

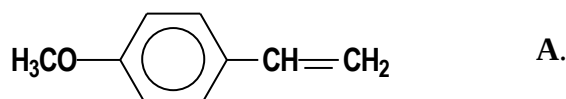
TD 10 – Réactions d'addition sur les hydrocarbures insaturés Oxydo -reduction en chimie organique

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

Q1. Indiquer les méthodes de préparation des composés éthyléniques connues à ce jour .

Q2. L'acide sulfurique H_2SO_4 est un acide fort qui peut jouer le rôle de catalyseur dans certaines réactions organiques .

1) On étudie l'action de l'eau , en présence d'acide fort H_2SO_4 à 20% , sur le para-méthoxystyrène



La réaction d'hydratation de A conduit à l'alcool B . Ecrire la formule de B.

Ecrire le mécanisme de la réaction ainsi que les formes mésomères du carbocation intermédiaire.

Justifier la régiosélectivité de la réaction.

L'alcool B obtenu présente-t-il un carbone asymétrique , une activité optique ? Justifier la réponse.

2) L'étude cinétique de la réaction d'hydratation de A effectuée dans des conditions déterminées montre que l'on a :

$$v = k[\text{paraméthoxystyrène}]$$

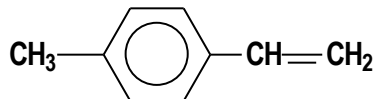
Le temps de demi-réaction est $t_{1/2} = 142$ s

a- Qu'a-t-on le droit de conclure sur l'ordre de la réaction ?

b- Calculer la constante de vitesse k (préciser l'unité)

c- Calculer le temps au bout duquel il reste 1% du réactif de départ.

3) la même réaction est effectuée , dans les mêmes conditions, sur la paraméthylstyrène



La constante de vitesse est environ trente fois plus faible que dans le cas du paraméthoxystyrène. Interprétez qualitativement ce résultat.

Q3. L'hydroboration

1) généralités

a. Cette réaction se déroule en deux étapes. Donnez les deux équations- bilan de l'hydroboration de l'éthène avec utilisation du borane. Précisez la nature des solvants et , dans la deuxième étape , celle des réactifs utilisés.

b. Donnez le (ou les) produits de l'hydroboration du propène , justifiez.

c. Les alkylboranes issus de la première étape peuvent être isolés. Dans le cas d'un alcène encombré on peut facilement s'arrêter au dialkylborane qui peut encore être utilisé comme réactif d'hydroboration.

i. Donnez la formule semi-développée du disiamylborane obtenu par réaction de l'hydruure de bore avec le 2-méthylbut-2-ène.

ii. Quel est l'intérêt de ces dialkylboranes, dans une hydroboration , par rapport au borane ?

2) Induction asymétrique par hydroboration.

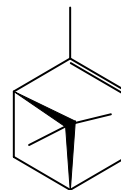
Un des défis de la synthèse organique est la préparation de composés montrant un excès énantiomérique à partir d'un substrat racémique.

a- Définissez les termes énantiomère , racémique, excès énantiomérique

b- pourquoi une hydroboration « normale » donne-t-elle un mélange racémique ? Sans entrer dans les détails d'un mécanisme complet vous pouvez vous appuyer sur l'exemple du 2-méthylbut-2-ène.

c- L' α -pinène, un des principaux composés de l'essence de thérébenthine, possède la formule suivante :

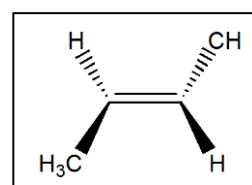
- i. Signalez les carbones asymétriques de l' α -pinène
- ii. Le produit de la réaction de l' α -pinène avec le borane est un des plus efficace réactif d'induction asymétrique. Donnez sa formule semi - développée plane
- iii. Ce dernier réagit avec le 2-méthylbut-1-ène pour donner , après hydroboration , un composé possédant un excès énantiomérique de 21% en stéréoisomère R. Dessinez ce stéréoisomère en projection de Cram.



Q4. L'époxydation asymétrique d'alcools allyliques selon la méthode de Sharpless (Prix Nobel 2001) donne accès à d'innombrables synthons chiraux (produits intermédiaires chiraux) qui sont ensuite utilisés pour construire des molécules complexes ayant des stéréochimies bien définies.

A. Synthèse d'un époxyde à partir d'un alcène

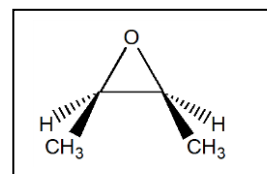
- 1) Proposer une méthode de synthèse d'un époxyde à partir de l'alcène suivant :
- 2) Montrer que l'on obtient en général un mélange de stéréoisomères et préciser la relation de stéréoisomérisie qui les lie.



- 3) On considère l'époxyde suivant :

Par hydrolyse de cet époxyde on obtient un diol : proposer un mécanisme pour cette hydrolyse en milieu basique, en précisant la stéréochimie du produit obtenu .

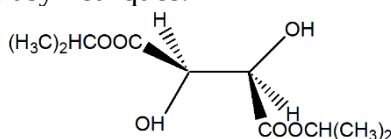
En RMN du proton, combien de signaux obtiendrait-on pour cet époxyde ? Préciser leur multiplicité.



B. Réaction de Sharpless

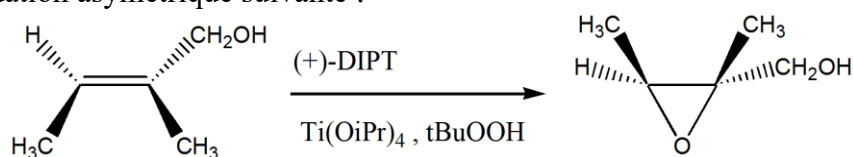
La synthèse stéréosélective des époxydes proposée par Sharpless a été réalisée à partir d'un alcool allylique en présence d'un complexe chiral à base de titane. Ce complexe fait intervenir, selon les cas, le (+)-tartrate de diisopropyle ou le (-)-tartrate de diisopropyle, que l'on notera respectivement (+)-DIPT ou (-)-DIPT. Quelle est la signification de (+) ou (-) ?

La représentation spatiale du (+)-tartrate de diisopropyle est donnée ci-dessous. Préciser le descripteur stéréochimique des atomes de carbone asymétriques.



Le mécanisme de l'époxydation asymétrique de Sharpless est complexe : il fait intervenir une association entre le tartrate, le titane, et la fonction alcool de l'alcool allylique.

On effectue l'époxydation asymétrique suivante :



Le rendement est de 75 % et l'excès énantiomérique de 94 %.

- b) En notant $[E1]$ et $[E2]$ les concentrations respectives en énantiomères $E1$ et $E2$ dans le mélange, on définit l'excès énantiomérique par $ee = 100 \frac{[E1] - [E2]}{[E1] + [E2]}$

Représenter $E1$ et $E2$

Quels sont les pourcentages de composés *E1* et *E2* dans le mélange ?

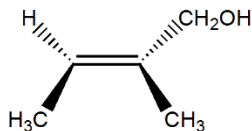
Donner la configuration absolue du (ou des) carbone(s) asymétrique(s) de l'époxyde final en la justifiant.

Quel est l'oxydant de la réaction de Sharpless ? Ecrire l'équation de la réaction.

Que donnerait la réaction en l'absence de catalyseur ? Quel est l'intérêt de l'époxydation de Sharpless ?

C. Préparation du réactif de la réaction de Sharpless

Le réactif de départ de la réaction de Sharpless étant représenté ci-dessous, on se propose de préparer ce réactif à partir du but-2-ène.



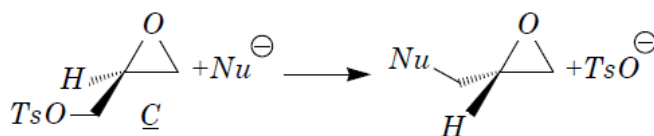
Par bromation du (E) but-2-ène, on obtient stéréosélectivement le 2,3-dibromobutane méso, noté **A**. Le composé **A** est soumis à un équivalent de soude concentrée à chaud. De quelle réaction s'agit-il ? Ecrire le mécanisme et donner la structure du composé **B**.

On fait réagir le composé **B** avec du magnésium dans le THF (tétrahydrofurane). Donner la formule semi-développée du composé **C** obtenu.

On fait ensuite réagir le composé **C** sur le méthanal. Après hydrolyse acide, on obtient le composé recherché. Quel est le type de la réaction effectuée ? Donner un mécanisme réactionnel simplifié pour cette réaction.

II- Exercices

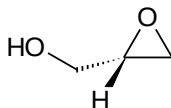
Exercice 1 : Proposer un mécanisme pour la réaction dont l'équation bilan est donnée ci-dessous :



$\text{Nu}^\ominus$ désigne une espèce nucléophile chargée, Ts désigne le groupe tosylé $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$

Exercice 2 :

La synthèse envisagée permet d'obtenir la mésebrine énantiosélectivement à partir de (2*S*)-2,3-époxypropan-1-ol **[1]** :



Le 2,3-époxypropan-1-ol peut être obtenu par époxydation du prop-2-èn-1-ol par $^t\text{BuOOH}$ en présence d'un catalyseur à base de vanadium.

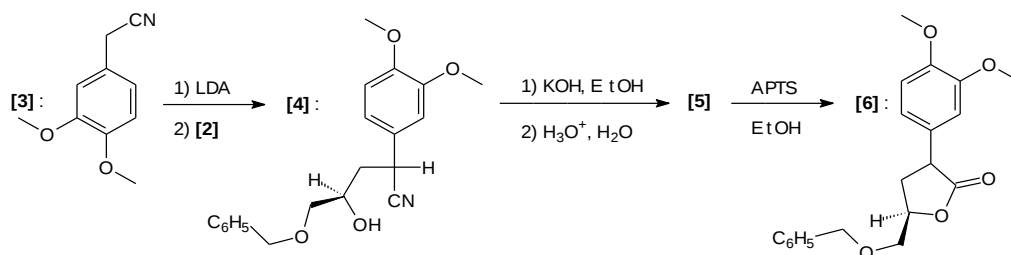
1. Proposer un autre réactif permettant d'obtenir un époxyde à partir d'un dérivé éthylénique.

[1] est mis en présence d'hydrure de sodium (NaH) ; puis l'addition de 1-bromo-1-phényl-méthane fournit un composé **[2]** de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$.

2. Déterminer la structure du composé **[2]**. Indiquer la nature des réactions permettant d'obtenir le composé **[2]** à partir de **[1]**.

Le 2-(3,4-diméthoxyphényl)-acétonitrile **[3]** est traité par le diisopropylamide de lithium (LDA) dans le tétrahydrofurane (THF) à -78°C . L'ajout du composé **[2]** à cette solution conduit, après hydrolyse, au dérivé

[4]. Ce dernier est ensuite chauffé à reflux d'un mélange eau-éthanol en présence de potasse en excès. Après acidification, il se forme le composé [5]. En présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS), [5] est enfin converti en une lactone [6].



3. Proposer un schéma réactionnel expliquant la formation du composé [4].

4. Faire un schéma légendé du dispositif expérimental permettant d'effectuer un chauffage à reflux et préciser l'intérêt de cette technique.

Donner la structure du composé [5].

5. Écrire le mécanisme de formation du composé [6] à partir de [5].

Opposé à LiAlH_4 dans le THF à 0°C pendant 40 minutes, [6] conduit au composé [7].

6. Indiquer la structure du composé [7].

Exercice 3 : Un époxyde peut être qualitativement décrit par les orbitales moléculaires du cycle de l'oxirane $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$. Elles sont générées par le recouvrement des orbitales frontalières de l'alcène participant à l'interaction avec les orbitales atomiques de valence de l'oxygène.

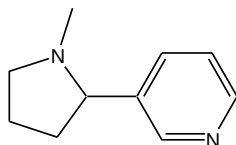
On donne le diagramme des OM du cycle de l'oxyrane.

OM de C_2H_4 participant à l'interaction OA de valence de O	- Justifier que seules deux interactions soient à prendre en compte dans ce diagramme. - Effectuer le remplissage électronique, identifier les orbitales frontalières et les représenter. Préciser pour la HO et la BV sur quel fragment l'OM est la plus développée. - A partir de l'analyse de ces orbitales, indiquer quel site du cycle présentera une réactivité nucléophile et lequel présentera une réactivité électrophile. (Indiquer alors l'angle d'approche optimal vers le cycle).
--	--

Exercice de synthèse

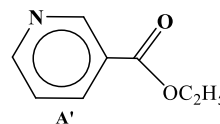
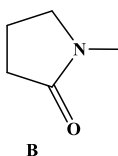
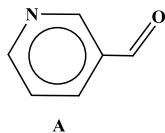
La nicotine est un alcaloïde présent dans les feuilles de tabac (son pourcentage massique peut aller jusqu'à 14 %). Elle peut être extraite de ces feuilles ; elle est alors obtenue énantiomériquement pure sous la forme (-)-(S)-nicotine.

La formule topologique de la nicotine est donnée ci-dessous :



1. Identifier le carbone asymétrique de la nicotine et représenter l'énantiomère de configuration S en perspective de Cram, en justifiant votre schéma.
2. Que signifie le symbole (-) apposé devant le nom de l'énantiomère naturel de la nicotine ?
3. Les valeurs des deux pKa de la nicotine sont 3,1 et 8,0. En déduire le diagramme de prédominance des espèces acide-base de la nicotine (en sachant que les amines aliphatiques sont plus basiques que les pyridines).
4. La nicotine peut facilement passer la membrane cellulaire des poumons quand elle est sous sa forme basique. Calculer le pourcentage de forme basique de la nicotine dans le plasma sanguin dont le pH est égal à 7,4. Que peut-on en conclure ?
5. Certains fabricants ajoutent dans les cigarettes des dérivés ammoniacaux qui, pendant la combustion de la cigarette, libèrent de l'ammoniac. Quelle conséquence cet ajout a-t-il ?

La synthèse de la nicotine peut être réalisée à partir de la 3-formylpyridine **A** et de la N-méthylpyrrolidone **B**.



En présence d'éthanolate de sodium, ces deux composés (**A** et **B**) réagissent mole à mole pour donner, après hydrolyse acide, un composé de formule brute $C_{11}H_{14}N_2O_2$

Donner la formule semi-développée de **C** et proposer un mécanisme réactionnel pour sa formation .

2. Expérimentalement, on peut mélanger **A** avec l'éthanolate de sodium, puis ajouter, goutte à goutte le composé **B** ou mélanger le composé **B** avec l'éthanolate de sodium, puis ajouter goutte à goutte le composé **A**. Quelle méthode est à privilégier pour obtenir le meilleur rendement ?

3. Le composé **C** réagit ensuite avec le dioxyde de manganèse MnO_2 . On obtient le composé **D** de formule brute $C_{11}H_{12}N_2O_2$. La réaction est aisément suivie en spectroscopie infra-rouge.

Comment peut-on qualifier cette réaction ?

Représenter la formule semi-développée du produit **D** obtenu.

Quelle modification observe-t-on sur le spectre infra-rouge quand on passe du composé **C** au composé **D** ?

4. Une autre voie de synthèse de **D** utilise comme réactif la N-méthylpyrrolidone **A'** et le composé **B**. Préciser les conditions et le mécanisme de formation de **D** selon cette voie .

Proposer une séquence réactionnelle pour passer de **A** à **A'** .

5. On réalise l'hydrolyse acide du composé **D** en présence d'acide chlorhydrique concentré et on obtient, après recristallisation, un composé **E** de formule brute $C_{11}H_{16}N_2O_3Cl_2$ (qui est en fait un solide ionique de formule $C_{11}H_{16}N_2O_3^{2+}, 2Cl^-$).

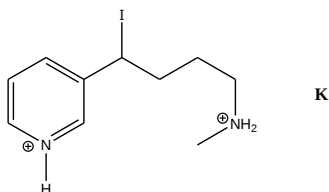
Représenter la formule semi-développée du produit **E** obtenu . Proposer un mécanisme pour cette réaction d'hydrolyse.

La décarboxylation du composé **E** conduit à la formation du composé **F** de formule brute $C_{10}H_{16}N_2OCl_2$.

6. Représenter la formule semi-développée du produit **F** obtenu.

7. On met le composé **F** en milieu basique et on obtient le composé **G** qui est ensuite transformé en composé **H** par action de NaBH_4 .

Le chauffage du composé **H** pendant quelques heures en présence d'acide iodhydrique (H_3O^+ , I^-) donne le composé **K** de formule semi-développée :



Proposer un mécanisme pour cette réaction et justifier le choix de ce mécanisme.

8. Le chauffage du composé **K** en présence de carbonate de sodium conduit finalement à la nicotine de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$.

Proposer un mécanisme pour la réaction qui permet de passer du composé **K** à la nicotine. Justifier le choix de ce mécanisme.

Que peut-on dire de la stéréochimie du (des) produit(s) obtenu(s) par cette synthèse ? Justifier.