

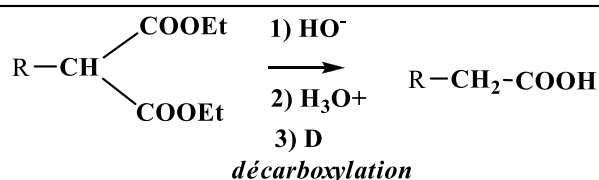
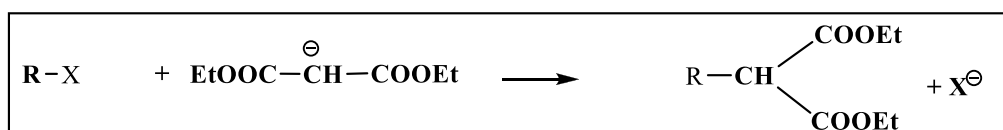
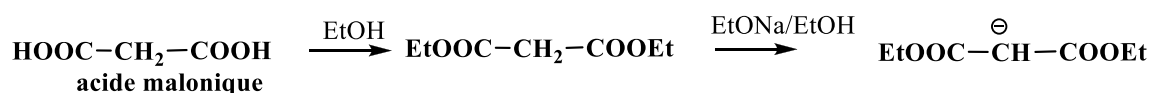
TD 9 : Réactions d'addition suivies d'élimination

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

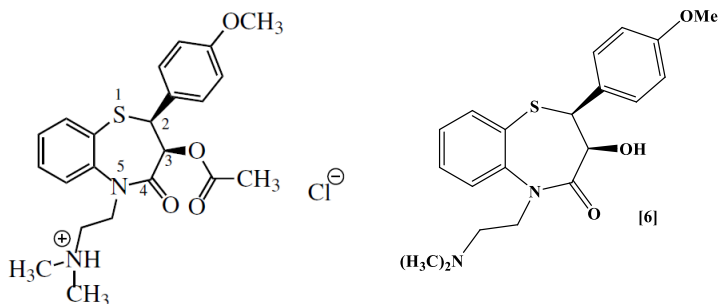
Q1. Indiquer les méthodes de préparation des acides carboxyliques connues à ce jour .

Acides carboxyliques R-COOH	
$\text{R-MgX} \xrightarrow[2) \text{H}_2\text{O}, \text{H}^+]{1) \text{CO}_2, \text{THF}, -40^\circ\text{C}} \text{R-COOH}$ <i>AN suivie d'hydrolyse</i>	Allongement de la chaîne carbonée de 1 C
$\text{R-X} \xrightarrow[\text{acétone}]{(\text{Na}^+, ^-\text{CN})} \text{R-CN} \xrightarrow[\text{hydrolyse}]{\text{H}_2\text{O}, \text{H}^+} \text{R-COOH}$ <i>SN</i>	
Oxydation des alcools primaires par un oxydant fort $\text{R-CH}_2\text{OH} \xrightarrow{[\text{Ox}]} \text{R-COOH}$ Remarque : on passe par un aldéhyde RCHO	Même nombre d'atomes de carbone
Hydrolyse des dérivés d'acides	
Esters : réaction de saponification $\text{R-COOR}' \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}, \text{HO}^-} \text{R-COO}^\ominus \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}, \text{H}^+} \text{R-COOH}$ Amides :hydrolyse en milieu acide ou basique $\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NHR}' \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}, \text{HO}^-} \text{R-COO}^\ominus + \text{R}'\text{NH}_2$ $\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NHR}' \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}, \text{H}^+} \text{R-COOH} + \text{R}'\text{NH}_3^\oplus$	Saponification quantitative Sous produit R'OH Sous produit : amine ou ammonium
Synthèse malonique (méthode qui n'est pas une capacité exigible) $\text{R-X} \longrightarrow \text{RCH}_2\text{-COOH}$	Allongement de 2 C

Synthèse malonique :



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.

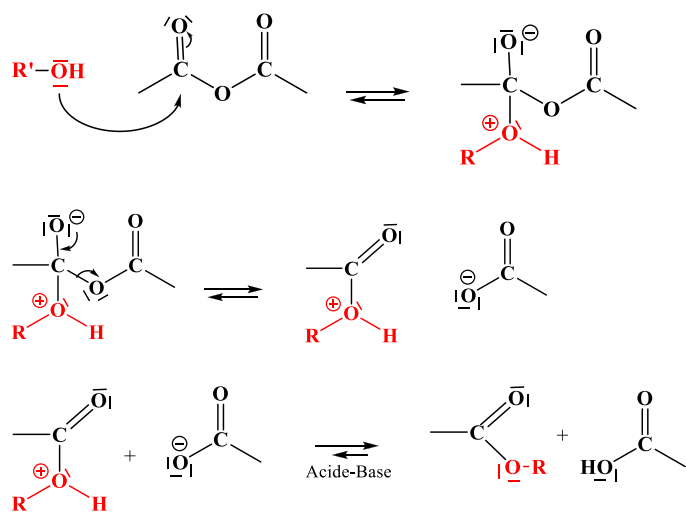
Donner la structure de ce diastéréoisomère et proposer un mécanisme expliquant sa formation.

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

L'obtention du diltiazem à partir du composé 6 suppose une réaction d'estérification : le composé 6 régit par sa fonction alcool.

L'anhydride d'acide est une forme activée de l'acide éthanóïque qui facilite cette réaction.

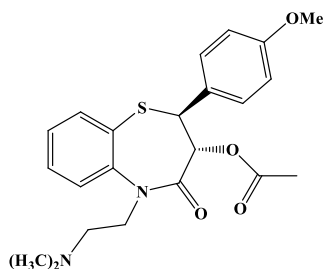
Mécanisme : on l'écrit en notant le composé 6 ROH :



Cette dernière réaction acide base a pour constante d'équilibre $K^o = 10^{5-(-2)} = 10^7$: elle est quantitative, ce qui permet de déplacer l'ensemble du mécanisme dans le sens de formation de l'ester : il n'est donc pas utile d'introduire une amine additionnelle.

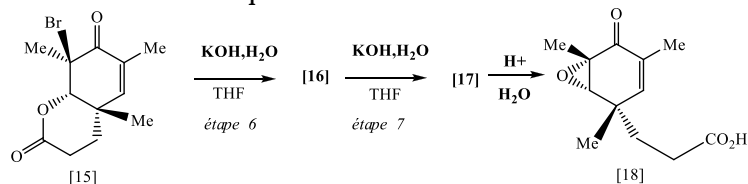
Rappel : $pK_a (ROH_2^+ / ROH)$ de l'ordre de -2 , $pK_a (ROH / RO^-)$ de l'ordre de 16.

En milieu basique on observe une racémisation au niveau de l'atome de carbone N°6 via un ion de type énolate (cf chapitre 6). Le diastéréoisomère a pour représentation :



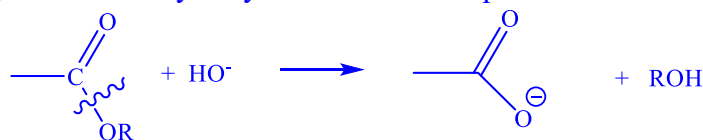
Pour obtenir le chlorhydrate , on procède à une acidification à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique .

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

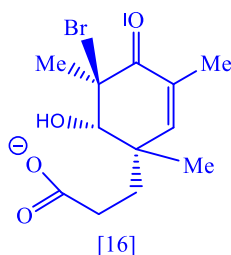


Déterminer les formules des composés [16] et [17] et proposer un mécanisme pour leur formation .

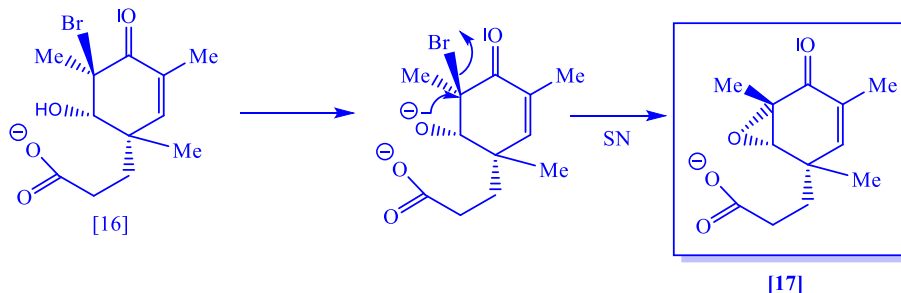
Q3 (CCINP). Les conditions $\text{KOH}, \text{H}_2\text{O}$, c'est-à-dire solution aqueuse basique doivent faire penser à une réaction de saponification ; réaction d'hydrolyse en milieu basique d'un ester selon le bilan général :



Le composé [16] a alors pour formule :

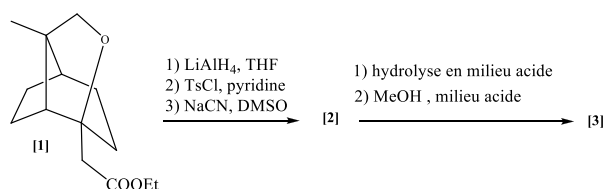


En milieu basique , on crée l'ion alcoolate qui va donner lieu à une réaction de S_N intramoléculaire . On a alors une inversion de Walden :



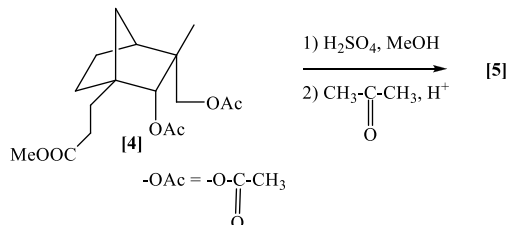
L'acidification au cours de l'étape 8 permet bien de retrouver le composé [18]

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 :

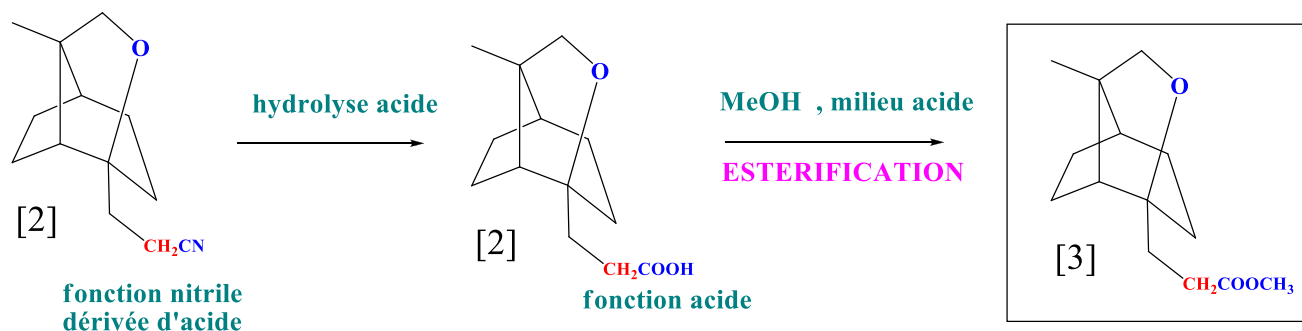
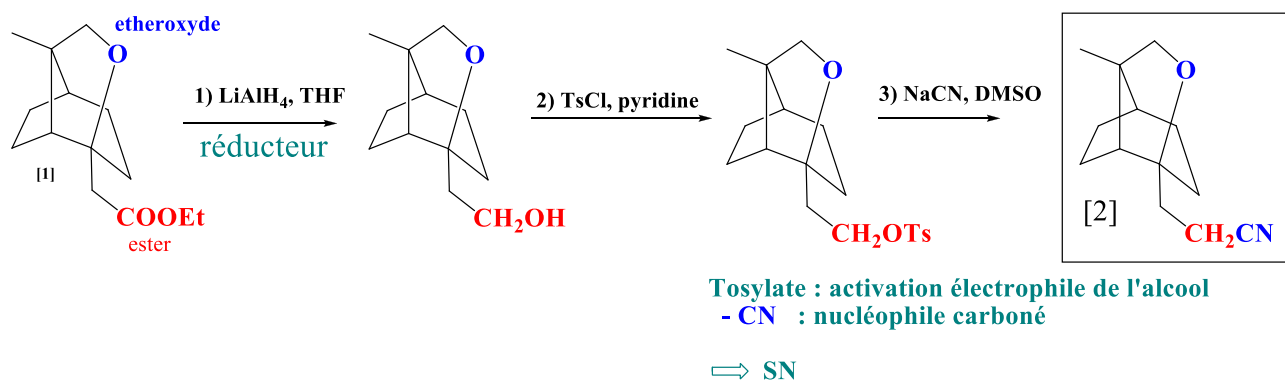


Donner la formule du composé [5] ?

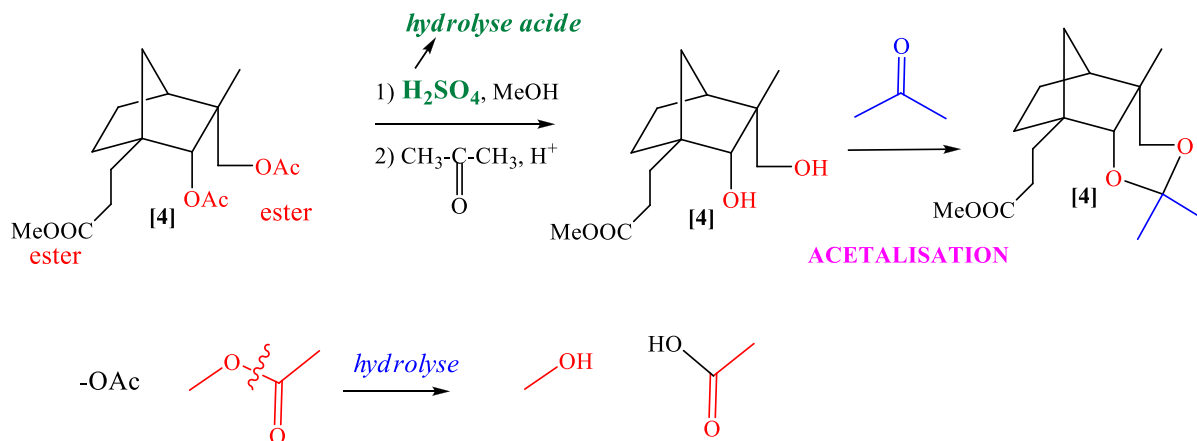
Qu'aurait-on obtenu sans le méthanol dans la première étape ?

E3A

① Analyser les fonctions présentes dans le réactif et les propriétés chimiques des réactifs :

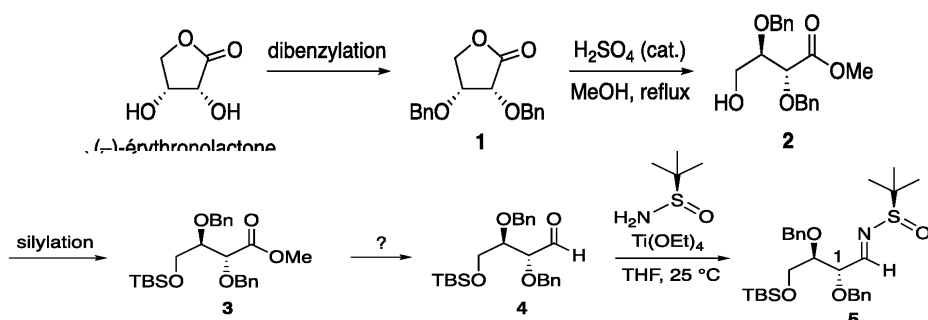


Par une étape non étudiée, le composé [4] est synthétisé à partir de la molécule [3]. Il est ensuite soumis au traitement ci-dessous :



MeOH permet de conserver l'ester méthylé présent

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 :



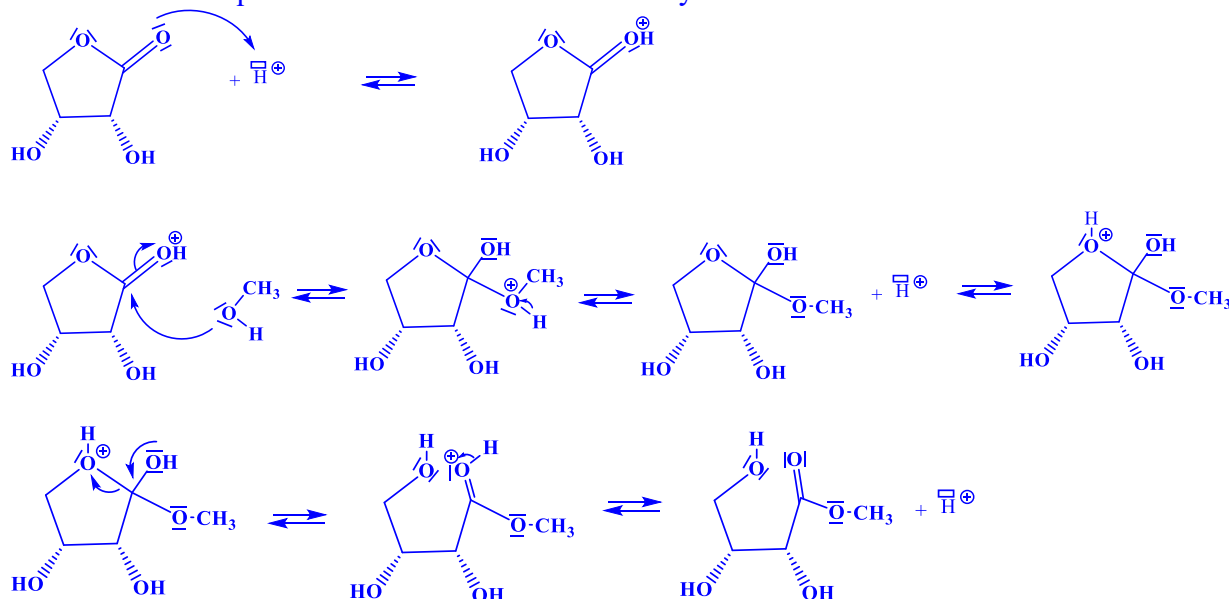
1. Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation 1 $\rightarrow$ 2.

2. Proposer des conditions opératoires pour la transformation 3 $\rightarrow$ 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.

Q5. (CCINP)

1. L'acide sulfurique est un acide fort servant à catalyser la réaction de transestérification envisagée .



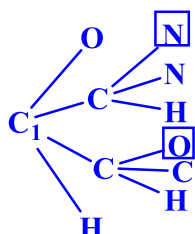
2. Il s'agit de réduire un ester en aldéhyde . La méthode la plus efficace procède en deux étapes

1) Réduction totale de l'ester en alcool primaire par LiAlH_4

2) Oxydation ménagée de l'alcool en aldéhyde en utilisant un oxydant à base de chrome en milieu non aqueux .

Exemple de catalyseur : PCC.

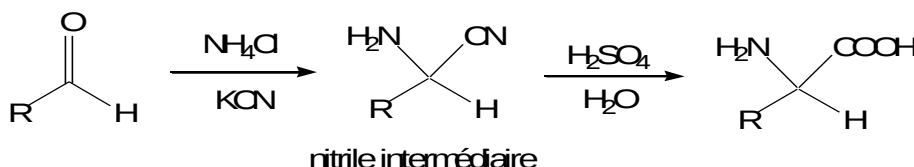
3. La justification de la réponse suppose de déterminer le classement des 4 substituants selon les règles CIP (basées essentiellement sur le numéro atomique)



Le classement s'écrit **OBn > -COBn > -C=N > H**

Configuration S

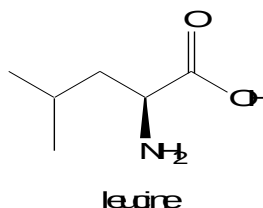
Q6. La synthèse de Strecker est la voie communément admise pour la formation des acides aminés. Cette suite réactionnelle a été découverte par Adolph Strecker en 1850.



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.

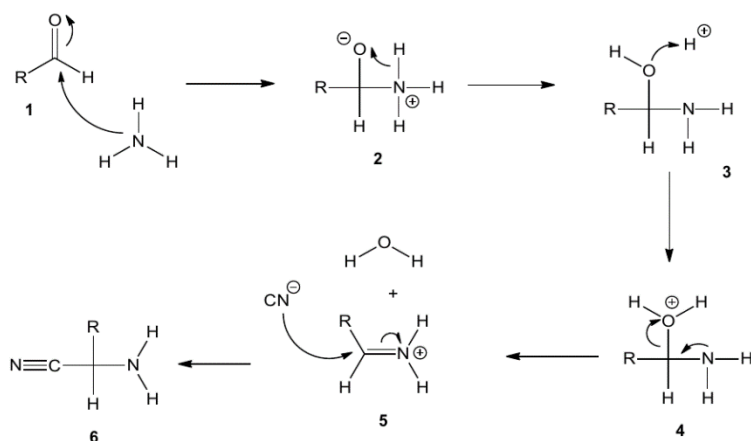
2) Représenter et nommer l'acide aminé obtenu à partir du méthanal. Représenter le dérivé carbonyle qui permet d'obtenir la leucine.



Document n°4

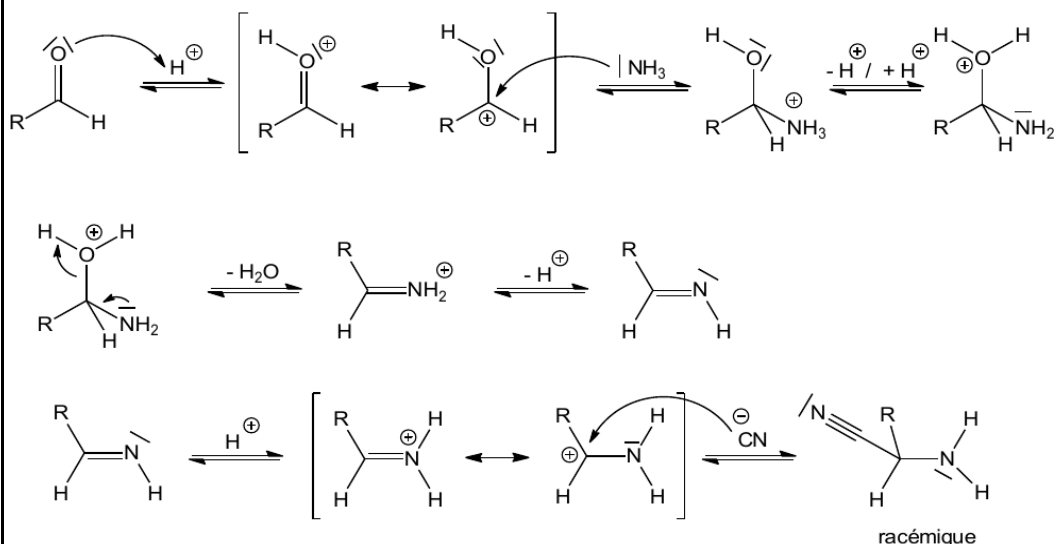
Mécanisme extrait du site wikipédia article « synthèse de Strecker ».

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



Mécanisme extrait du site Organic Chemistry.

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

**Q6. (BCPST)**

Rappel : un mécanisme est la succession des étapes (ou actes) élémentaires qui permettent d'interpréter la transformation des réactifs en produits . Chaque étape doit être associée une « vraie équation bilan » , vérifiant la conservation des éléments et de la charge et les déplacements d'électrons doivent être indiqués à l'aide de flèches courbes .

Premier mécanisme :

L'écriture de ce mécanisme est totalement incorrecte dans la mesure où aucun doublet non liant n'est représenté sur les atomes de N , O des parties réactives .La charge $\ominus$ est mal placée sur l'ion cyanure : elle devrait être sur le C et pas sur le N .

Il serait plus correct de mettre des $\rightleftharpoons$, il s'agit de réactions équilibrées et non des réactions totales .

On ne trouve pas vraies équations bilan .

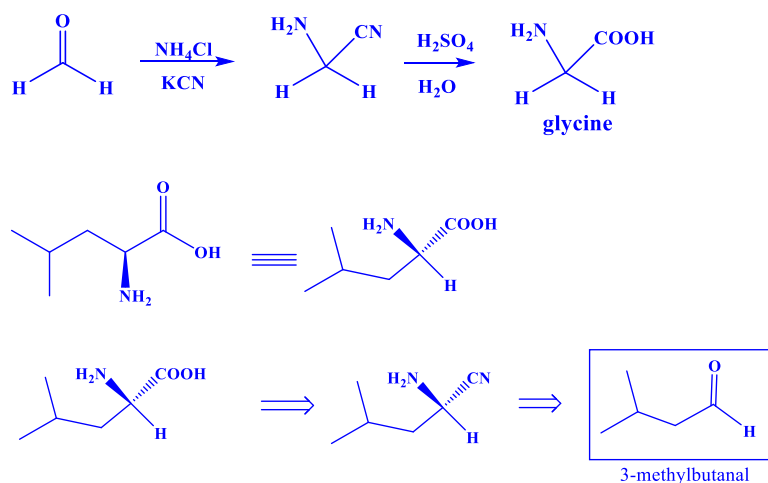
Enfin , ce mécanisme n'est pas correct sur le fond : il faudrait une étape préalable d'activation électrophile de l'aldéhyde afin de favoriser l'addition nucléophile de l'ammoniac(cf deuxième mécanisme)

Deuxième mécanisme :

L'écriture des équations bilan des différentes étapes est perfectible !

Il manque des lacunes dans la structure de Lewis des carbocations mais globalement ce deuxième mécanisme est bien plus correct .

2) En suivant le schéma général indiqué , on obtient :



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.

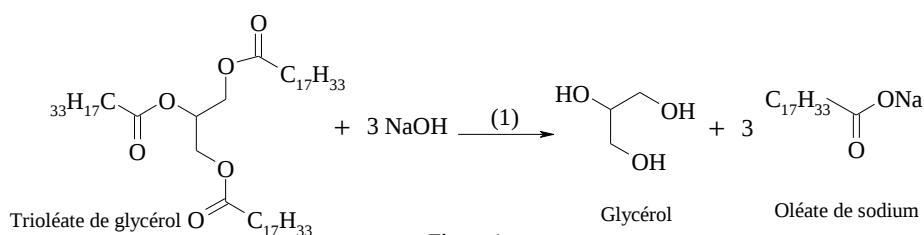


Figure 1

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.

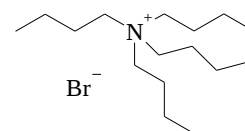


Figure 2 : Bromure de tétrabutylammonium

- 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.

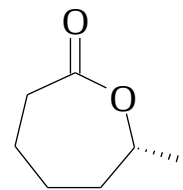


Figure 4

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.

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.

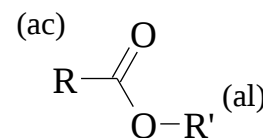


Figure 3

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

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.

– 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 stéréochimique³

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

– Étude par marquage isotopique⁴

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.

L'hydrolyse basique de l'éthanoate de n-pentyle (éthanoate d'amyle) 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 ^{18}O . 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 ^{18}O , 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 ^{18}O et 99,8% pour ^{16}O .

– *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.

– *Étude de Bender*⁶

Bender a procédé à l'hydrolyse basique d'esters préalablement marqués par ^{18}O 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 $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ dans l'ester restant.

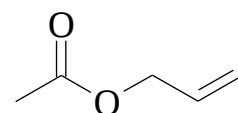


Figure 5

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

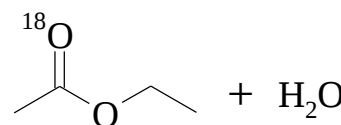


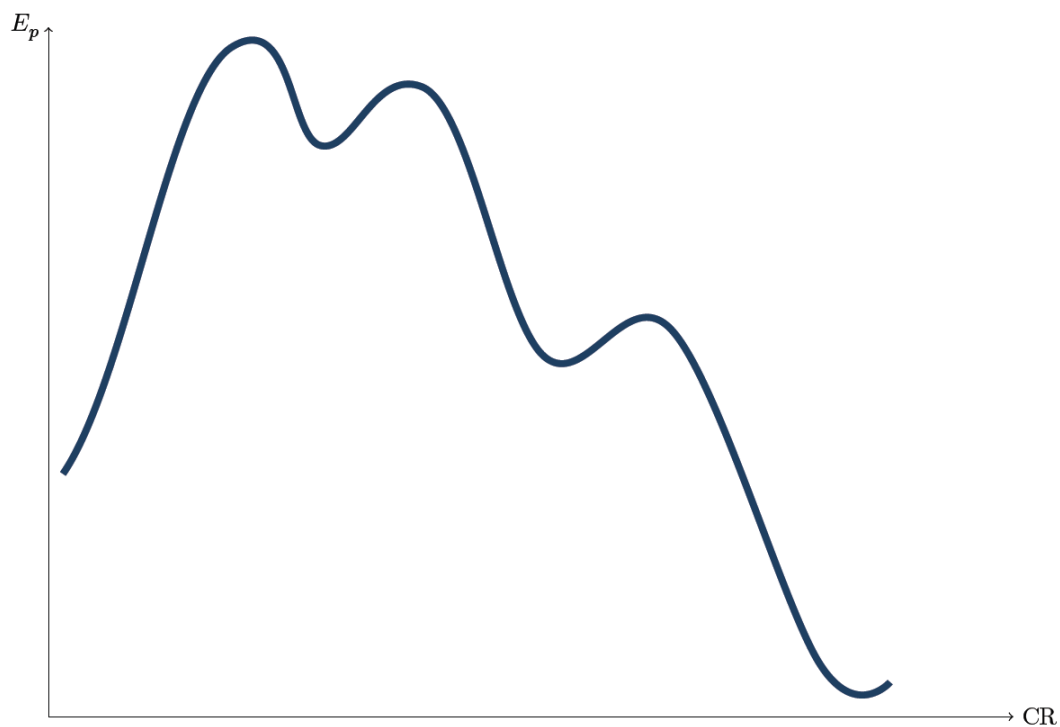
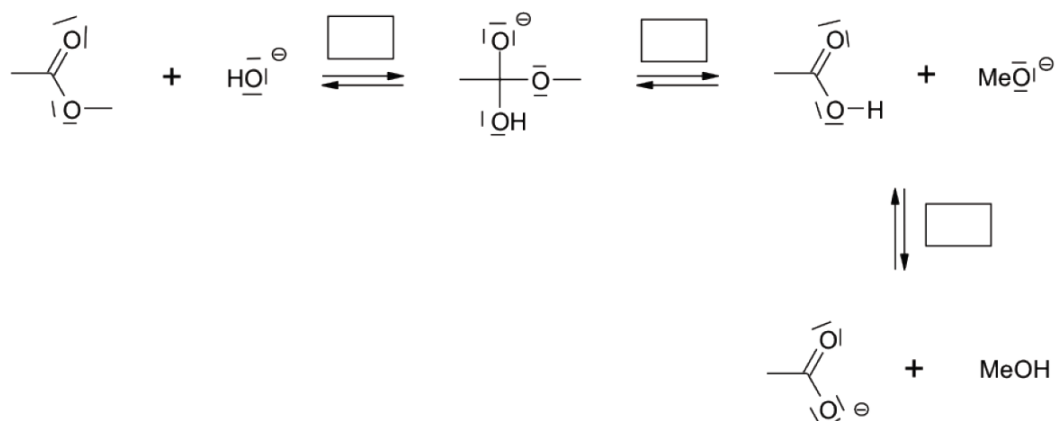
Figure 6

Annexes

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

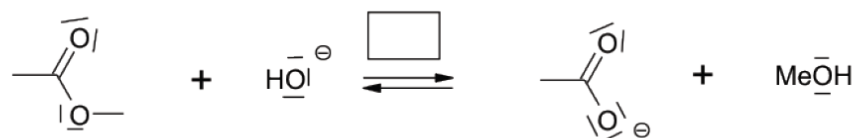
Toutes les étapes de ces mécanismes ont été représentées.

Mécanisme 1

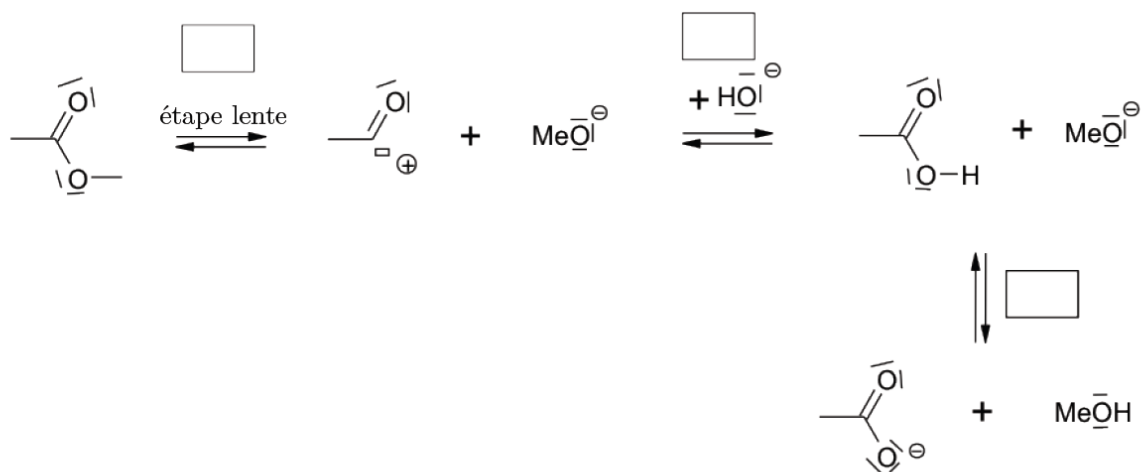


Allure du diagramme d'énergie potentielle en fonction de la coordonnée de réaction pour le mécanisme 1

Mécanisme 2



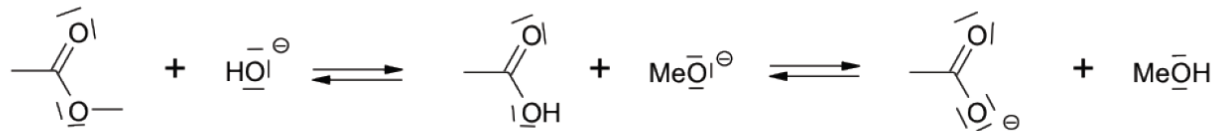
Mécanisme 3



Mécanisme 4

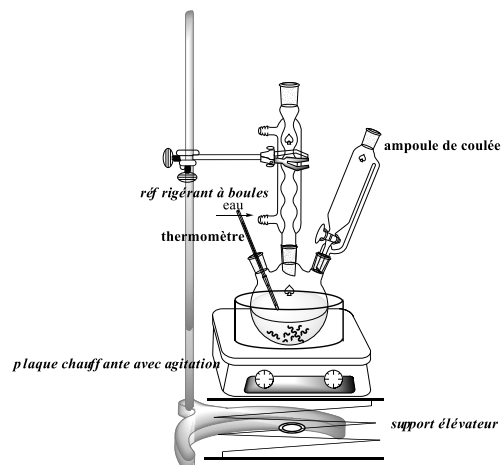


Mécanisme 5

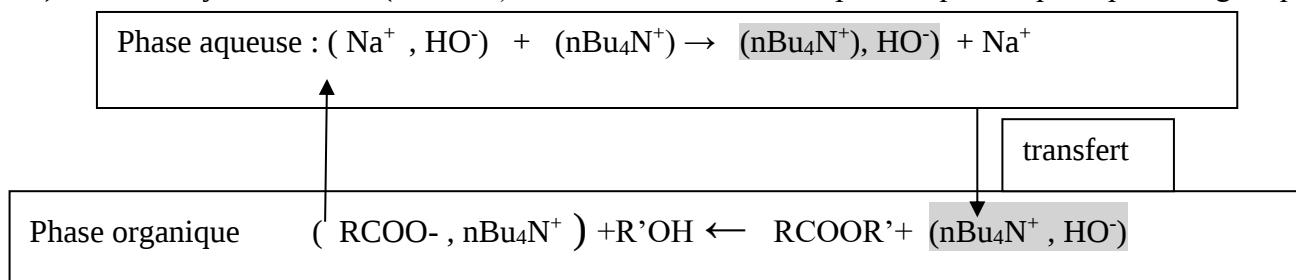


I.A.1) Le montage décrit est analogue au montage classique de la préparation d'un organomagnésien ; il permet de réaliser un **chauffage à reflux**.

Ce montage permet de chauffer le milieu réactionnel à des températures **sans perdre de matière par évaporation**.



I.A.2) Le tétrabutylammonium ($n\text{Bu}_4\text{N}^+$) est soluble aussi bien en phase aqueuse qu'en phase organique



I.A.3) La saturation de la solution en NaCl a pour effet de diminuer la solubilité des autres espèces ; ces dernières sont alors « relarguées » vers la phase organique.

I.A.4) Le lavage à l'eau glacée permet d'éliminer les impuretés en évitant d'entraîner de l'oléate de sodium ; composé soluble dans l'eau d'où l'intérêt de refroidir le milieu pour diminuer sa solubilité.

I.A.5) Le rendement ρ est calculé par rapport au trioléate de glycérol, réactif en défaut :

$$n(\text{NaOH}) = 10 / 40 = 0,25 \text{ mole}$$

$$n(\text{trioléate}) = 40 / (57 \cdot 12 + 104 \cdot 1 + 6 \cdot 16) = 40 / 884 = 0,04 \text{ mole}$$

$$n(\text{savon}) = 24,1 / (18 \cdot 12 + 33 + 2 \cdot 16 + 23) = 24,1 / 304 = 0,079$$

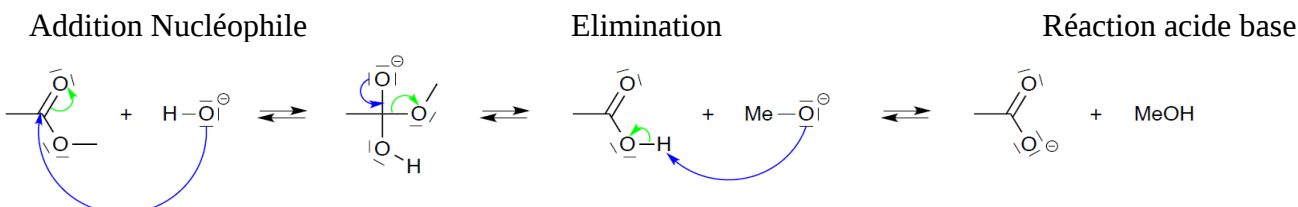
Cette valeur du rendement est plutôt faible.

$$\rho = 100 \frac{n}{3n_0} = 58,5\%$$

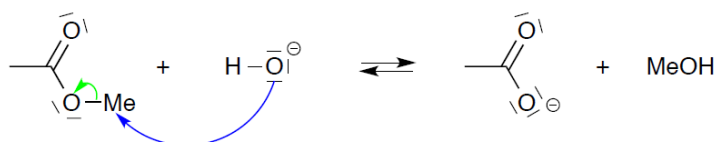
IB. Mécanisme de la réaction d'hydrolyse basique des esters

I.B.1) a et b Etude des cinq mécanismes

Mécanisme 1 :

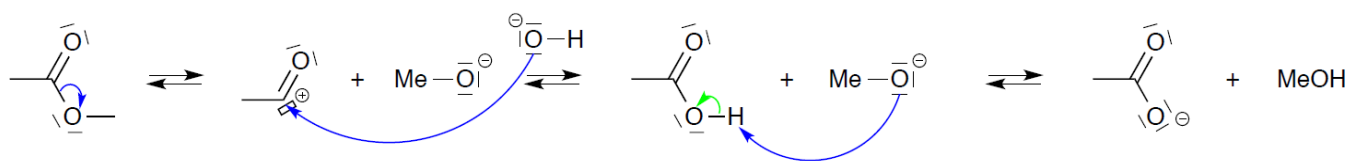


Mécanisme 2 : Substitution nucléophile

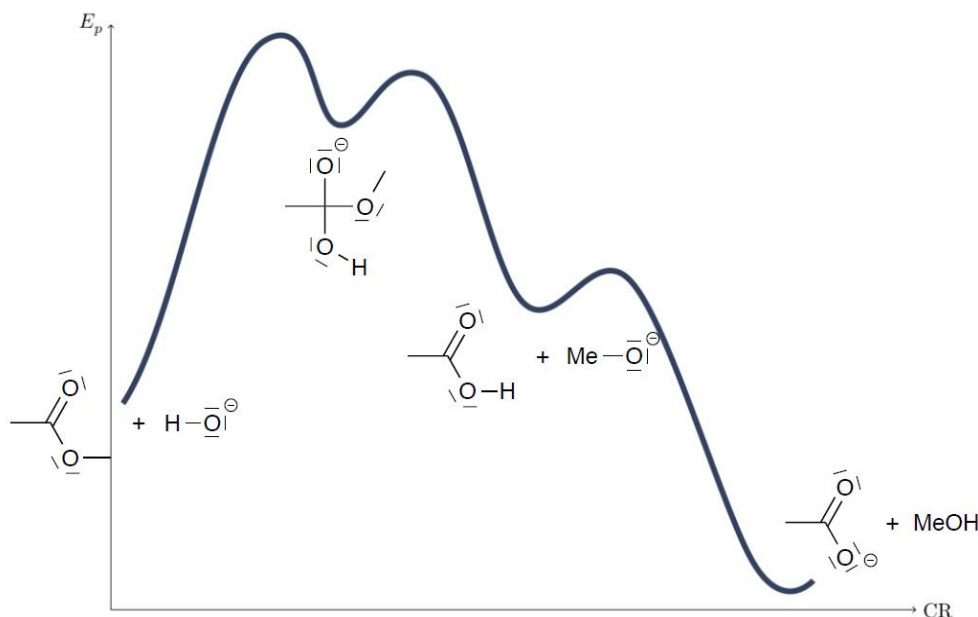


Mécanisme 3

L'étape 1 ne correspond pas exactement à une élimination, il est difficile de la caractériser. Par contre l'ensemble des deux premières étapes s'identifie à une Substitution nucléophile. La dernière étape est une réaction acide-base.



c) La première étape est celle pour laquelle l'énergie d'activation est la plus grande : elle s'identifie à l'étape cinétiquement déterminante.



d)

Mécanisme	1	2	3	4	5
Coupure	Acyle	Alkyle	acyle	alkyle	acyle

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

a) Mécanisme 3 : l'étape 1 est cinétiquement déterminante, ce qui conduirait à une loi des vitesses de la forme $v = k [\text{ester}]$, soit un ordre 1 : résultat incompatible avec l'ordre 2 observé.

Mécanisme 4 : Si on l'applique à l'ester cyclique, il faut envisager l'intermédiaire de type carbocation représenté ci contre. Compte tenu de la planéité de ce carbocation, les étapes suivantes ne seraient pas stéréosélectives et on obtiendrait un mélange racémique ; ce qui est incompatible avec l'observation d'un seul stéréoisomère.

Le passage par un carbocation impliquerait aussi dans le cas étudié par Ingold l'obtention de deux alcools suite à la possibilité de mésomérie :



Mécanisme 2 :

L'oxygène se trouvant dans l'acide final est celui qui est déjà présent dans l'ester. Il ne peut alors pas y avoir d'augmentation de la densité de l'acide : résultat incompatible avec l'étude de marquage isotopique.

b) Les deux mécanismes compatibles avec toutes les observations expérimentales sont les mécanismes 1 et 5

	Mécanisme 1	Mécanisme 5
Etude cinétique	Etape 1 cinétiquement déterminante et bimoléculaire donc ordre 2	Toutes les étapes sont bimoléculaires
Stéréochimie	Pas de modification de la configuration du C* par ce mécanisme	
Etude par marquage isotopique	L'atome d'oxygène présent dans l'alcool final est celui initialement présent dans l'ester . Seul l'acide final peut voir sa densité modifiée	

c) Les résultats observés par Bender montrent que l'oxygène initialement dans la double liaison de l'ester peut subir un échange isotopique , il faut donc qu'il soit impliqué dans au moins une étape , ce qui n'est pas le cas pour le mécanisme 5 .

En conclusion , il ne reste que le mécanisme 1 .

d) On envisage un échange intramoléculaire de proton (prototropie) :

