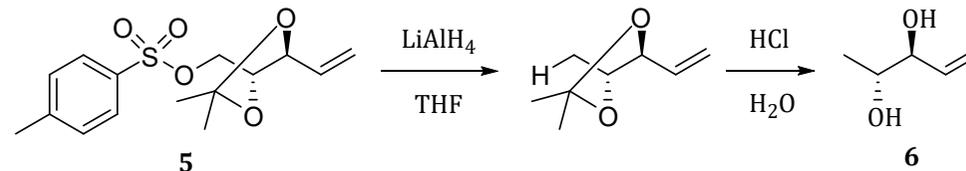
6. Le tétrahydrofurane (THF) est un solvant polaire et surtout aprotique : cette dernière condition est indispensable pour l'utilisation d'un composé comme LiAlH_4 qui fournit des ions hydrure (H^-), extrêmement basiques. Ainsi, la réaction ne serait pas possible dans le méthanol, car la réaction acido-basique avec celui-ci détruirait le réactif selon la réaction :



modélisée plus simplement par une réaction acido-basique comme suit :

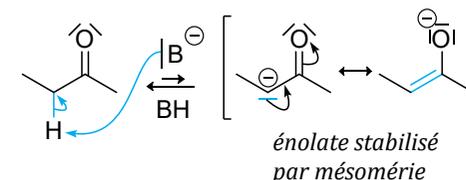


7. Le tétrahydroaluminat de lithium permet ici de fournir des ions hydrure qui vont réagir en tant que nucléophiles et procéder par substitution nucléophile pour remplacer le groupement tosylate. La solution d'acide chlorhydrique permet de déprotéger le diol en détruisant l'acétal.

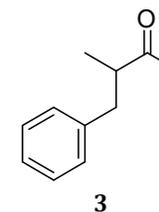


Exercice ORGA.11 : Utilisation de couples chiraux d'EVANS

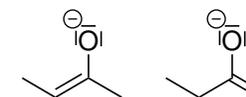
1. (a) La base conjuguée de la butanone **2** est stabilisée par mésomérie. Cela rend donc la butanone relativement acide.



(b) Il est utile de s'aider des données de spectroscopie RMN pour déterminer la structure de l'énolate formé. La présence du signal vers 2,89 – 2,74 ppm intégrant pour un seul proton indique que l'alkylation s'est effectuée sur le carbone le plus substitué (à gauche sur le schéma de la question précédente).



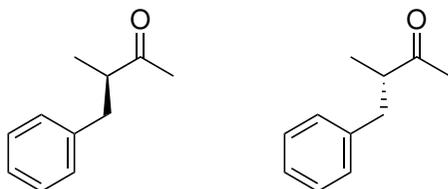
(c) Les intermédiaires susceptibles de se former par action de la triéthylamine sur **2** sont les deux énolates suivants :



(d) La température de l'étape de déprotonation est relativement haute (130 °C) et la base utilisée est faible et peu encombrée. Ces conditions favorisent le contrôle thermodynamique, donc l'énolate le plus stable (ici, le plus substitué).

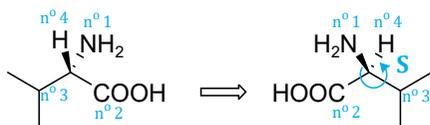
Avec une base encombrée (comme le LDA) et à température relativement basse ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), le contrôle cinétique est favorisée donc l'obtention de l'énolate le moins stable.

2. (a) Le composé **3** possède un seul centre stéréogène (le carbone stéréogène en position α de la fonction carbonyle). Il possède donc 2^1 stéréoisomères de configuration.



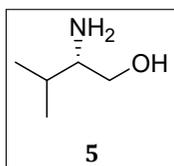
- (b) La transformation menant au composé **3** ne permet pas de favoriser la formation d'un stéréoisomère en plus grande proportion que l'autre : elle n'est **pas stéréosélective**. Un racémique est donc obtenu ($c_A = c_B$) donc l'excès énantiomérique est **nul**.

3. D'après les règles de CAHN, INGOLD et PRELOG, les constituants sont classés par ordre de numéro atomique croissant :



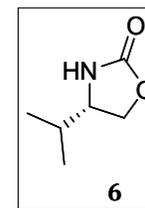
Cette molécule est donc bien de descripteur stéréochimique S.

4. L'action du tétrahydrualuminate de lithium (donneur d'ions H^-) réduit la fonction acide carboxylique en alcool primaire.

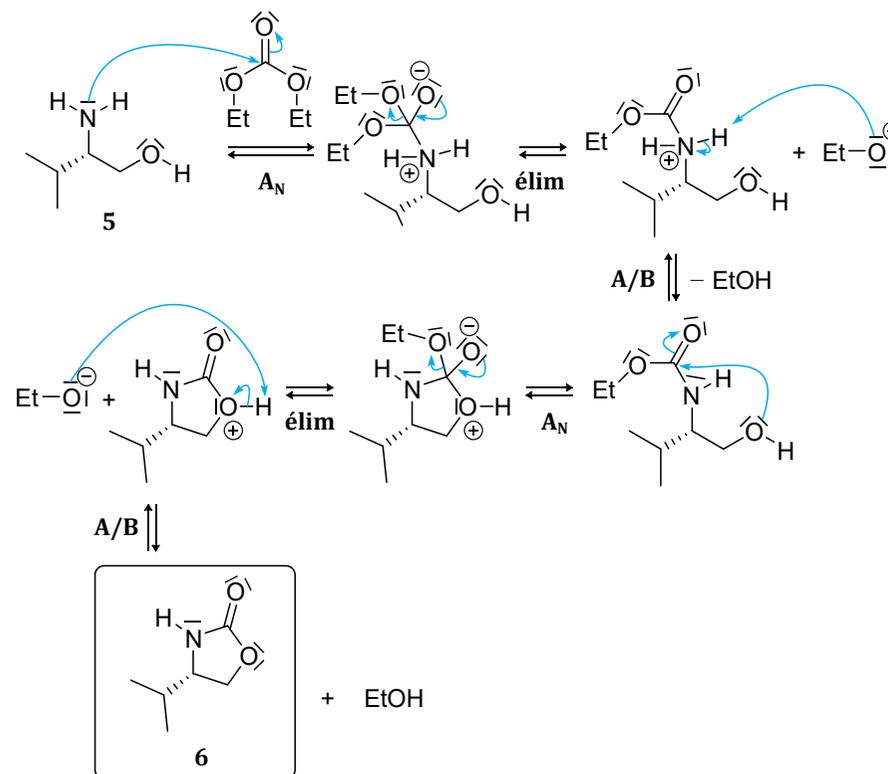


Remarque : La bande large autour de 3000 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison O-H de l'alcool.

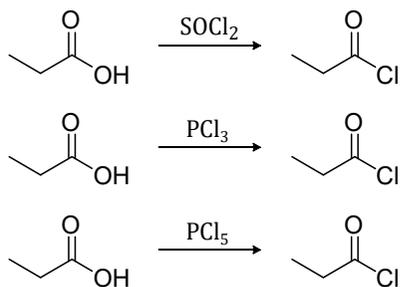
5. (a) La structure du composé **6** est représentée ci-après :



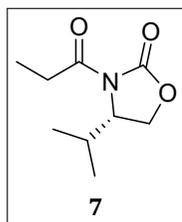
- (b) Le mécanisme permettant d'expliquer la formation du composé **6** est une suite de réactions d'additions suivies d'éliminations :



6. (a) Pour former le chlorure de propanoyle à partir de l'acide propanoïque, il est possible d'utiliser du chlorure de thionyle SOCl_2 , ou bien du trichlorure de phosphore PCl_3 ou encore du pentachlorure de phosphore PCl_5 .



(b) Le composé **7** est obtenu après addition nucléophile suivie d'élimination.

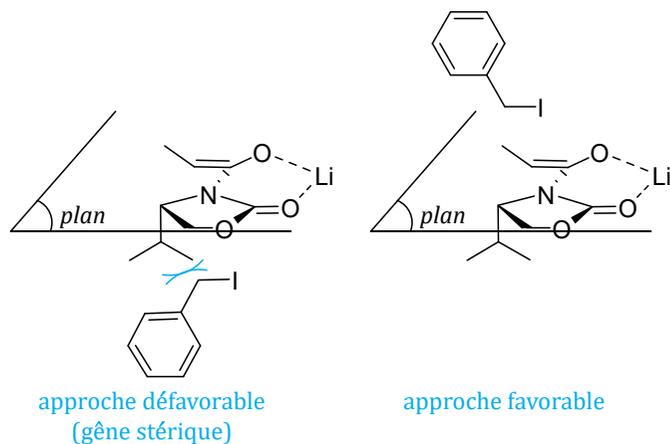


(c) Du chlorure de propanoyle a été utilisé car l'acide carboxylique correspondant (l'acide propanoïque) est trop peu électrophile. Le rendement de l'étape est alors grandement amélioré.

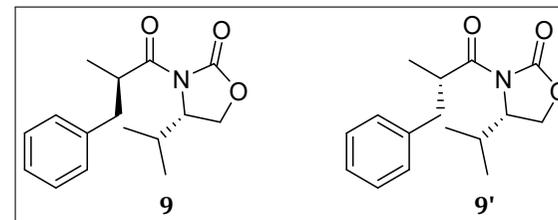
7. (a) Par analogie avec l'excès énantiomérique, l'excès diastéréoisomérique s'écrit :

$$\text{ed} = \frac{|c_9 - c_{9'}|}{c_9 + c_{9'}} = \frac{|x_9 - x_{9'}|}{x_9 + x_{9'}} = \frac{0,99 - 0,01}{0,99 + 0,01} = 98 \%$$

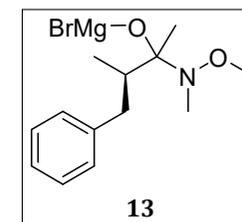
(b) L'iodure de benzyle peut approcher sur chacune des deux faces.



(c) Le composé **9**, majoritaire, est issu de l'approche qui présente le moins de gêne stérique : celle par la face la moins encombrée.



8. (a) Le composé **13** résulte de l'addition d'un équivalent d'organomagnésien sur **12**.



(b) L'utilisation d'un amide de WIENREB permet d'effectuer l'addition d'un seul équivalent d'organomagnésien et donc de former directement le composé **1**.