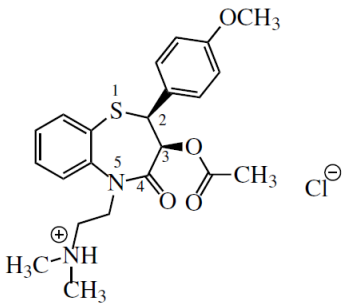
PC* 2023/2024
Bellevue

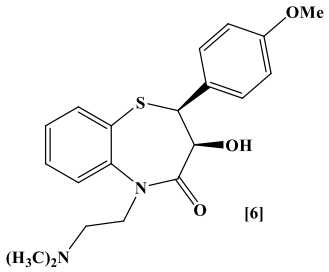
TD9 : réactivite des acides carboxyliques et dérivés d'acide

I- Pour s'entrainer 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 a réagir avec de l'anhydride acétique pendant 5 heures a 100 ◦C. On obtient le Diltiazem apres extraction et purification.

▪Donner le mécanisme de la réaction de formation du Diltiazem a partir de [**6**] et d'anhydride acétique.

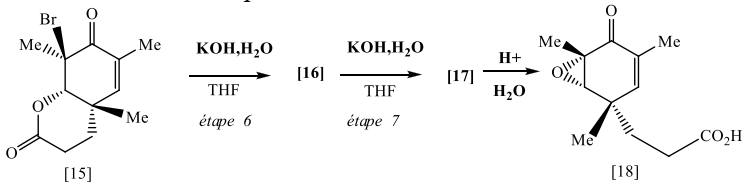
▪D'une manière générale, les réactions de formation d'ester à partir d'alcool et d'un anhydride d'acide sont réalisées en présence d'une base. Pour quelle raison la présence d'une base n'est-elle pas indispensable ici ?

▪Lorsque la réaction est effectuée en présence d'une base, on obtient le Diltiazem et un peu d'un diastereoisomère.

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

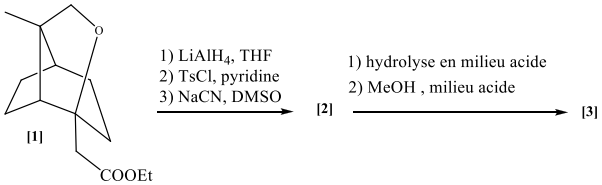
▪Quelle réaction doit-on effectuer pour obtenir le chlorhydrate de Diltiazem ?

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



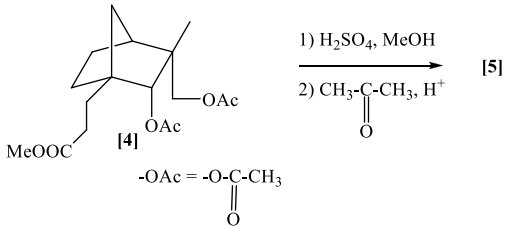
Déterminer les formules des composés [16] et [17] et proposer un mécanisme pour leur formation .

Q4. *On envisage la séquence réactionnelle suivante :*



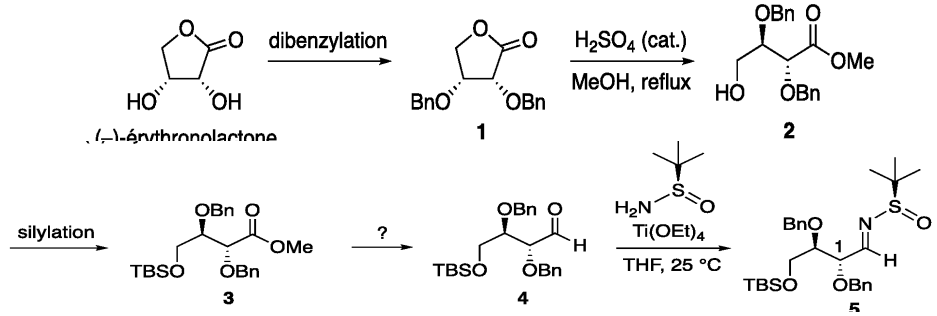
Donner les formules des composés ***[2] et [3]*** .

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 :

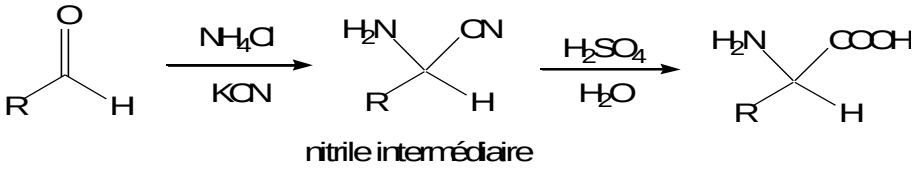


1. Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation **1 → 2**.

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

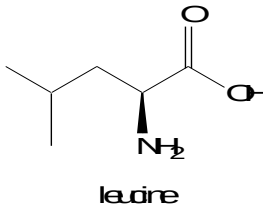
Attribuer le descripteur stéréochimique *R* ou *S* de l'atome de carbone asymétrique d'indice de position 1 noté sur la structure de l'espèce **5**. Justifier la réponse.

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.



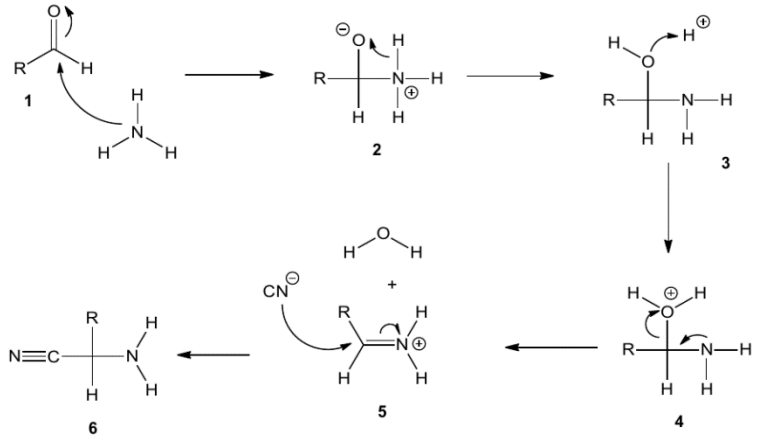
Deux mécanismes de formation du nitrile intermédiaire ont été trouvés sur deux sites différents. Les deux mécanismes ont été recopiés tels quels, sans aucune modification, dans le document n°4.

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 carbonylé qui permet d'obtenir la leucine.

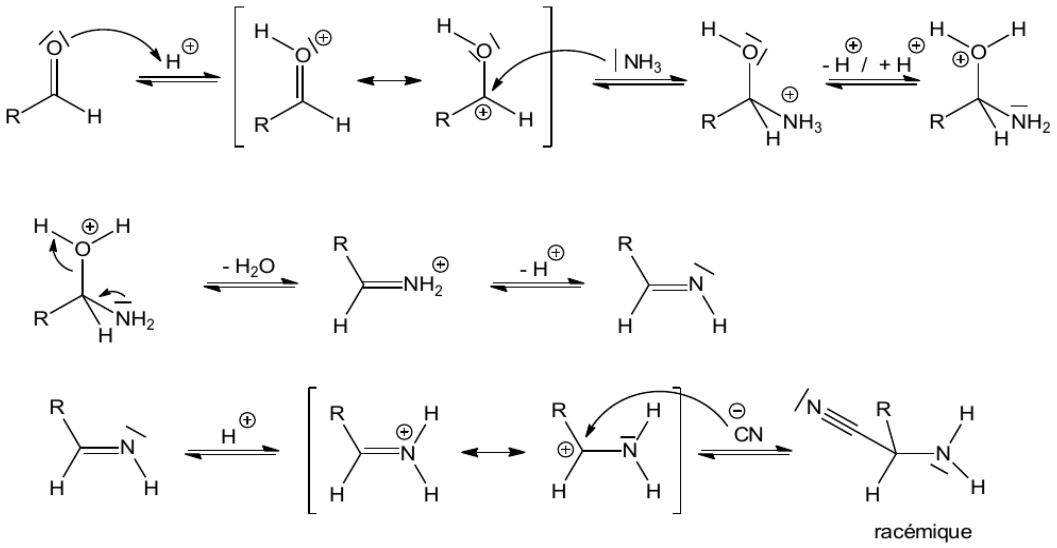


Document n°4

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.

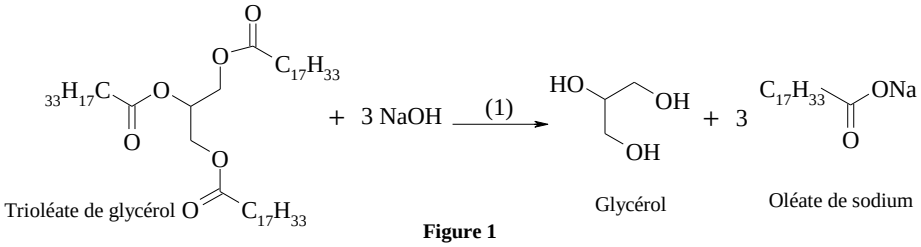


Figure 1

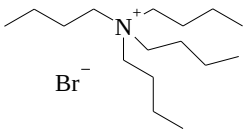


Figure 2 : Bromure de tétrabutylammonium

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.

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.

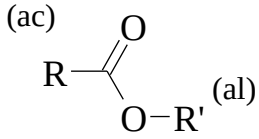


Figure 3

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 esters[1]

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 proposés[2]

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.

[1] Smith M. B., March J., *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 6ème édition, **2007**, p. 1400.
[2] Ingold C. K., Structure and Mechanism in Organic Chemistry, 2ème édition, Cornell University Press, 1969, p. 1129.

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.

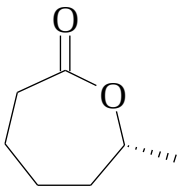


Figure 4

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 stéréochimique*[3]
  La saponification de l'ester cyclique de la figure 4 fournit un stéréosiomère unique de configuration R.

- *Étude par marquage isotopique*[4]
  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.

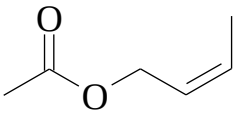


Figure 5

- *Étude d'Ingold*[5]
  L'hydrolyse basique menée sur le composé de la figure 5 fournit un alcool unique.

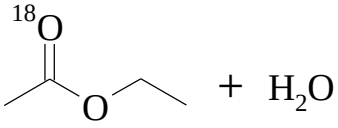


Figure 6

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 $^{18}O/^{16}O$ dans l'ester restant.

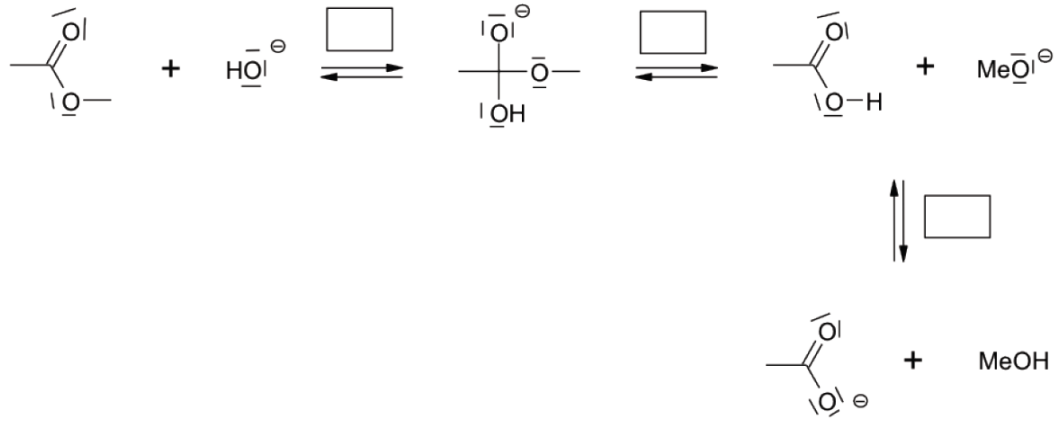
c) Quel mécanisme est compatible avec ce résultat ?
d) Justifier le fait que le mécanisme retenu est bien compatible avec la diminution du rapport isotopique dans l'ester

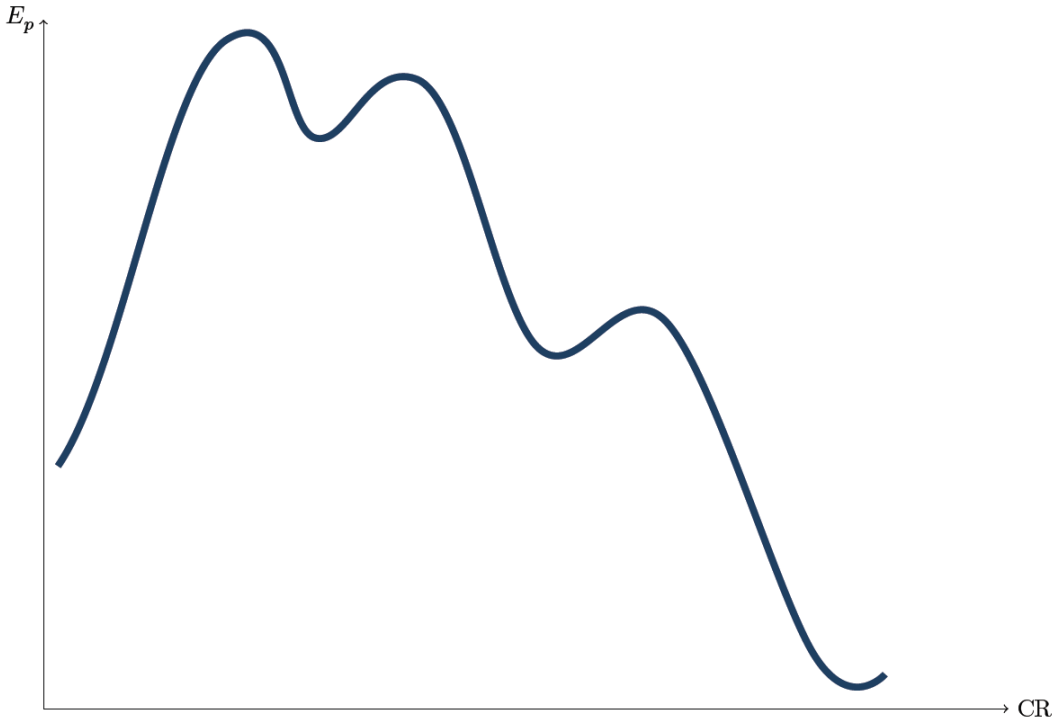
Annexes

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

Toutes les étapes de ces mécanismes ont été représentées.

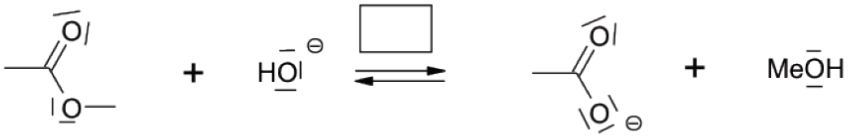
Mécanisme 1



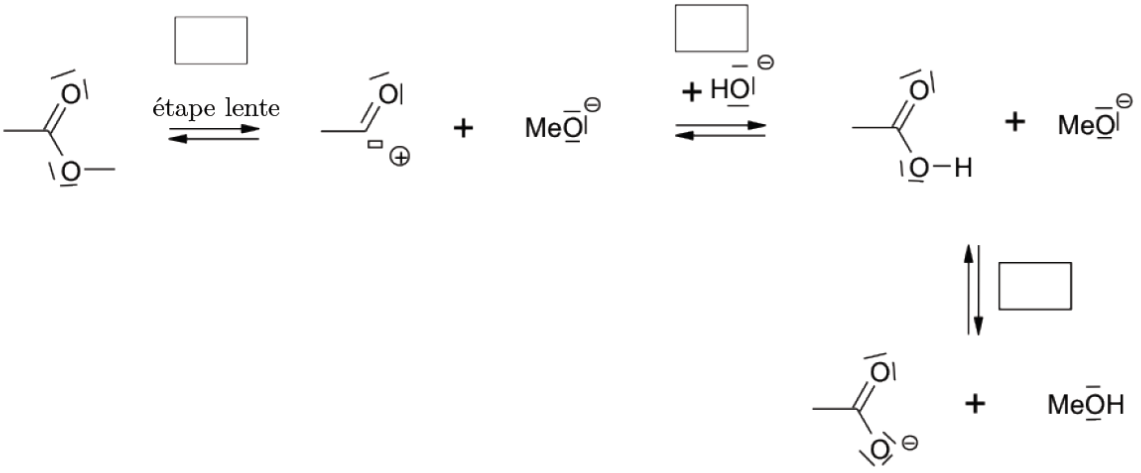


Allure du diagramme d'énergie potentielle en fonction de la coordonnée de réaction pour le mécanisme 1

Mécanisme 2

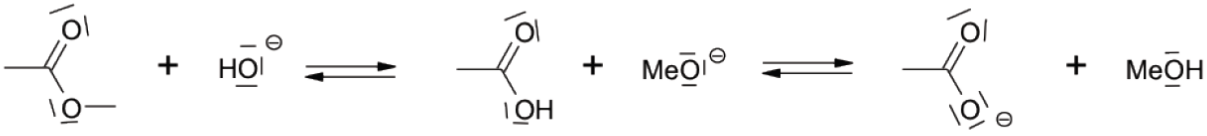


Mécanisme 3



Mécanisme 4

Mécanisme 5



II. Exercices

▪Proposer un mécanisme pour l'hydrolyse d'un nitrile avec uen catalyse acide et une catalyse basique .

Exercice 1 :

Le remdesivir est ce qu'on appelle une prodrogue (de l'anglais *prodrug*, littéralement « pro-médicament »), c'est-à-dire que la substance active réelle (la « drogue ») est générée dans l'organisme à partir du composé parent. Ainsi, dans l'organisme, une cascade enzymatique va aboutir à la formation du triphosphate de nucléoside qui est le métabolite actif. Celui-ci va agir comme un mime du triphosphate d'adénosine (ATP) qui est un des substrats naturels du virus pour construire son ARN. En remplaçant l'ATP, la synthèse de l'ARN viral va être perturbée de diverses manières, ce qui peut conduire *in fine* à la destruction du virus.

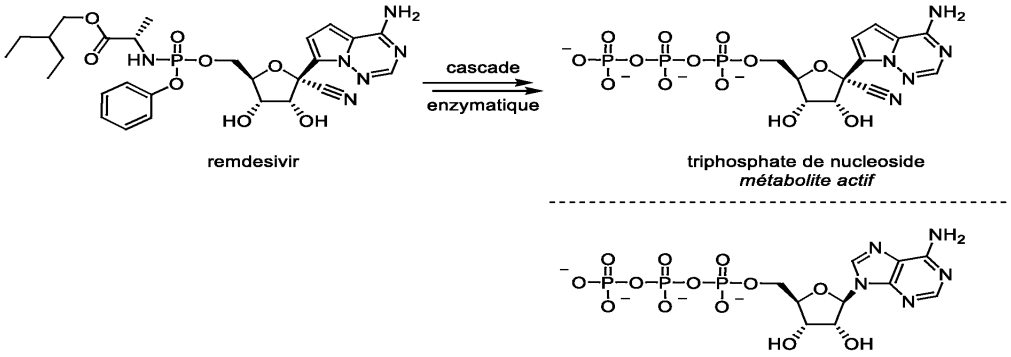
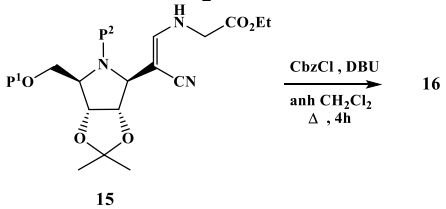


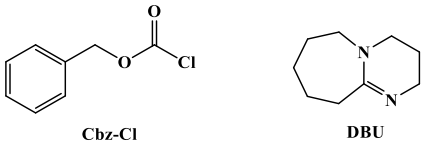
FIGURE 2 – Mode d'action du remdesivir.

La première enzyme de cette cascade est une estérase, une enzyme qui hydrolyse les esters. Identifier la fonction ester dans le remdesivir, et proposer un mécanisme d'hydrolyse chimique de cette fonction en milieu basique. Donner la structure du premier métabolite du remdesivir obtenu après action de l'estérase.

Exercice 2 . Le composé **15 est transformé en composé 16 selon les conditions indiquées ci-dessous :**



Le chloroformiate de benzyle Cbz–Cl a une réactivité analogue au chlorure d'acyle correspondant (figure 16). Le DBU est une base non nucléophile de pK_a voisin de 10.



Structure du chloroformiate de benzyle Cbz-Cl et de la base DBU.

1.Représenter le mécanisme réactionnel correspondant à l'action de CbzCl sur le composé **15** et donner la structure du produit ainsi protégé.

En réalité, la transformation précédente ne s'arrête pas à la seule protection considérée à la question précédente, mais continue par une étape d'isomérisation pour fournir le composé **16** (figure 17).

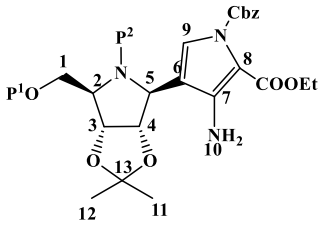


FIGURE 17 – Structure du composé **16.**

42. Montrer que les signatures spectroscopiques du composé **16** fournies dans les tableaux 4 et 5 sont compatibles avec la structure proposée figure 17. *En RMN, se limiter aux 5 signaux – A, B, E, H et I – qui ne sont pas des multiplets. Lorsque nécessaire, utiliser la numérotation des atomes donnée figure 17 pour indiquer les liaisons concernées (IR) ou les protons liés à l'atome numéroté (RMN).*

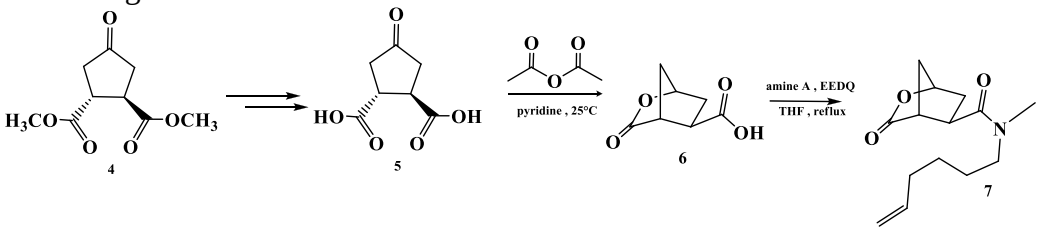
Signal	A	B	C	D	E	F	G	H	I
δ (ppm)	7,00	5,54	4,85	4,26	4,19	3,40	3,04	1,42	1,22
Intégration	1 H	2 H	2 H	2 H	2 H	1 H	1 H	6 H	3 H
Multiplicité	s	s large	m	m	q	m	m	s	t
Constante de couplage	–	–	–	–	7,1 Hz	–	–	–	7,1 Hz

TABLEAU 4 – Spectre RMN du proton simplifié du composé **16** : *les signaux correspondant aux groupes P^1, P^2 et Cbz ont été retirés.* Abréviations : s singulet, t triplet, q quadruplet, m multiplet.

σ (cm^{-1})	3422	3374	3086–2867	1722	1478	1190	1022
Intensité	moyenne	moyenne	moyenne	forte	moyenne	faible	faible

TABLEAU 5 – Spectre infrarouge simplifié du composé **16** : *les signaux correspondant aux groupes P^1, P^2 et Cbz ont été retirés.*

Exercice 3 : 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.

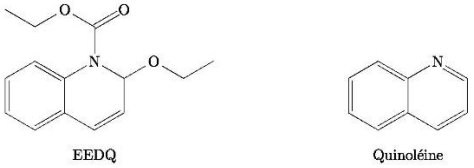


Figure 6

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.