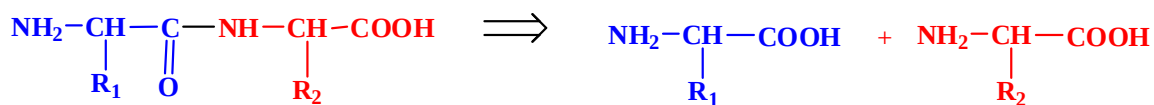
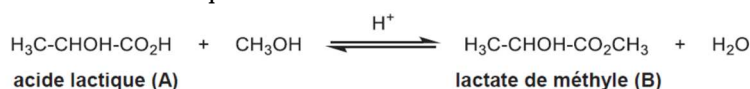


TD 7 : Additions nucléophiles

Problème : Proposer un schéma réactionnel permettant de préparer le dipeptide à partir des deux acides α -aminés indiqués



Exercice 1 : On s'intéresse aux caractéristiques de la réaction d'estérification dont le bilan réactionnel est le suivant :



Document 4 : *Protocole d'estérification de l'acide lactique en lactate de méthyle*

A une solution d'acide (-)-lactique (2,79 g, 31,0 mmol) dans le méthanol (100 mL, 2,47 mol) est ajouté de l'acide sulfurique H_2SO_4 (0,17 mL, 3,1 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 16 h. Après refroidissement l'excès de méthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissous dans de l'éther diéthylique. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium NaHCO_3 puis séchée sur sulfate de magnésium MgSO_4 anhydre. Après filtration et concentration sous pression réduite, le lactate de méthyle est obtenu sous forme d'une huile incolore (3,21 g, 30,8 mmol, rendement > 99 %).

1. Sachant que la plupart des réactions ont des enthalpies standards de réaction de l'ordre de quelques centaines de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (en valeur absolue), commenter la valeur d'enthalpie standard de réaction pour la réaction étudiée (**document 5**). En déduire l'influence de la température sur la position de l'équilibre d'estérification.

Document 5 : *Données thermodynamiques pour l'estérification de l'acide lactique en lactate de méthyle à 25 °C*

Enthalpie standard de réaction $\Delta_r H^\circ$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	- 1,86
Enthalpie libre standard de réaction $\Delta_r G^\circ$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	- 3,45

2. Calculer la constante d'équilibre de la réaction à 25 °C.

En déduire le rendement en lactate d'éthyle si les réactifs (acide lactique et méthanol) étaient introduits en proportions stoechiométriques.

3. Expliquer en quoi les conditions opératoires utilisées dans le **document 4** permettent de favoriser cinétiquement et thermodynamiquement la formation du lactate de méthyle **B** à partir de l'acide lactique.

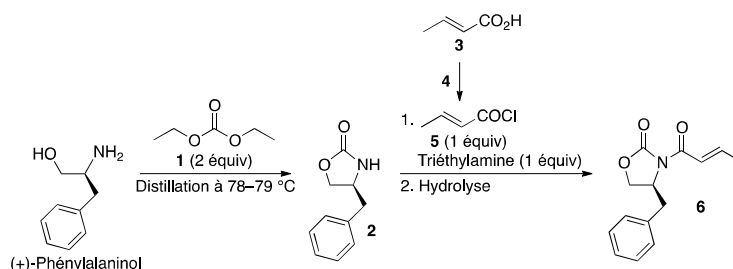
4. Écrire le mécanisme réactionnel de formation de **B** à partir d'acide lactique **A** et du méthanol. On mettra en évidence le rôle du catalyseur acide.

5. Le lactate de méthyle **B** est mis ensuite à réagir en présence d'hydrure de sodium (Na^+ , H^-), l'ion hydrure étant une base forte, puis de bromure de benzyle PhCH_2Br . On obtient un produit **C**.

Donner la formule du composé **C** et proposer un mécanisme permettant d'interpréter sa formation.

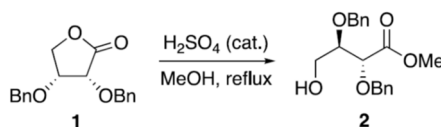
Exercice 2

La synthèse de la (+)-lupinine débute par la préparation d'une oxazolidinone **6** obtenue à partir du (+)-phénylalaninol selon la séquence réactionnelle suivante (**schéma 1**) :

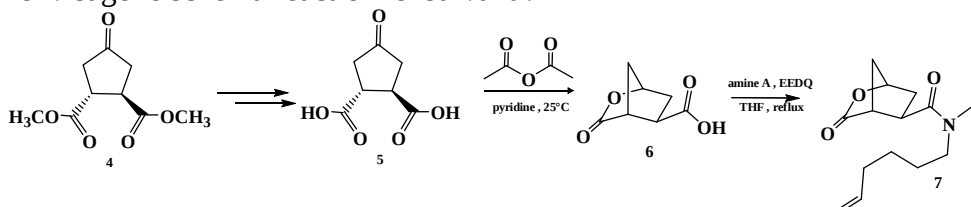
**Schéma 1**

1. Donner la configuration absolue du carbone asymétrique du (+)-phénylalaninol. Justifier la réponse.
2. Le composé **2** est obtenu en faisant réagir le (+)-phénylalaninol avec le carbonate de diéthyle **1**. Au cours de la réaction, un liquide incolore est distillé à une température de 78–79 °C. Identifier ce liquide et justifier l'intérêt de la distillation.
3. Proposer un réactif **4** pour transformer l'acide crotonique **3** en chlorure d'acide **5**. Justifier l'intérêt de cette transformation.

Exercice 3 : Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation **1** → **2**.



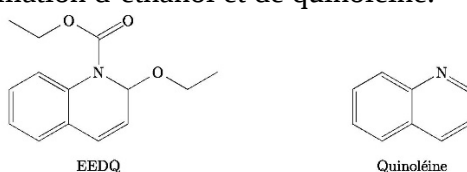
Exercice 4 : On envisage le schéma réactionnel suivant :



Le synthon **4** est utilisé dans cette synthèse sous forme d'un seul stéréoisomère.

1. Donner, en justifiant la réponse, les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes de **4**. Ce composé est-il chiral ?
2. Proposer une séquence réactionnelle permettant de passer de **4** à **5**. Les mécanismes ne sont pas demandés. Combien de stéréoisomères de **5** peut-on obtenir par cette séquence ?
Le composé **5** est transformé en **6** par une étape de cyclisation non étudiée.

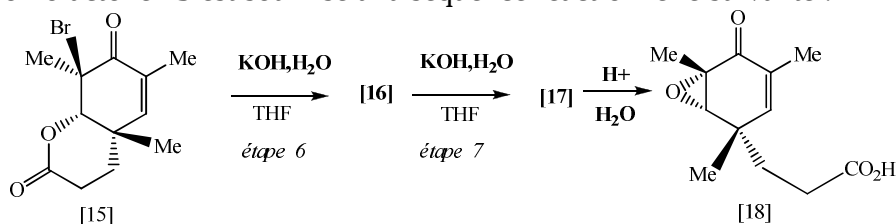
Pour convertir **6** en **7**, les auteurs utilisent les conditions suivantes: amine A, EEDQ (figure 6), THF à reflux. L'EEDQ réagit rapidement avec les acides carboxyliques pour conduire à des anhydrides mixtes de structure générale RCO – O – COR' avec formation d'éthanol et de quinoléine.

**Figure 6**

3. Donner la structure de l'amine A utilisée dans cette étape.

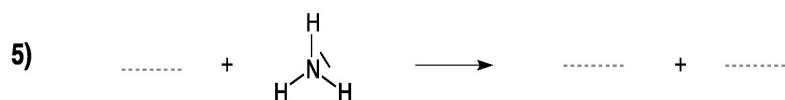
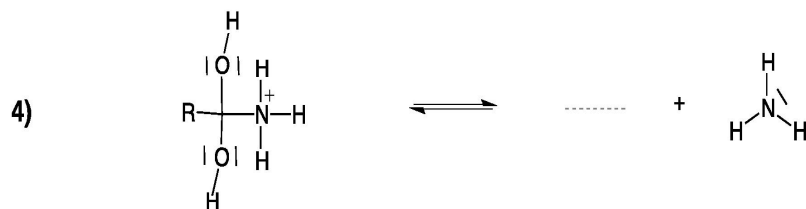
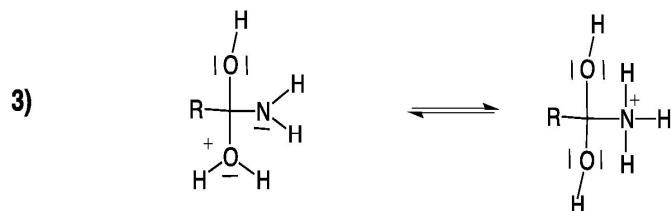
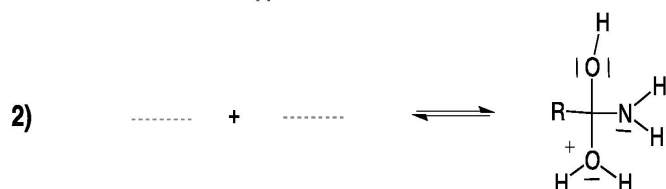
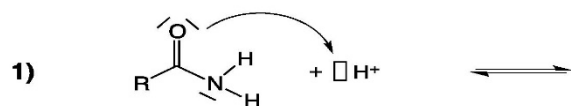
4. Proposer un mécanisme réactionnel de formation de l'anhydride mixte et justifier le rôle de l'EEDQ. Le composé 7 est ensuite transformé en 8.

Exercice 5 : La bromolactone **15** est soumise à la séquence réactionnelle suivante :



Déterminer les formules des composés [16] et [17] et proposer un mécanisme pour leur formation .

Exercice 6 : Mécanisme d'hydrolyse acide des amides. Représenter les espèces manquantes à l'endroit des pointillés (chaque série de pointillés correspond à une espèce manquante). Dans les étapes 2), 4) et 5), indiquer avec le formalisme des flèches courbes le mouvement des doublets d'électrons.



Exercice 7

L'Efavirenz **J** représente sur la figure 1 est un médicament antiretroviral utilisé contre le virus du HIV. Le document 2 présente une synthèse de cette molécule proposée par Pierce et son équipe en 1998 (*J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536-8543), synthèse au cours de laquelle des dérivés organolithiens sont utilisés.

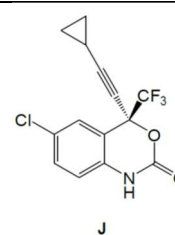


Figure 1 :
Représentation de l'Efavirenz **J**

Dans toute la suite de cette partie, la liaison carbone-lithium est considérée principalement covalente et est notée C-Li, tandis que la liaison azote-lithium est davantage ionique et est notée N⁻ ; Li⁺.

1. Indiquer combien de carbones asymétriques l'Efavirenz **J** possède et donner, en la justifiant, leur configuration.

2. Donner le nom de la fonction créée lors de la formation de **B**. Indiquer l'intérêt d'utiliser un chlorure d'acyle plutôt qu'un acide carboxylique.

Un composé organolithien courant est le butyllithium, noté Bu-Li. Il est produit à 900 tonnes à l'échelle mondiale. Il est synthétisé par action du lithium métallique sur le bromobutane.

Les organolithiens ont une réactivité similaire aux organomagnésiens.

3. Indiquer comment est polarisée la liaison C-Li, puis en déduire deux aspects de la réactivité des composés organolithiens par analogie avec les organomagnésiens.

Lors du passage de **B** à **C**, on observe un dégagement gazeux. Il se produit entre autres une réaction dite d'orthométallation sur le cycle aromatique.

4. Préciser la réactivité du butyllithium qui est ici mise en jeu et la nature du dégagement gazeux. Écrire l'équation-bilan de la réaction qui mène de **B** à **C**. À l'aide des valeurs des pK_a des couples organiques, justifier la faisabilité de cette réaction.

Le composé **C** réagit ensuite avec le trifluoroéthanoate d'éthyle pour donner **D**.

5. Proposer un mécanisme pour la formation de **D** à partir de **C** qui pourra être noté R-Li.

6. Lors du passage de **F** à **G**, préciser le rôle de l'APTS. Discuter du mécanisme limite le plus probable lors de cette étape (il n'est pas demandé d'écrire le mécanisme).

Le passage de **G** à **H** est réalisé en présence d'un auxiliaire chiral qui rend la réaction énantiosélective. **H** est obtenu exclusivement sous forme d'un seul énantiomère.

7. Écrire le mécanisme de la réaction qui se produit lors de la première étape du passage de **G** à **H**.

8. Préciser les deux rôles de l'hydrolyse acide lors du passage de **G** à **H**.

Le passage de **H** à **I** nécessite l'action du phosgène COCl₂ dans la triéthylamine Et₃N.

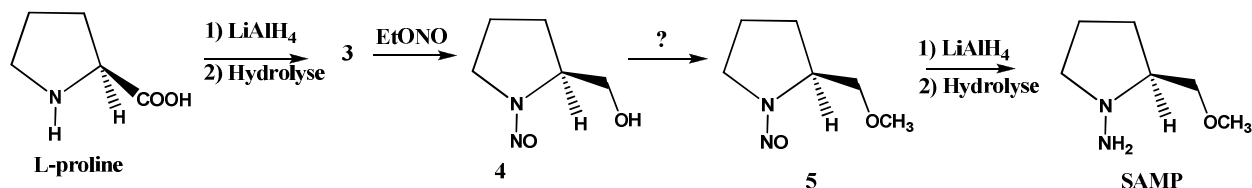
9. Écrire la formule de Lewis du phosgène (l'atome de carbone étant central) et préciser la géométrie de la molécule dans le modèle VSEPR.

10. Proposer un mécanisme pour la formation de **I** à partir de **H**, en considérant que la fonction amine est plus nucléophile que la fonction alcool et en faisant intervenir la triéthylamine de manière adéquate. Pour cette question la molécule **H** pourra être simplifiée en :



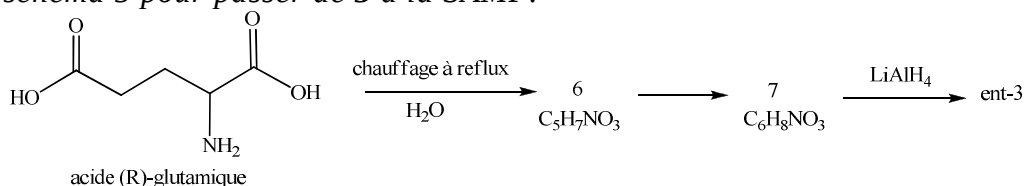
11. Indiquer le rôle des étapes **F** → **G** et **I** → **J**. Puis expliquer pourquoi la fonction formée lors du passage de **A** à **B** n'a pas été conservée jusqu'à **I**.

Exercice 8 : La (S)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine (SAMP) est préparée en 4 étapes avec un rendement global de 50% à partir d'un acide aminé naturel, la L-proline (schéma 5). La réduction de la fonction acide de la L-proline par LiAlH_4 (réaction analogue à celle d'un ester) fournit l'aminoalcool **3** qui est nitrosé par le nitrite d'éthyle EtONO pour fournir la nitrosamine **4**. La méthylation de **4** conduit à **5** dont la réduction par LiAlH_4 permet l'accès à la SAMP.



- 1-Quelle est la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique de la L-proline ?
- 2-Représenter la formule semi-développée tridimensionnelle de **3**.
- 3-Donner le schéma de Lewis de EtONO . Par analogie avec le mécanisme d'addition d'un nucléophile sur un ester, proposer un mécanisme permettant d'expliquer le passage de **3** à **4**.
- 4- Proposer des conditions réactionnelles permettant de transformer **4** en **5**.

L'énantiomère de la L-proline n'étant pas naturel, son coût est élevé. Aussi la synthèse de la RAMP est-elle réalisée à partir d'un autre composé issu du réservoir chiral, l'acide glutamique de configuration absolue R (schéma 6). Le chauffage de celui-ci, dans l'eau, permet une réaction de cyclisation qui conduit à la formation du produit **6** de formule brute $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_3$ qui présente, entre autres, en infra-rouge deux bandes intenses à 1668 cm^{-1} et à 1722 cm^{-1} . L'estérification de **6** par le diazométhane conduit à **7** qui est complètement réduit par LiAlH_4 pour donner l'énantiomère du composé **3** noté ent-3 qui est transformé en RAMP par une séquence réactionnelle analogue à celle présentée au schéma 5 pour passer de **3** à la SAMP.



- 5-Donner une représentation de Cram de l'acide (R)-glutamique.
- 6-Donner la structure de **6** en la justifiant à l'aide des données infra-rouge. Spécifier les sites électrophiles et nucléophiles engagés dans la réaction de formation de **6**.
- 7-Donner la structure de **7**. Quels sont les groupes caractéristiques présents dans celui-ci ? En quels groupes sont-ils réduits par l'action de LiAlH_4 ?