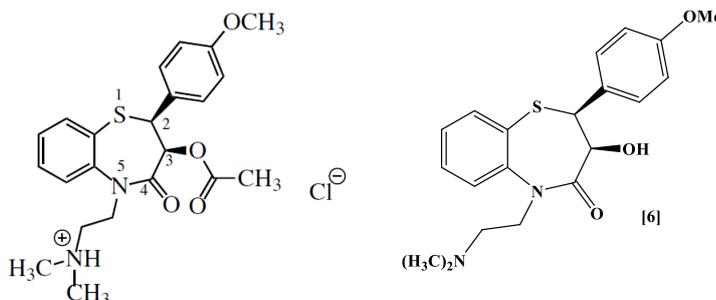


TD 9 : Réactions d'addition suivies d'élimination

I- Pour s'entraîner après avoir appris le cours (corrigés disponibles sur PrepaBellevue)

Q1. Indiquer les méthodes de préparation des acides carboxyliques connues à ce jour .

Q2. La structure moléculaire du Diltiazem (sous forme de chlorhydrate) est représentée ci contre . Cette molécule freine l'entrée du calcium transmembranaire au niveau de la fibre musculaire myocardique . Ce médicament augmente le débit coronaire et est utilisé dans la prise en charge des angines de poitrine, de l'hypertension artérielle, des ischémies myocardiques et des tachycardies



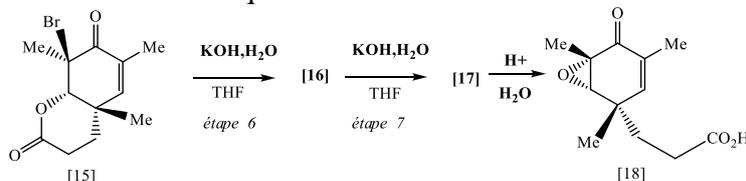
Le Diltiazem peut être obtenu à partir du composé [6] : le produit [6] est mis à réagir avec de l'anhydride acétique pendant 5 heures à 100 °C. On obtient le Diltiazem après extraction et purification.

- Donner le mécanisme de la réaction de formation du Diltiazem à partir de [6] et d'anhydride acétique.
- D'une manière générale, les réactions de formation d'ester à partir d'alcool et d'un anhydride d'acide sont réalisées en présence d'une base. Pour quelle raison la présence d'une base n'est-elle pas indispensable ici ?
- Lorsque la réaction est effectuée en présence d'une base, on obtient le Diltiazem et un peu d'un diastéréoisomère.

Donner la structure de ce diastéréoisomère et proposer un mécanisme expliquant sa formation.

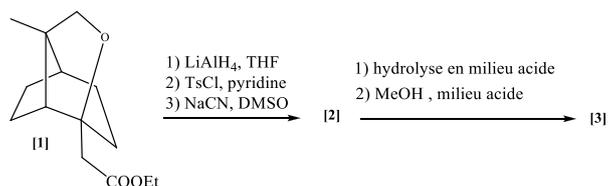
- Quelle réaction doit-on effectuer pour obtenir le chlorhydrate de Diltiazem ?

Q3. La bromolactone **15** est soumise à la séquence réactionnelle suivante :



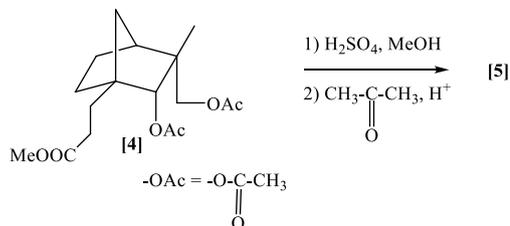
Déterminer les formules des composés [16] et [17] et proposer un mécanisme pour leur formation .

Q4. On envisage la séquence réactionnelle suivante :



Donner les formules des composés [2] et [3] .

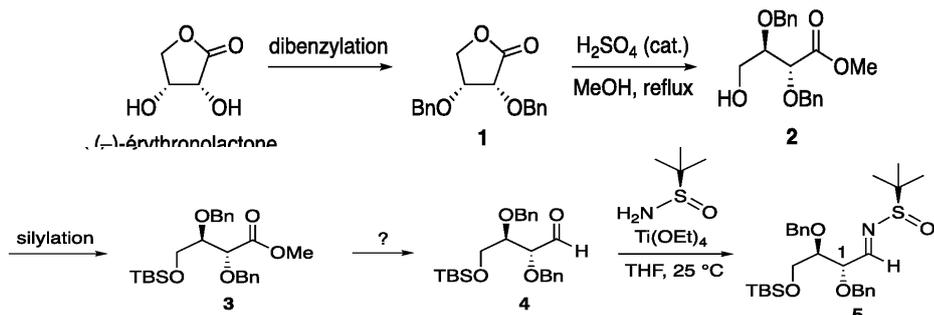
Par une étape non étudiée, le composé [4] est synthétisé à partir de la molécule [3]. Il est ensuite soumis au traitement ci-dessous :



Donner la formule du composé [5] ?

Qu'aurait-on obtenu sans le méthanol dans la première étape ?

Q5. La synthèse de l'intermédiaire 1 nécessite la préparation de la *N-tert*-butylsulfinylimine 5 qui peut être obtenue à partir de la (-)-érythronolactone par la séquence réactionnelle suivante :

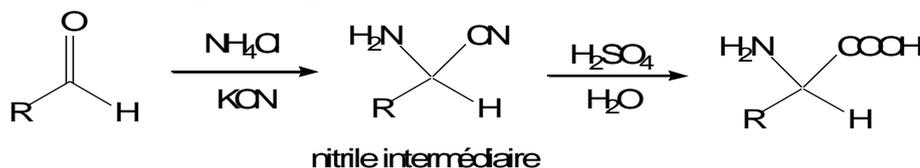


1. Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation 1 → 2.

2. Proposer des conditions opératoires pour la transformation 3 → 4.

Attribuer le descripteur stéréochimique *R* ou *S* de l'atome de carbone asymétrique d'indice de position 1 noté sur la structure de l'espèce 5. Justifier la réponse.

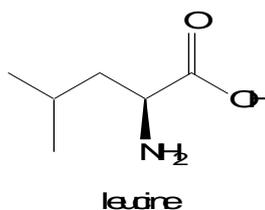
Q6. La synthèse de Strecker est la voie communément admise pour la formation des acides aminés. Cette suite réactionnelle a été découverte par Adolph Strecker en 1850.



Deux mécanismes de formation du nitrile intermédiaire ont été trouvés sur deux sites différents. Les deux mécanismes ont été recopiés tels quels, sans aucune modification, dans le document n°4.

1) En une quinzaine de lignes, commenter et exercer un regard critique sur les deux mécanismes relevés.

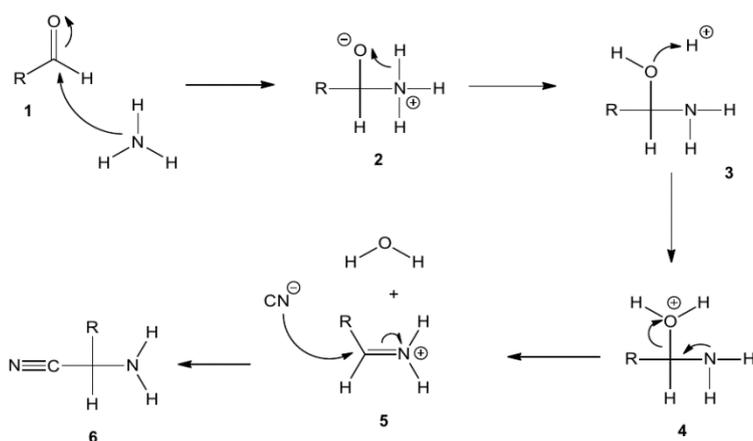
2) Représenter et nommer l'acide aminé obtenu à partir du méthanal. Représenter le dérivé carbonyle qui permet d'obtenir la leucine.



Document n°4

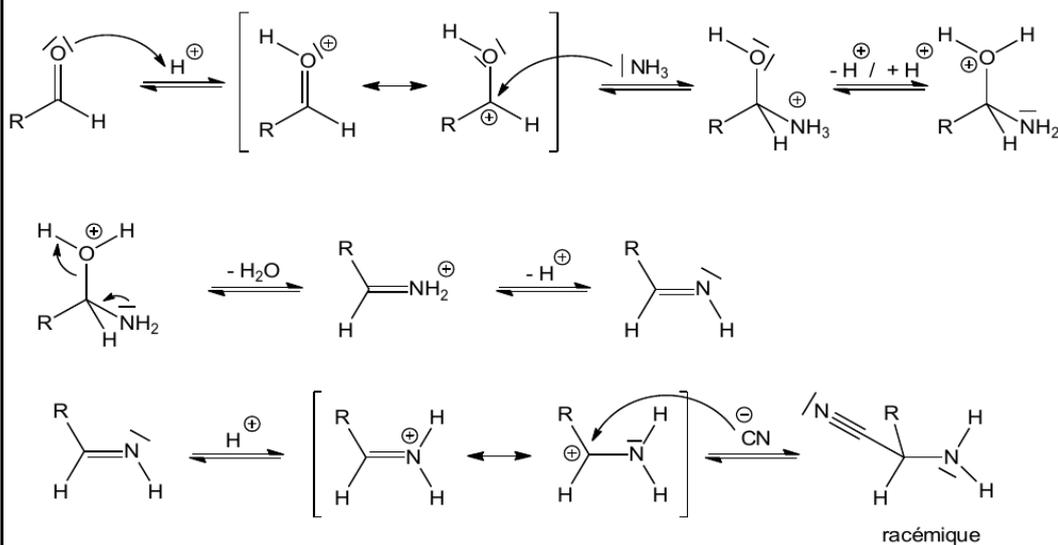
Mécanisme extrait du site wikipédia article « synthèse de Strecker ».

https://fr.wikipedia.org/wiki/Synth%C3%A8se_de_Strecker



Mécanisme extrait du site Organic Chemistry.

<http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/strecker-synthesis.shtm>

**Q7. Sujet Centrale -saponification**

Les huiles végétales sont constituées de triglycérides, c'est-à-dire de triesters formés à partir du glycérol et d'acides gras (acides carboxyliques à longue chaîne carbonée). Elles sont utilisées depuis l'Antiquité pour la fabrication des savons par hydrolyse basique des fonctions ester (hydrolyse basique appelée saponification dans ce contexte). La sous-partie I.A consiste en l'étude d'un protocole expérimental de saponification. La sous-partie I.B présente les expériences qui ont prévalu au choix du mécanisme de la réaction d'hydrolyse basique des esters.

I.A – Étude d'un protocole expérimental de saponification

La synthèse de l'oléate de sodium à partir du trioléate de glycérol peut être décrite par l'équation donnée figure 1.

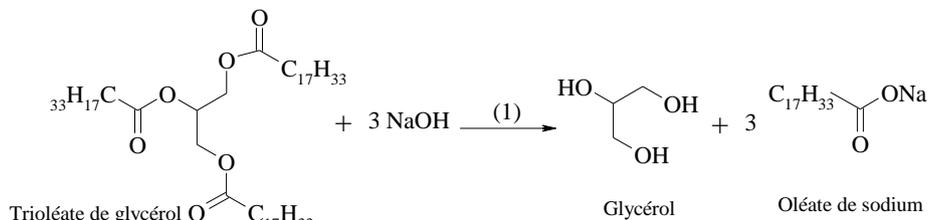


Figure 1

On se propose d'étudier le protocole expérimental décrit ci-après.

- Dans un ballon tricol surmonté d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, introduire 10 g d'hydroxyde de sodium en pastilles,
- puis 30 mL d'eau. Agiter.
- Attendre que la température redescende à la température de la pièce, puis introduire 0,4 g de bromure de tétrabutylammonium (figure 2).
- Introduire enfin 40 g d'huile d'olive (assimilée à du trioléate de glycérol pur), puis chauffer à reflux sous agitation forte pendant 30 minutes.
- Laisser refroidir le milieu, puis verser le contenu du ballon dans un bécher contenant 100 mL de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Le savon solide apparaît. Écraser les morceaux de savon. Filtrer sur Büchner.
- Introduire à nouveau le savon dans 100 mL de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Agiter quelques minutes et filtrer sur Büchner.
- Rincer le solide avec de l'eau glacée. L'eau de rinçage doit avoir un pH voisin de 9.
- Le savon (oléate de sodium) est ensuite laissé dans une étuve à 60 °C jusqu'à ce que sa masse n'évolue plus. La masse finale de produit obtenu est de 24,1 g.

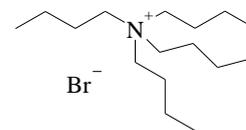


Figure 2 : Bromure de tétrabutylammonium

I.A.1) Faire un schéma annoté du montage utilisé dans cette synthèse et justifier son choix.

I.A.2) Le bromure de tétrabutylammonium est ajouté au mélange réactionnel comme catalyseur. Il s'agit d'un catalyseur à transfert de phase, c'est-à-dire servant à transférer une espèce chimique d'une phase à une autre. Proposer un mécanisme, sous forme de schémas, permettant de rendre compte de cette propriété dans le cas de la synthèse considérée.

I.A.3) Pourquoi l'utilisation d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium est-elle préférable à celle d'eau pure ?

I.A.4) Quel est le rôle du rinçage à l'eau glacée ?

I.A.5) Déterminer la valeur du rendement de cette synthèse. Proposer une interprétation à cette valeur.

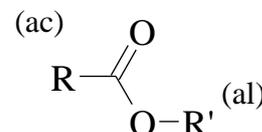


Figure 3

I.B – Mécanisme de la réaction d'hydrolyse basique des esters¹

L'élucidation du mécanisme de l'hydrolyse basique des esters a occupé les scientifiques pendant la première moitié du XX^e siècle. Cinq mécanismes (reproduits dans le document réponse) ont été proposés pour cette réaction. Deux possibilités de rupture de liaison C – O y sont envisagées : soit au niveau du groupement acyle, voie notée (ac) ci-après, soit au niveau du groupement alkyle, voie notée (al).

L'objectif de cette partie est d'analyser les résultats expérimentaux qui ont permis à la communauté scientifique de choisir un mécanisme pour rendre compte de cette réaction.

I.B.1) Étude des cinq mécanismes proposés²

a) Pour les mécanismes 1, 2 et 3, attribuer à chaque étape un qualificatif parmi la liste suivante : réaction acido-basique (AB), addition nucléophile (A_N) ou électrophile (A_E), élimination (E), substitution nucléophile (S_N) ou électrophile (S_E) et l'indiquer dans la case correspondante sur le document réponse.

b) Compléter par des flèches courbes les mécanismes 1, 2 et 3 représentés sur le document réponse.

¹ Smith M. B., March J., *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 6^{ème} édition, 2007, p. 1400.

² Ingold C. K., *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2^{ème} édition, Cornell University Press, 1969, p. 1129.

- c) Compléter, sur le document réponse, le plus précisément possible, le diagramme d'énergie potentielle associé au mécanisme 1. Comparer les énergies potentielles d'activation des différentes étapes. Conclure.
- d) Parmi les cinq mécanismes proposés, indiquer ceux qui correspondent à une coupure acyle et ceux qui correspondent à une coupure alkyle.

I.B.2) Validation expérimentale du mécanisme d'hydrolyse basique des esters

Les résultats de quelques études expérimentales réalisées entre 1900 et 1950 sont rassemblés ci-après.

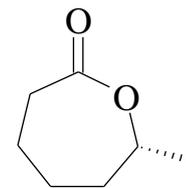


Figure 4

– *Étude cinétique*

La cinétique de la réaction d'hydrolyse basique des esters a un ordre global égal à 2 (ordres partiels 1 pour l'ester et 1 pour l'ion hydroxyde).

– *Étude stéréochimique*³

La saponification de l'ester cyclique de la figure 4 fournit un stéréoisomère unique de configuration R.

– *Étude par marquage isotopique*⁴

L'hydrolyse basique de l'éthanoate de n-pentyle (éthanoate d'amylo) par une solution de soude concentrée à 70 °C est conduite soit avec de l'eau « normale », soit avec de l'eau enrichie en oxygène ¹⁸O. Le temps de réaction est identique dans les deux cas. Après purification des produits, leurs densités sont comparées.

Seule la densité de l'acide éthanoïque est augmentée dans le cas d'une utilisation d'eau enrichie en ¹⁸O, celle de l'alcool amylique restant inchangée. Pour information, l'oxygène possède deux isotopes stables dont les abondances naturelles sont de l'ordre de 0,20% pour ¹⁸O et 99,8% pour ¹⁶O.

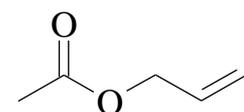


Figure 5

– *Étude d'Ingold*⁵

L'hydrolyse basique menée sur le composé de la figure 5 fournit un alcool unique.

- a) Montrer que les résultats de ces études expérimentales permettent d'invalider certains mécanismes proposés.

Indiquer une étude invalidant chacun des mécanismes rejetés et rédiger une argumentation succincte.

- b) Montrer que deux mécanismes sont compatibles avec les résultats expérimentaux précédents. Une justification succincte est attendue.

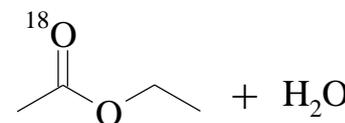


Figure 6

– *Étude de Bender*⁶

Bender a procédé à l'hydrolyse basique d'esters préalablement marqués par ¹⁸O au niveau de l'atome d'oxygène de la double liaison C=O.

L'hydrolyse est réalisée en présence d'un défaut d'eau de manière à ne convertir qu'une partie de l'ester. L'ester restant à la date *t* est isolé. Sa composition isotopique est alors comparée à celle de l'ester initialement utilisé. Bender constate une forte diminution du rapport ¹⁸O/¹⁶O dans l'ester restant.

- c) Quel mécanisme est compatible avec ce résultat ?

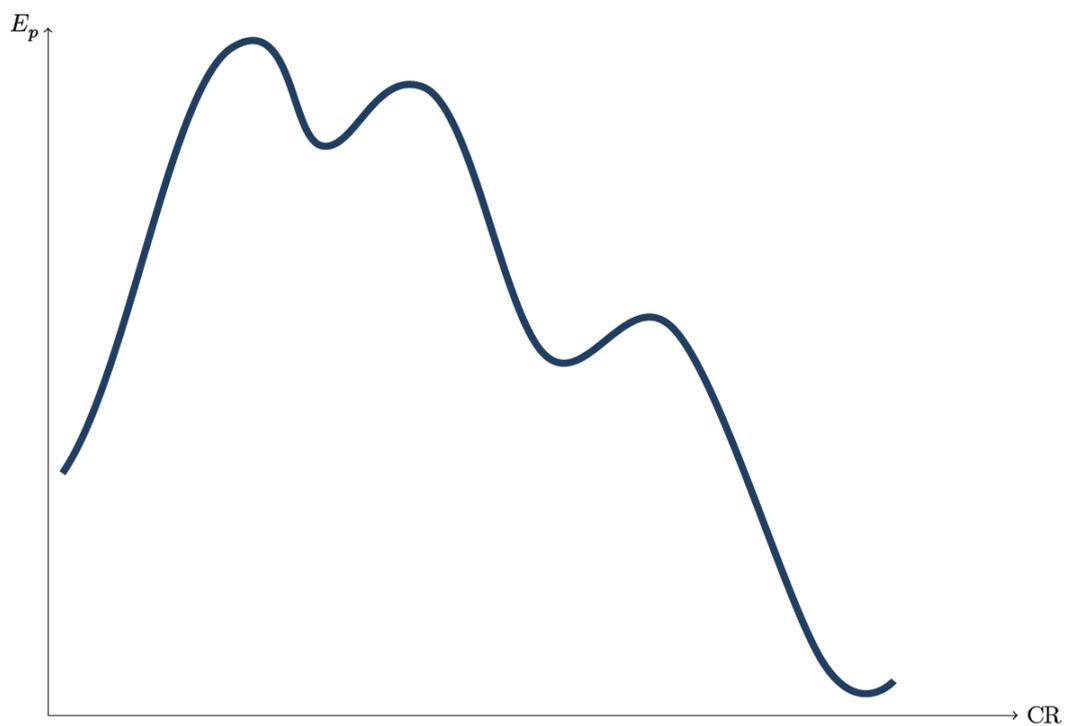
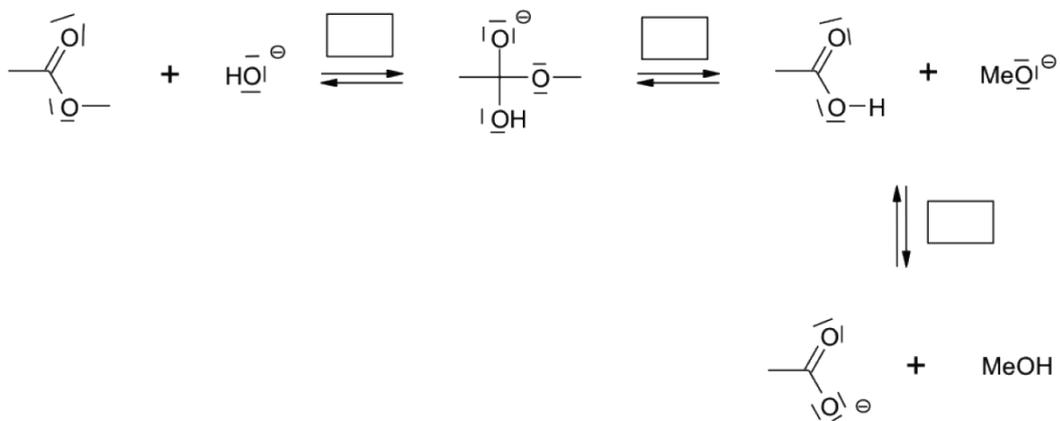
- d) Justifier le fait que le mécanisme retenu est bien compatible avec la diminution du rapport isotopique dans l'ester

Annexes

Mécanismes postulés pour l'hydrolyse basique de l'éthanoate de méthyle

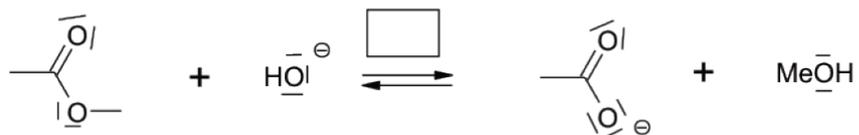
Toutes les étapes de ces mécanismes ont été représentées.

Mécanisme 1

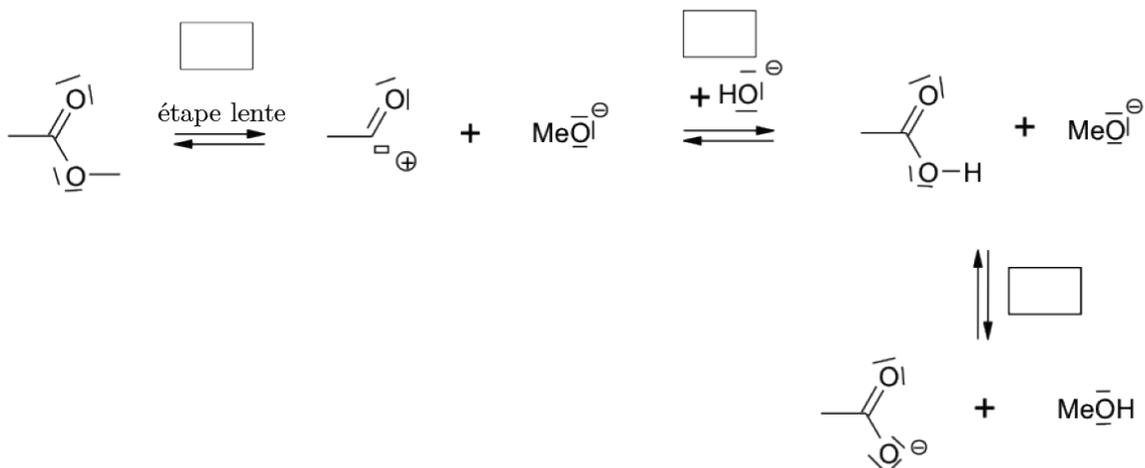


Allure du diagramme d'énergie potentielle en fonction de la coordonnée de réaction pour le mécanisme 1

Mécanisme 2



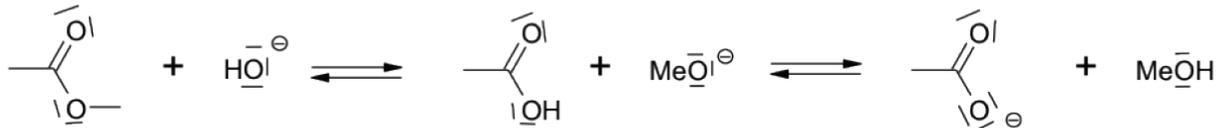
Mécanisme 3



Mécanisme 4



Mécanisme 5



II. Exercices

Exercice 1 : La L-cystéine est un acide aminé naturel représenté sur la Figure 2 sous forme protonée et sous forme acétylée. Les valeurs des pK_a mesurés pour la L-cystéine en solution aqueuse sont respectivement 1,9, 9,1 et 10,3. Lorsque la L-cystéine est acétylée sur l'amine (Figure 2b), les pK_a mesurés en solution aqueuse sont respectivement 3,2 et 9,5.

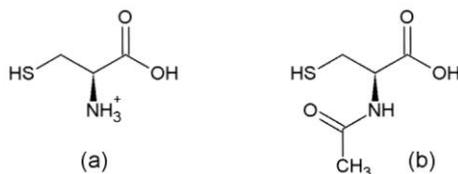


Figure 2 : L-cystéine protonée (ou L-cystéinium) (a) et forme acétylée de la L-cystéine (b)

Donner les couples acido-basiques auxquels correspondent la plus petite valeur de pK_a pour la Lcystéine libre et la L-cystéine acétylée.

Confronter les valeurs de pK_a à celles habituellement mesurées pour ces couples, et commenter.

Justifier la différence de pK_a entre les deux couples étudiés question 5.

Donner la forme prédominante de la L-cystéine à $pH = 4$.

La Figure 3 représente le suivi par pH-métrie du titrage de 20,0 mL d'une solution aqueuse de chlorure de L-cystéinium à une concentration de $1,0 \cdot 10^{-2}$ mol L' par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à la concentration de $1,0 \cdot 10^{-1}$ mol L⁻¹

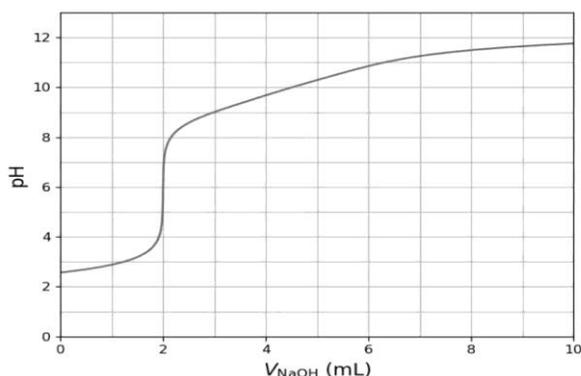


Figure 3 : suivi par pli-métrie du titrage d'une solution aqueuse de chlorure de L-cystéinium par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium

Analyser le plus précisément possible la courbe de titrage en relation avec les réactifs mis en jeu dans la réaction support du titrage et leurs pK_a .

Donner l'allure schématique de la courbe qui serait obtenue lors du suivi de ce même titrage par conductimétrie en justifiant les évolutions relatives et les points particuliers.

Comparer avec le résultat du dosage pH-métrique.

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) :

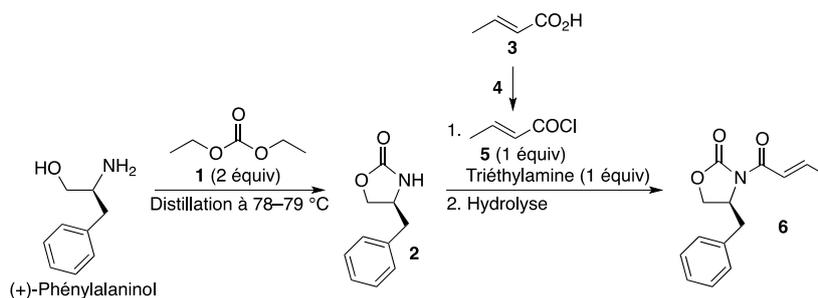
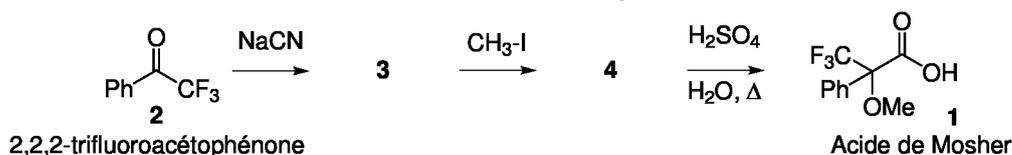


Schéma 1

- Q26.** Donner la configuration absolue du carbone asymétrique du (+)-phénylalaninol. Justifier la réponse.
- Q27.** 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.
- Q28.** Proposer un réactif **4** pour transformer l'acide crotonique **3** en chlorure d'acide **5**. Justifier l'intérêt de cette transformation.

Exercice 3 :

Interpréter la formation de l'acide de MOSHER **1** (acide 3,3,3-trifluoro-2-méthoxy-2-phénylpropanoïque) selon la séquence réactionnelle suivante : donner la formule des intermédiaires **3** et **4** et la nature des réactions mises en jeu .



L'acide de MOSHER **1** ainsi formé possède-t-il une activité optique? Justifier la réponse.

Exercice 4 :

Le siméprévir, est un antiviral spécifiquement conçu pour traiter l'hépatite C et commercialisé depuis 2013 . Le plan schématique de la synthèse étudiée est donné figure B du document réponse.

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

- Donner, en justifiant la réponse, les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes de **4**. Ce composé est-il chiral ?
 - 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.

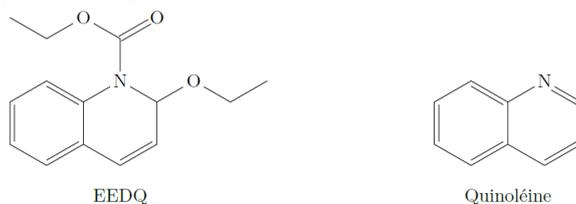


Figure 6

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 $\text{RCO}-\text{O}-\text{COR}'$ avec formation d'éthanol et de quinoléine.

- Donner la structure de l'amine A utilisée dans cette étape.
- 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**.
- Quel est l'intérêt du passage par le composé bicyclique **6** pour passer de **5** à **8** ? Une réponse précise et argumentée est attendue.

Schéma de synthèse du Siméprévir

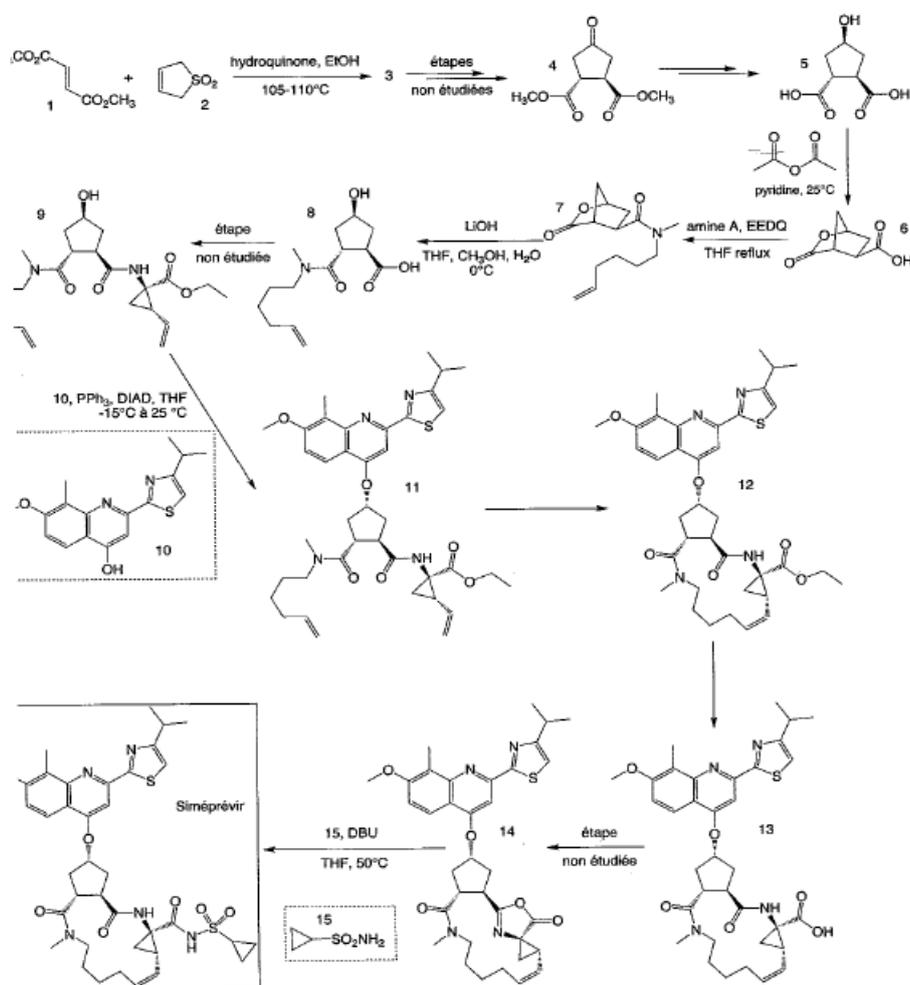


Figure B Schéma de synthèse du Siméprévir

Exercice 4 : Relation entre degré de polymérisation en nombre et degré d'avancement de la réaction pour des polymérisations par étapes

Hypothèses : Nous envisageons des polymérisations en milieu homogène, à partir de monomères possédant deux groupes fonctionnels différents, de type A—B, ou d'un mélange de deux monomères possédant chacun deux groupes fonctionnels identiques, de type A—A et B—B. Nous supposons la réactivité des groupes fonctionnels A et B indépendante de la longueur des chaînes qui les portent.

A- Monomères bifonctionnels de type A-B

1) Donner deux exemples de tels monomères et l'équation de formation d'un polymère de degré de polymérisation n à partir du monomère.

2) Soit N_0 le nombre de monomères à $t = 0$, au début de la réaction de polymérisation. Soit N_t le nombre de molécules (polymères, oligomères et monomères restants) à l'instant t . Le degré d'avancement de la réaction de

polymérisation p est défini comme le rapport du nombre de groupes fonctionnels disparus à l'instant t au nombre de groupes fonctionnels présents à l'instant $t = 0$

Donner l'expression du degré d'avancement en fonction de N_0 et de N_t . On suppose qu'il n'y a pas de réaction parasite (décarboxylation, cyclisation...) détruisant des groupes fonctionnels.

3) Donner l'expression du degré moyen de polymérisation en nombre défini selon $\overline{DP}_n = \frac{N_0}{N_t}$ en fonction du degré d'avancement de la réaction de polymérisation p .

4) Quel doit être le degré d'avancement pour obtenir un degré moyen de polymérisation en nombre de 50, valeur à partir de laquelle beaucoup de polymères commencent à montrer des propriétés mécaniques suffisantes pour constituer des matériaux utiles ?

5) On peut montrer que l'indice de polymolécularité I a pour expression $I = 1 + p$. Vers quelle limite tend cet indice lorsque le degré de polymérisation devient très grand ?

B- Monomères bifonctionnels de type A-A et B - B

Soit N_A^0 et N_B^0 les nombres de groupes fonctionnels A de A—A et B de B—B à $t = 0$, N_A et N_B les nombres de groupes fonctionnels A et B (présents dans des monomères A—A et B—B, et dans des polymères schématisés A—A—A, A—A—B et B—B—B) à l'instant t . Soit N_0 et N_t les nombres de molécules (monomères et polymères) présentes initialement et à l'instant t .

En supposant $N_A^0 \leq N_B^0$ le rapport stoechiométrique r est

$$r = \frac{N_A^0}{N_B^0}$$

1) Donner deux exemples de tels monomères et l'équation de formation d'un polymère de degré de polymérisation n à partir de ces monomères.

2) a) Donner les expressions des nombres de molécules N_0 et N_t en fonction de N_A^0 , p et r .

b) Établir l'expression du degré moyen de polymérisation en nombre en fonction du rapport stoechiométrique r et du degré d'avancement p défini à partir de A comme le rapport entre le nombre de groupes fonctionnels A disparus au nombre initial N_A^0 .

$$\overline{DP}_n = \frac{N_0}{N_t} = \frac{1+r}{1+r-2pr}$$

c) Quelle est l'expression de \overline{DP}_n si $r = 1$?

3) Calculer le degré moyen de polymérisation en nombre pour un degré d'avancement de 98 % et 2 % d'excès de B—B par rapport à A—A. Commenter.