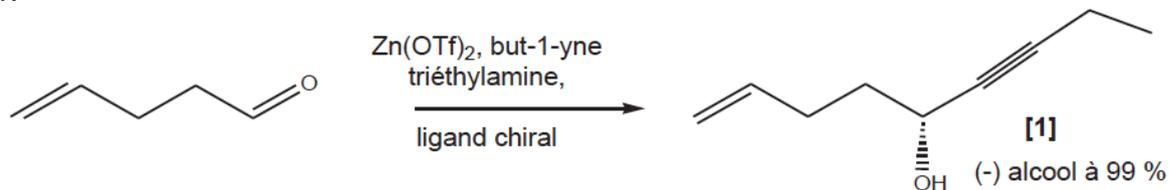


TD 11 : Quelques applications du chapitre 5

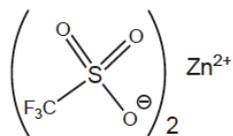
Exercice 1 :

1.



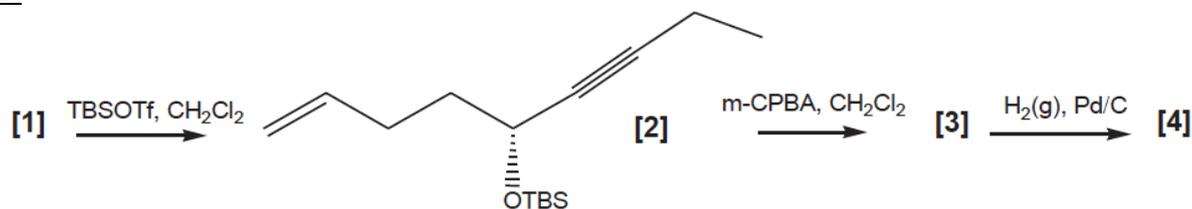
Zn(OTf)_2 : trifluorométhanesulfonate de zinc (II)

$\text{pK}_A(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH} / \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}^-) = 25$



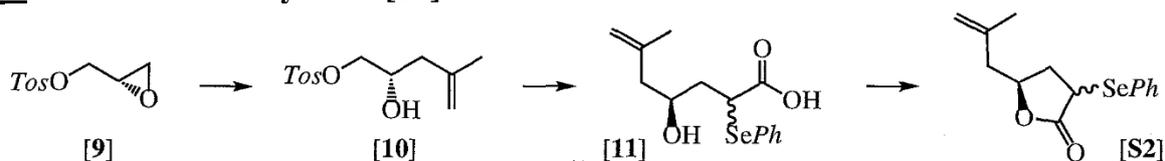
Les molécules seront dessinées à l'aide des formules topologiques en représentation de Cram si nécessaire. Sachant que le complexe de zinc aide l'amine à déprotoner le but-1-yne, proposer un mécanisme, permettant de synthétiser la molécule [1] à partir de la base conjuguée de l'alcyne. L'aspect stéréochimique de la réaction n'est pas demandé. Donner le descripteur stéréochimique du carbone asymétrique de la molécule [1] en justifiant succinctement la réponse. Quelle est la signification du « (-) » devant le nom de l'alcool ? Quel peut être le rôle du ligand chiral ?

2.



2a. Le produit [3] est un mélange de deux isomères. Donner leurs représentations. Préciser leur relation stéréochimique. Justifier. Donner le nom de la fonction ainsi créée.

2b. Le produit [4] est un mélange de deux isomères. Donner leurs représentations. Quelle est la nature de la réaction ? Quel est le rôle du palladium déposé sur charbon ?

Exercice 2 : Élaboration du synthon [S2]

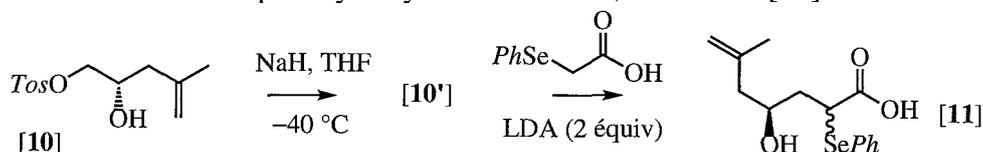
le symbole \sim indique que la stéréochimie du centre n'est pas précisée

Le synthon [S2] est préparé en 3 étapes à partir de [9]. Durant la première étape, un réactif organométallique (organocuivreux) est mis à réagir avec [9]. Cet organocuivreux est préparé à partir d'un organomagnésien mixte.

III22. Identifier la structure carbonée nécessaire pour obtenir [10] à partir de [9]. Donner la formule topologique d'un réactif permettant de former l'organomagnésien mixte.

III23. Écrire le mécanisme de la réaction de formation de [10] et justifier le sens d'ouverture de l'époxyde [9] (un organomagnésien mixte (R-MgX) et un organocuvreux (R-Cu) ont une réactivité semblable vis-à-vis de [9], l'organocuvreux possédant une plus grande nucléophilie et une basicité plus faible que l'organomagnésien mixte. On écrira le réactif de manière générique R-M, en précisant la structure de R.)

[10] est mis à réagir en présence d'hydrure de sodium dans le THF à -40 °C pour donner un produit [10'] qui n'est pas isolé mais mis à réagir *in situ* avec l'acide phénylsénoacétique (PhSe-CH₂-CO₂H) et 2 équivalents de diisopropylamide de lithium. Après hydrolyse et extraction, on obtient [11].



III24. Comment l'hydrure de sodium réagit-il avec [10] ? Donner la structure de l'intermédiaire [10'] et le mécanisme de sa formation.

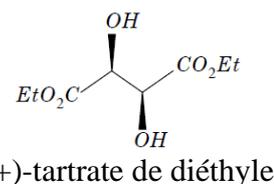
III 25. Le diisopropylamide de lithium réagit avec l'acide phénylsénoacétique pour former un dianion qui réagit avec [10']. Sur la base de la structure de [11], proposer une structure pour ce dianion et un mécanisme pour la formation de [11].

Exercice 3 : Synthèse du synthon C

Le composé de départ est l'alcool allylique 7

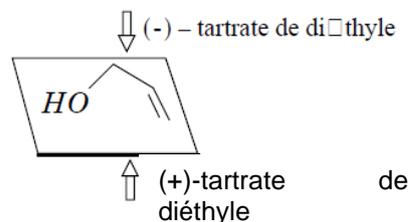
K.B. Sharpless a mis au point une méthode particulièrement efficace pour réaliser une époxydation énantiosélective d'un alcool allylique en présence de tartrate de diéthyle. Avec cette méthode, on synthétise l'époxyde 8 ce qui permet de conduire à C avec la stéréochimie souhaitée.

Q10. La structure du (+)-tartrate de diéthyle est représentée ci-contre. Combien ce composé compte-t-il de stéréoisomères de configuration ? Les représenter dans l'espace et préciser, si c'est possible, le signe de leur pouvoir rotatoire.



L'interprétation de la stéréochimie de la réaction d'époxydation de Sharpless peut se modéliser de la façon suivante.

En plaçant l'alcool allylique dans un plan comme sur la figure ci-contre, l'utilisation de (-)-tartrate de diéthyle permet une époxydation par le dessus et c'est l'inverse avec le (+)-tartrate de diéthyle.



Q11.

- À l'aide de ce résultat, préciser si l'on doit, pour cette réaction d'époxydation, utiliser du (+) ou du (-) tartrate de diéthyle (aucun mécanisme n'est demandé).
- En notant [R] et [S] les concentrations respectives en énantiomères R et S dans le mélange, on définit l'excès énantiomérique par

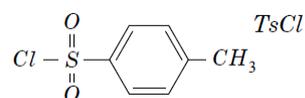
$$ee = 100 \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]}$$

Dans cette synthèse, l'excès énantiomérique atteint 94%.

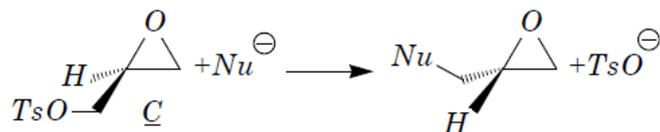
Quels sont les pourcentages de composés R et S dans le mélange ?

- Combien le spectre RMN de 8 fait-il apparaître de groupes de protons magnétiquement équivalents ?

Q12. On fait réagir 8 sur le chlorure de l'acide *paratoluène* sulfonique : TsCl afin d'obtenir C. Préciser le mécanisme de cette réaction (TsCl réagissant comme un chlorure d'acyle).

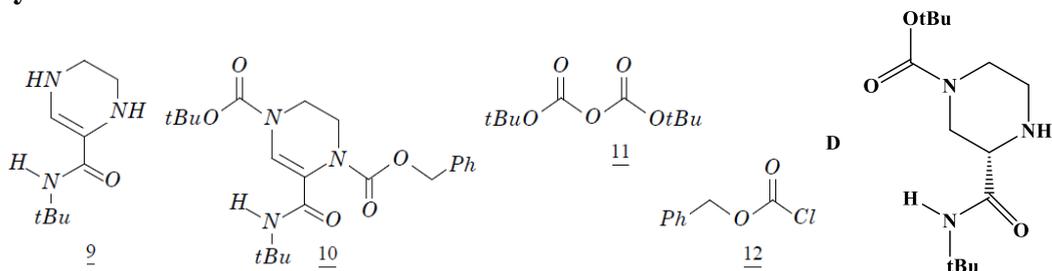


Q12. Considérons la réaction d'un nucléophile Nu⁻ sur C correspondant à la transformation suivante :



Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Synthèse du synthon *D*



Notre point de départ sera le composé 9 que l'on transforme en 10. On dispose pour cela des réactifs 11 et 12.

Q13. Quel est l'atome d'azote le plus nucléophile de 9 ? Dans quel ordre doit-on faire réagir 11 et 12 pour passer de 9 à 10 ?

Q14. L'hydrogénation de 10, suivie d'une déprotection sélective d'une des fonctions amide conduit à D.

- Citer un catalyseur d'hydrogénation. Quelle est la stéréochimie de cette réaction ?
- Le catalyseur précédent permet-il d'obtenir D avec la stéréochimie souhaitée ?

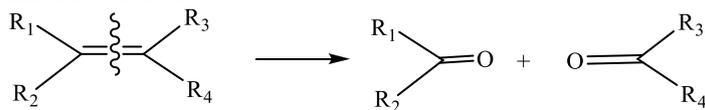
Exercice 4 : Structure du myrcène

Le myrcène de formule brute $C_{10}H_{16}$ est l'un des composés obtenus par pyrolyse du β -pinène. On se propose de déterminer sa structure.

L'ozonolyse du myrcène suivie d'une hydrolyse acide en présence de zinc, conduit à l'obtention de deux molécules de méthanal, d'une molécule de propanone et d'une molécule de 2-oxopentanedial.

Remarque : Sur une double liaison $C=C$ la réaction d'ozonolyse a le même effet qu'une coupure oxydante de Lemieux Johnson.

Schéma d'une réaction de Lemieux Johnson :



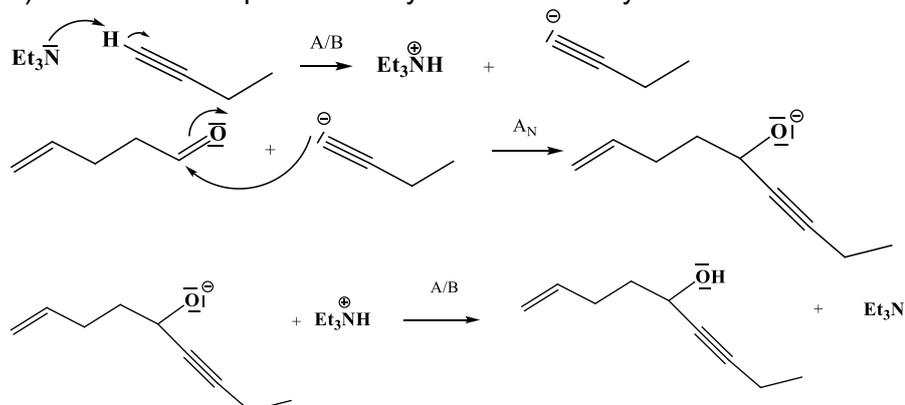
1. Ecrire les représentations topologiques des trois structures possibles pour le myrcène.

2. L'hydrogénation partielle du myrcène, en présence de nickel de Sabatier, conduit à utiliser des quantités équimolaires de myrcène et de dihydrogène. Sachant que le nickel de Sabatier permet l'hydrogénation sélective des alcènes monosubstitués, montrer qu'il ne reste que deux formules possibles pour le myrcène.

3. Sachant que le produit résultant de l'hydrogénation du myrcène en présence du nickel de Sabatier ne possède pas de liaisons conjuguées, en déduire la formule semi-développée du myrcène.

Exercice 1 : F1. Conformément aux indications de l'énoncé, on peut proposer un mécanisme en deux étapes

- 1) Réaction acide-base formant un alcynure
- 2) Addition nucléophile de l'alcynure sur l'aldéhyde



Configuration du carbone stéréogène :

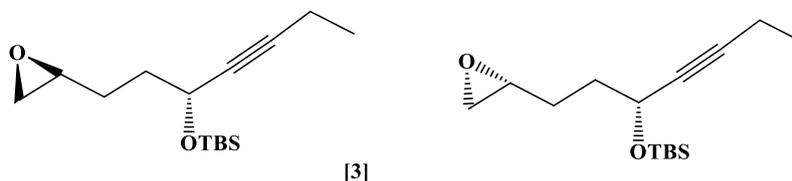
Le classement CIP des substituants s'écrit $\text{OH} > \text{C}(\text{C}, \text{C}, \text{C}) > \text{C}(\text{C}, \text{H}, \text{H}) > \text{H}$

D'où une **configuration R**

(-) signifie que la molécule est **optiquement active et qu'elle est lévogyre**.

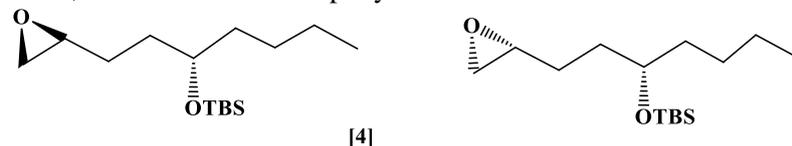
Le ligand chiral est un **inducteur chiral** : il permet d'obtenir stéréosélectivement l'alcool [1] ; en son absence on aurait obtenu un mélange de 2 énantiomères.

F2. Les composés [3] résultent de l'époxydation (par m-CPBA) de la double liaison $\text{C}=\text{C}$,
Ce sont les **époxydes** dont la structure est représentée ci-dessous :



Ces composés sont des **stéréoisomères** qui ne sont pas images l'un de l'autre dans un miroir : ils ne peuvent pas être énantiomères et donc ils sont **diastéréoisomères**.

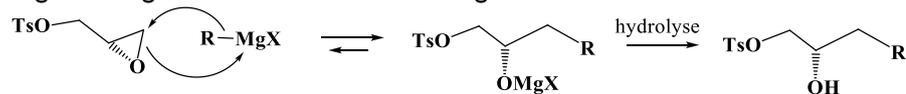
F3. On procède à une **hydrogénation** (addition de H_2) du composé [3] **catalysée** par le palladium. En supposant que la quantité de H_2 est suffisante, on obtient les deux époxydes :



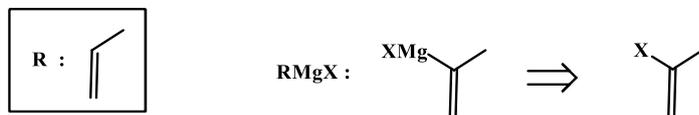
Exercice 2

Elaboration du synthon S2

III22. Pour obtenir le composé [10], il faut envisager l'ouverture de l'époxyde par addition d'un organomagnésien selon le schéma général :

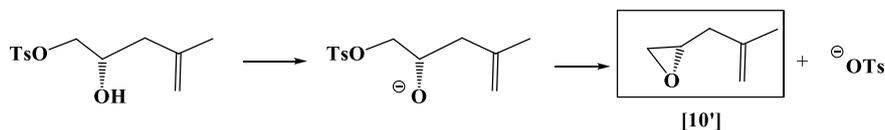


On en déduit « la formule carbonée » :

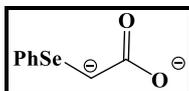


III23. Cf ci-dessus . L'organométallique se fixe préférentiellement sur le site le moins encombré .

III24. A nouveau , NaH intervient comme base ; on réalise une réaction acide base entre l'alcool et l'hydruure . On obtient un alcoolate . Cette réaction permet une activation nucléophile de l'alcool permettant une $\text{S}_{\text{N}}2$ intramoléculaire (OTs : bon groupe partant , activation du caractère électrophile d'un alcool) qui conduit à l'époxyde intermédiaire 10' :

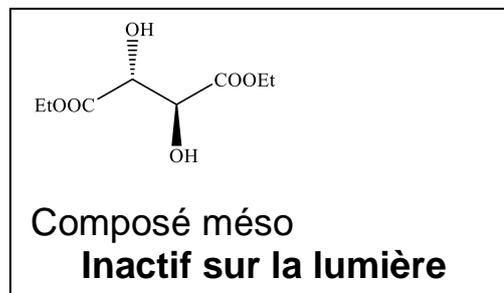
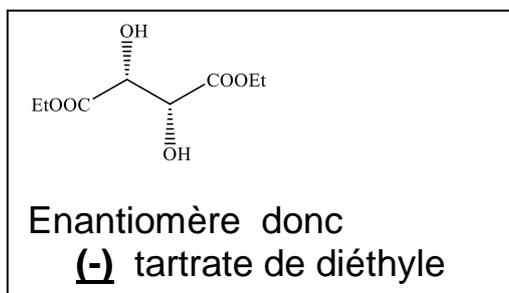


III25. Le dianion est une dibase résultant de l'action du LDA (base très forte qui présente l'avantage d'être pratiquement pas nucléophile) :



Exercice 3 : Synthèse du synthon C

Q10. Le tartrate de diéthyle comporte 2 atomes de carbone asymétriques ...mais ayant des substituants identiques deux à deux . On compte donc au total 3 stéréoisomères et finalement le (+) tartrate admet 2 stéréoisomères qui sont représentés ci-dessous :



Cette réponse a été source de beaucoup d'erreurs , suite à une utilisation non raisonnée du terme « symétrie » .

Un objet , une molécule a des ELEMENTS de symétrie ...

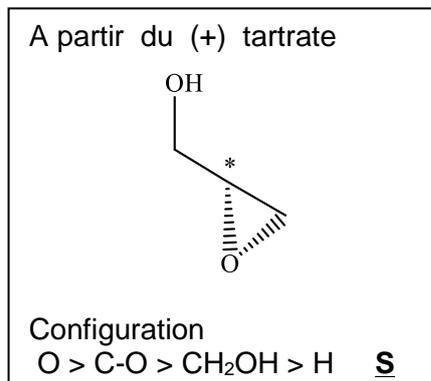
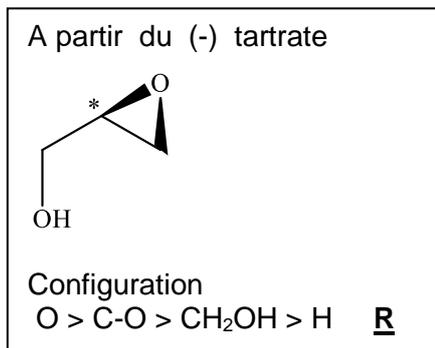
Quelques exemples :

Il (on ne sait pas de quel composé il s'agit) présente deux C^* et pas de symétrie donc on ne peut avoir que 3 stéréoisomères ...

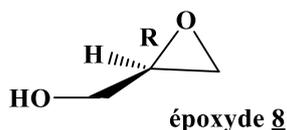
Elle (..idem) a 2 C^* asymétriques et un plan de symétrie , par conséquent 2 stéréoisomères ..

Si elle désigne la molécule de (+) tartrate, cette réponse est fautive : le (+) tartrate n'a pas de plan de symétrie, si tel était le cas, il ne serait pas chiral et donc pas optiquement actif, on n'aurait pas (+)

Q11. En utilisant les indications données dans l'énoncé, on obtient les époxydes :



L'époxyde **8** dont dérive le composé C admet la structure ci-dessus et donc une configuration R :



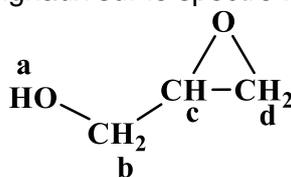
il faut donc utiliser **le (-) tartrate de diéthyle**

b) En ne considérant que les énantiomères R et S dans le mélange, la somme de leur pourcentage (P_R et P_S) est égale à 100, d'où l'expression de l'excès énantiomérique :

$$ee = 100 \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} = 100 \frac{P_R - P_S}{P_R + P_S} = 100 \frac{P_R - (100 - P_R)}{100} \text{ d'où } P_R = \frac{1}{2}(ee + 100)$$

A.N. **$P_R = 97\%$ et $P_S = 3\%$**

c) L'époxyde **8** présente 4 groupes de protons chimiquement équivalents désignés ci-dessous par les lettres a, b, c et d. On peut alors proposer 4 signaux sur le spectre RMN¹H

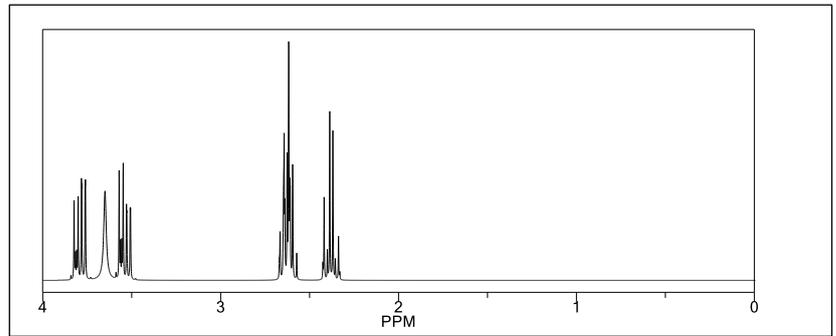
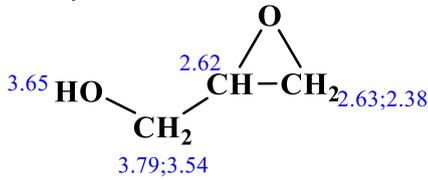


Cependant les protons H_d ne sont pas forcément magnétiquement équivalents, c'est un exemple de protons diastéréotopiques (en α d'un carbone asymétrique). Il en est de même pour les protons H_b . Aussi on peut prévoir

6 signaux sur le spectre RMN¹H

► la non équivalence des protons H_b sera plus facilement excusée que celle des protons H_d ..

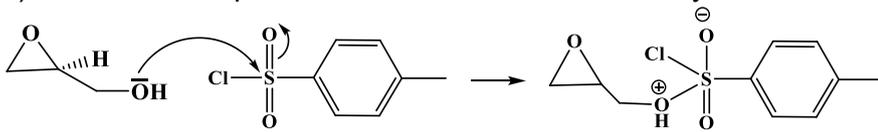
Spectres RMN¹H



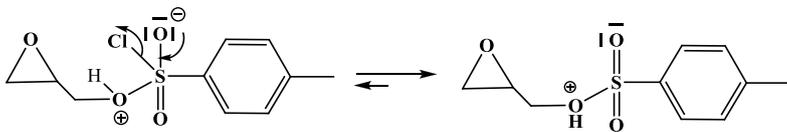
Valeurs des δ (ppm)

Q12. Il s'agit du mécanisme classique addition /élimination d'un alcool sur un chlorure d'acyle :

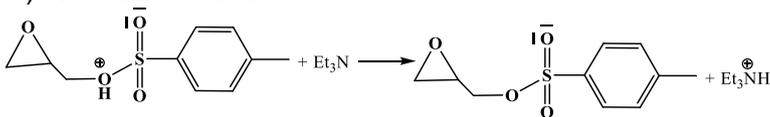
1) addition nucléophile de l'alcool sur le chlorure d'acyle avec formation d'un « intermédiaire tétraédrique » :



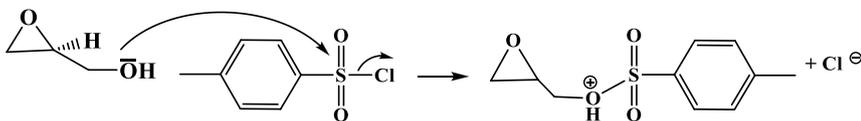
2) Elimination



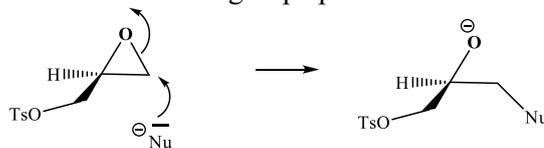
3) Réaction acide base



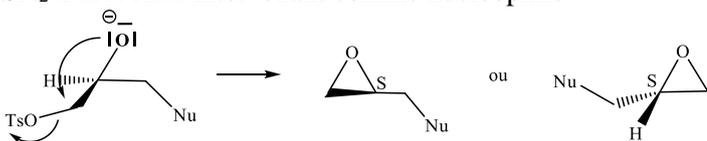
Remarque : Il a été montré récemment que ce mécanisme n'est pas le bon ; on a simplement un mécanisme de type SN₂



Q12. Le nucléophile donne lieu à une addition anti sur l'époxyde ; cela conduit à un ion de type alcoolate, nucléophile potentiel. Or l'intérêt du groupe tosylate -OTs est d'être un bon groupe partant : on envisage une réaction de type

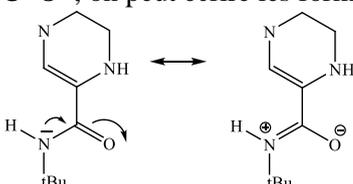


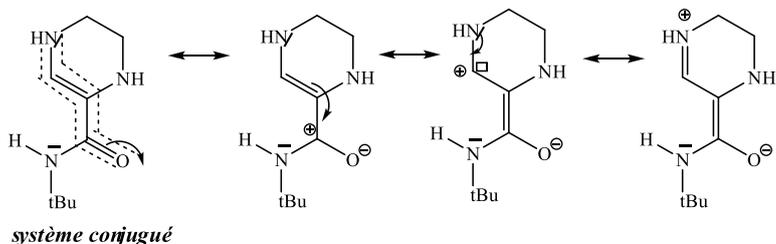
SN₂ : l'alcoolate intervenant comme nucléophile



Synthèse du synthon D

Q13. L'azote le plus nucléophile est celui pour lequel le doublet est le moins délocalisé. Or suite à l'effet -M du groupe C=O, on peut écrire les formes mésomères suivantes :





Le troisième atome d'azote n'est pas impliqué dans un système conjugué impliquant C=O : son doublet sera donc moins délocalisé ; c'est cet azote qui est le plus nucléophile .

Les composés 11 (anhydride d'acide) et 12 (chlorure d'acyle) sont de bons agents électrophiles ; ils réagiront quantitativement sur l'azote le plus nucléophile .

Pour obtenir le composé souhaité il faut donc **introduire d'abord le composé 12** .

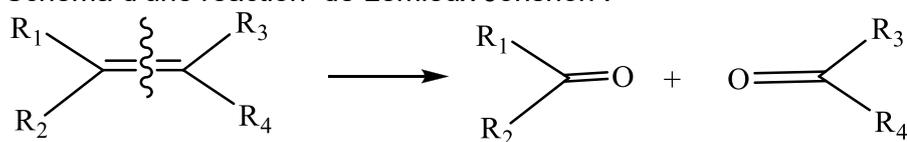
Q14. Catalyseur : **Ni, Pt ou Pd** . La catalyse hétérogène rend la réaction **stéréospécifique SYN**

b) A l'issue de l'hydrogénation, on obtient un mélange de D et de son énantiomère .

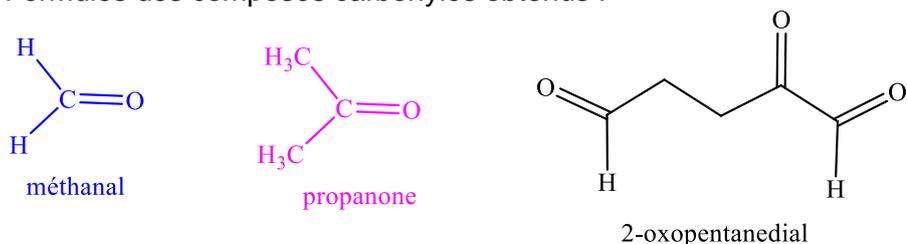
Exercice 4 : Il peut être intéressant de calculer l'indice d'insaturation du myrcène :

$$i = \frac{1}{2}(2C + 2 - h - x + n) = \frac{1}{2}(2 * 10 + 2 - 16) = 3$$

Schéma d'une réaction de Lemieux-Johnson :



Formules des composés carbonylés obtenus :

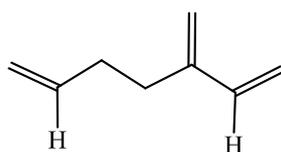


A partir de ces formules on peut en déduire pour le myrcène : 1 extrémité en $H_2C=$, une autre en $(CH_3)_2C=$ et enfin pour obtenir le composé à 3 liaisons C=O , il faut un cycle à l'intérieur duquel on trouvera une double liaison :

Pour obtenir 2 C=O adjacents il faut aussi deux carbones éthyléniques adjacents .

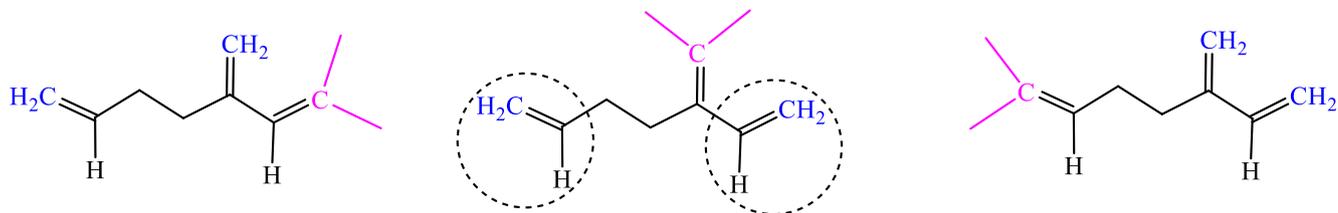
La chaîne carbonée la plus longue étant de 5 atomes de carbone , il faut aussi positionner 2 doubles liaisons en position 1 , 5.

On doit donc trouver le motif structural :



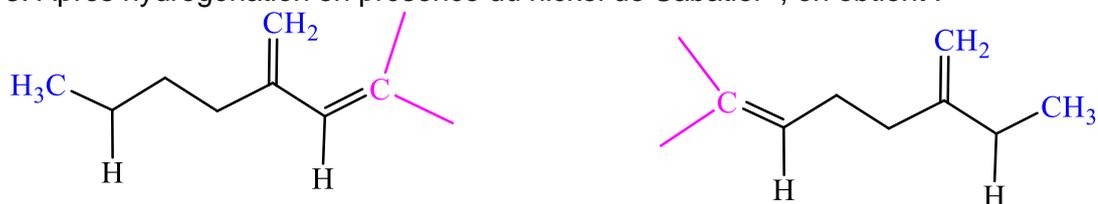
Ce motif structural admet 8 atomes de carbone : on ne peut donc ajouter que 2 atomes , c'est-à-dire « un motif $(CH_3)_2$

D'où les différentes possibilités :



2. Le myrcène ne peut présenter qu'une seule double liaison monobustituée , on élimine la formule du centre .

3. Après hydrogénation en présence du nickel de Sabatier , on obtient :



En conclusion :

