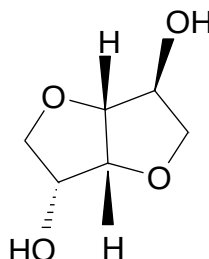
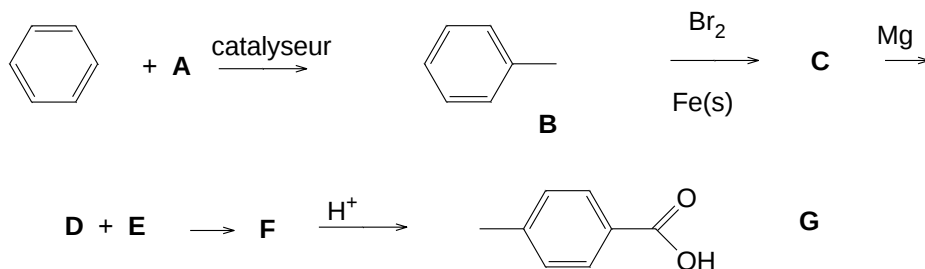


On s'intéresse à l'obtention d'un mono ou d'un diester formés entre l'isosorbide (représenté ci-dessous) et l'acide 4-méthylbenzoïque ou un de ses dérivés. WALTER S. TRAHANOVSKY and YU WANG ont proposé des synthèses permettant d'orienter la réaction préférentiellement vers une mono ou vers une di-estérification (Fuel Chemistry Division Preprints 2002, 47(1), 368). En outre, comme l'isosorbide présente deux groupes hydroxyle non équivalents du point de vue de leur position par rapport aux cycles (l'un est dit endo, l'autre exo), il convient, lors de la préparation d'un monoester, de savoir lequel est obtenu préférentiellement. Les termes endo et exo se réfèrent à l'orientation des substituants par rapport aux cycles, leurs significations précises ne sont absolument pas nécessaires à la résolution de cette partie.



. Synthèse de l'acide 4-méthylbenzoïque et du chlorure de 4-méthylbenzoyle

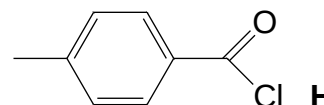
Le schéma réactionnel mis en œuvre est le suivant :



1. Représenter et annoter le montage à réaliser au laboratoire pour synthétiser l'organomagnésien **D** à partir de **C**. Indiquer le solvant à utiliser et justifier ce choix. Préciser les conditions opératoires à mettre en oeuvre, les justifier en écrivant les équations des réactions parasites.

2. Indiquer le réactif minéral **E** à faire réagir avec le composé **D**, pour obtenir, après hydrolyse, l'acide 4-méthylbenzoïque **G**. Donner le mécanisme réactionnel du passage de **D** à **G**.

3. Donner un réactif permettant de transformer **G** en chlorure de benzoyle **H** représenté ci-contre et écrire l'équation de la réaction correspondante.



4. Action du chlorure de 4-méthylbenzoyle

Le protocole opératoire utilisé est le suivant :

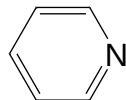
- Dans un ballon de 50 mL, on introduit 0,30 g (2,0mmol) d'isosorbide et 0,5 g de pyridine.
- On chauffe à 90°C, sous agitation, pendant 20min, puis on ajoute 0,67 g (4,0mmol) de chlorure de 4-méthylbenzoyle **H**. On laisse la réaction se dérouler pendant 20heures.
- Le milieu réactionnel est ensuite traité par de l'acide chlorhydrique à 2 mol.L⁻¹ jusqu'à pH = 1.
- Le mélange acidifié est alors extrait par 3 fois 5 mL d'éthanoate d'éthyle.
- Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre.
- Après filtration, le solvant est chassé sous pression réduite.
- On obtient alors m = 657mg d'un solide blanc.
- Les cristaux sont recristallisés dans le toluène. On obtient une masse m_I = 126mg de cristaux **I**, dont la température de fusion est T_{fusI} = 145 -152°C.

- On chasse, sous pression réduite, le toluène du filtrat. Les cristaux obtenus sont alors dissous dans l'éthoxyéthane. Après refroidissement dans la glace, on recueille une masse $m_J = 300\text{mg}$ de cristaux **J**, de température de fusion $T_{\text{fusJ}} = 102-102,5^\circ\text{C}$.

4a. Écrire, en respectant la stéréochimie, la structure du diester et celles des deux monoesters que l'on peut obtenir au cours de cette synthèse.

4b. Proposer un mécanisme réactionnel pour la réaction d'obtention d'un monoester (on pourra utiliser des formules génériques du type R-OH).

Préciser le rôle de la pyridine dont on rappelle la formule ci-contre.



pyridine

4c. Indiquer ce qui se passe lors de l'ajout de l'acide chlorhydrique.

. Donner la composition des phases en présence lors de l'extraction par l'éthanoate d'éthyle. Justifier brièvement.

. Expliquer le rôle du traitement des phases organiques par le sulfate de magnésium anhydre.

. Nommer l'appareil utilisé au laboratoire pour chasser le solvant sous pression réduite. Donner l'intérêt de travailler sous pression réduite.

. De manière générale, donner le rôle d'une recristallisation. Préciser les modalités du choix du solvant de recristallisation.

5. Dans le cas de la synthèse étudiée, le solide brut issu de la synthèse est un mélange de deux composés : **I** est le monoester dit endo et **J** est le diester.

Au vu des résultats de la synthèse et des deux étapes de recristallisation, préciser, dans la mesure du possible, si **I** et **J** sont solubles, peu solubles ou très peu solubles dans les solvants suivants :

- éthanoate d'éthyle ;
- toluène ;
- éthoxyéthane ;

et ceci, à 110°C (température d'ébullition du toluène), à 35°C (température d'ébullition de l'éthoxyéthane) et à 0°C .

On précise que les enthalpies standard des réactions de dissolution des différents cristaux sont positives.

La température d'ébullition de l'éthanoate d'éthyle est de $77,1^\circ\text{C}$.

Présenter les résultats dans un tableau et justifier brièvement en s'appuyant sur les résultats expérimentaux.

. Interpréter la différence entre les températures de fusion du monoester **I** ($T_{\text{fusI}} = 145-152^\circ\text{C}$) et du diester **J** ($T_{\text{fusJ}} = 102-102,5^\circ\text{C}$).

Action de l'acide 4-méthylbenzoïque en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de 4-diméthylaminopyridine

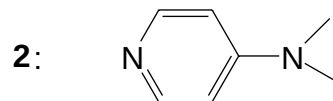
6. Donner les conditions usuelles de la réaction d'estérification entre un acide carboxylique et un alcool (primaire ou secondaire). Donner le mécanisme. Donner les inconvénients de cette réaction quant à l'efficacité de la synthèse.

7. La réaction entre l'isosorbide et l'acide 4-méthylbenzoïque est réalisée dans le dichlorométhane, en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC, noté **1**) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP, noté **2**).

DCC et DMAP activent la fonction acide carboxylique. Dans ces conditions, seul le monoester exo

K est obtenu après 5 heures de réaction.

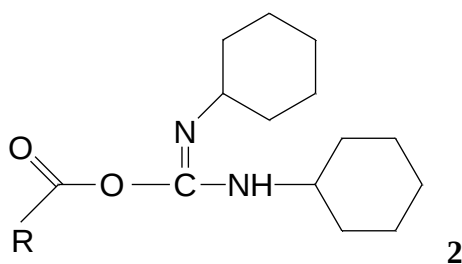
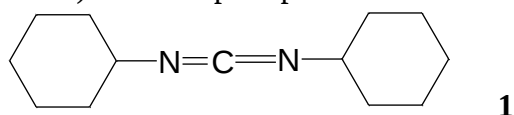
La 4-diméthylaminopyridine **2** est représentée ci-contre :



L'effet catalytique de **2** est lié au caractère nucléophile et basique de l'atome d'azote intracyclique, ce caractère est augmenté par la présence du groupe diméthylamino ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

Écrire une forme mésomère montrant l'augmentation du caractère nucléophile de l'atome d'azote intracyclique de **2**.

8. Le dicyclohexylcarbodiimide **1** représenté ci-après permet la transformation d'un acide carboxylique (R-COOH) en une espèce plus réactive **3**.



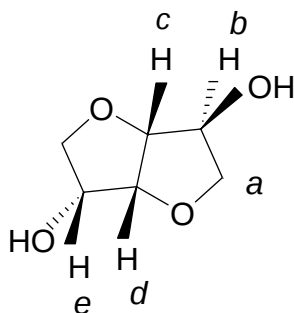
Proposer une explication au fait que, dans ces conditions, seul le groupe hydroxyle exo, que l'on identifiera sur une représentation spatiale de l'isosorbide, réagit. Représenter le monoester exo **K**.

9. RMN du ^1H des esters de l'isosorbide et de l'acide 4-méthylbenzoïque

Les déplacements chimiques des protons des deux monoesters et du diester de l'isosorbide sont les suivants :

proton	monoester exo K	monoester endo I	diester J
Ha exo	4,171	4,016	4,116
Ha endo	4,130	3,982	4,106
Hb	5,465	4,375	5,474
Hc	4,633	4,454	4,667
Hd	4,722	4,983	5,054
He	4,354	5,395	5,412
Hf exo	3,938	3,946	4,038
Hf endo	3,618	3,921	4,022
Haromatique	7,58	7,6	7,61
H _{CH3}	2,417	2,417	2,410
H _{CH3}			2,421

Les protons sont repérés sur la molécule d'isosorbide :



Les signaux correspondant à la résonance du proton du groupe hydroxyle de chaque monoester ne sont pas indiqués.

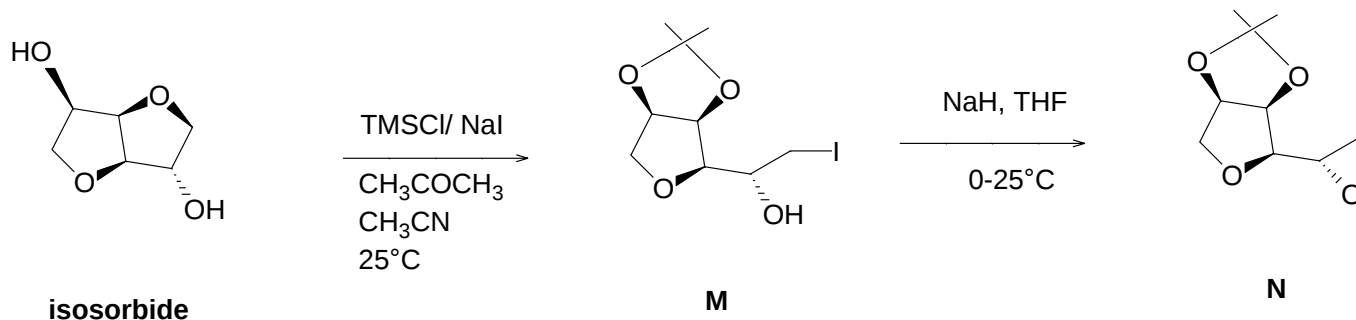
La valeur donnée pour les H portés par le groupe phényle correspond au centre des différents signaux.

Pour le diester, les deux groupes méthyle n'ont pas le même déplacement chimique.

- . Expliquer pourquoi les 2 protons a (l'un est dit endo, l'autre exo) n'ont pas le même déplacement chimique.
- . Donner la multiplicité du signal correspondant à la résonance d'un des protons a. Justifier brièvement.
- . Sur un spectre de RMN du ^1H d'un mélange des monoesters **I** et **K**, expliquer comment on peut obtenir la proportion des deux esters.
- . Retrouver, grâce aux données RMN, le monoester endo **I**, le représenter.

10. Obtention de dérivés du tétrahydrofurane optiquement purs

L'isosorbide est également une voie d'accès à des dérivés du tétrahydrofurane optiquement purs. On discute ici quelques aspects de la synthèse suivante :



TMSCl est le chlorotriméthylsilane.

. Lors de la première étape, un diol, l'isosorbide, est transformé en cétal. Les conditions requises sont particulières car l'isosorbide présente aussi des fonctions étheroxydes.

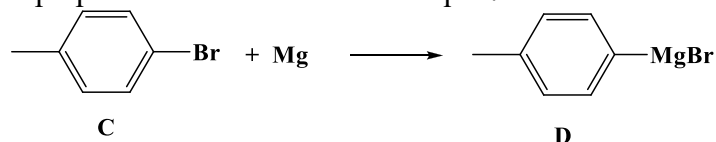
Dans le cas de diols vicinaux ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ par exemple), donner les conditions opératoires à mettre en oeuvre, pour former le cétal issu de la propanone. Proposer un mécanisme réactionnel pour la réaction entre la propanone et l'éthane-1,2-diol.

. Lors de la deuxième étape, de l'hydrure de sodium est ajouté, le solvant est le tétrahydrofurane. Préciser le gaz qui se dégage au cours de la réaction. Proposer un mécanisme réactionnel.

Le dérivé **N** ainsi obtenu est un intermédiaire synthétique permettant d'engendrer d'autres composés chiraux.

Synthèse de l'acide 4-méthylbenzoïque et du chlorure de 4-méthylbenzoyle

1. L'organomagnésien D est préparé selon la méthode classique :



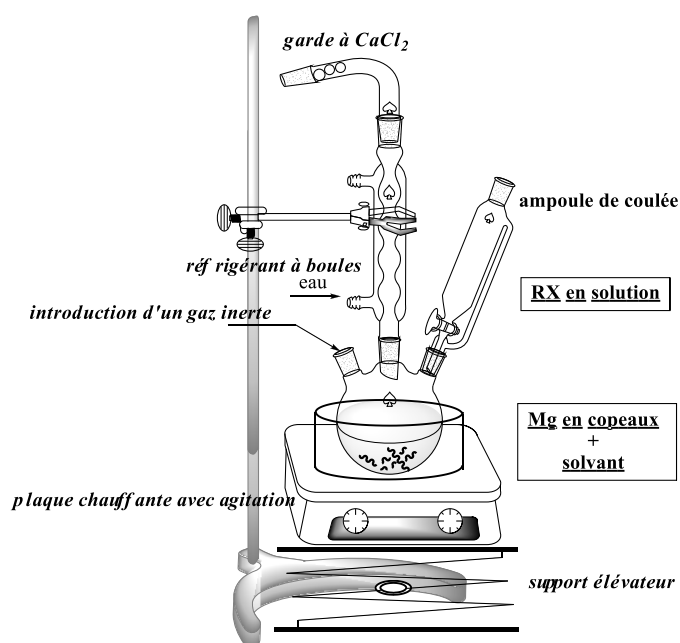
La formule de D se déduit de celle de l'acide G

Solvant : **Et₂O** (éther diéthylique ou éthoxyéthane) ou **THF**

Le choix du solvant est basé sur les propriétés suivantes

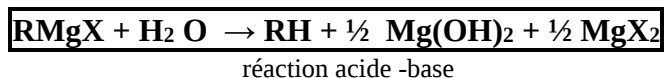
- Le solvant doit être APROTIQUE
- Le solvant doit être une BASE de LEWIS, c'est-à-dire avoir des propriétés complexantes du magnésien
- Le solvant doit être polaire

Schéma du montage + conditions justifiées :

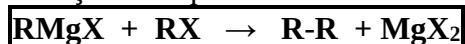


Précautions

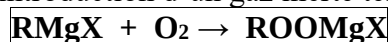
♦ milieu rigoureusement anhydre sinon :



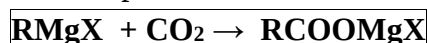
♦ Introduction progressive du dérivé monohalogéné de façon à ce qu'il se trouve en défaut sinon



♦ l'organomagnésien peut être sensible à l'oxydation : il faut éviter la présence de O₂ d'où l'introduction d'un gaz inerte tel que l'argon

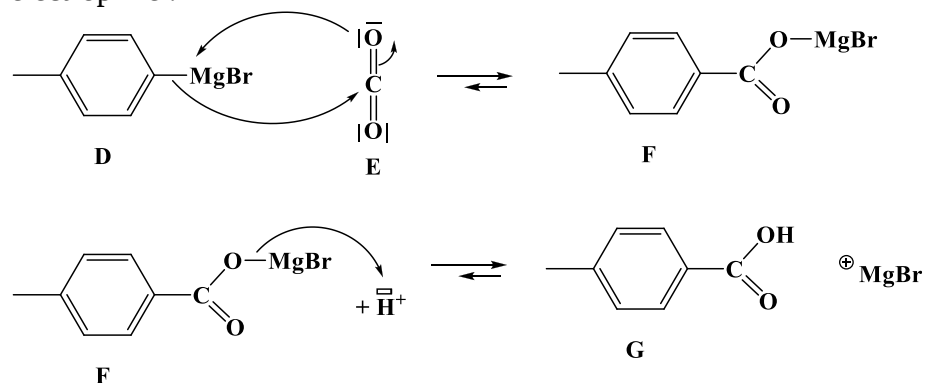


♦ Eviter la présence de CO₂



2. **Réactif : CO₂** utilisé à basse température sous forme solide (« carboglace »).

Mécanisme : addition nucléophile de l'organomagnésien sur CO₂ pour lequel le carbone est un site électrophile.



Remarque : en solution aqueuse acide l'espèce « MgBr^+ » évolue selon



et en milieu très acide $\text{Mg}(\text{OH})_{2(s)} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{Mg}^{2+} + 2\text{H}_2\text{O}$

Au final dans la phase aqueuse acide, on observe essentiellement des ions Mg^{2+}

3. Le passage d'un acide carboxylique à un chlorure d'acide se fait par action du chlorure de thionyle



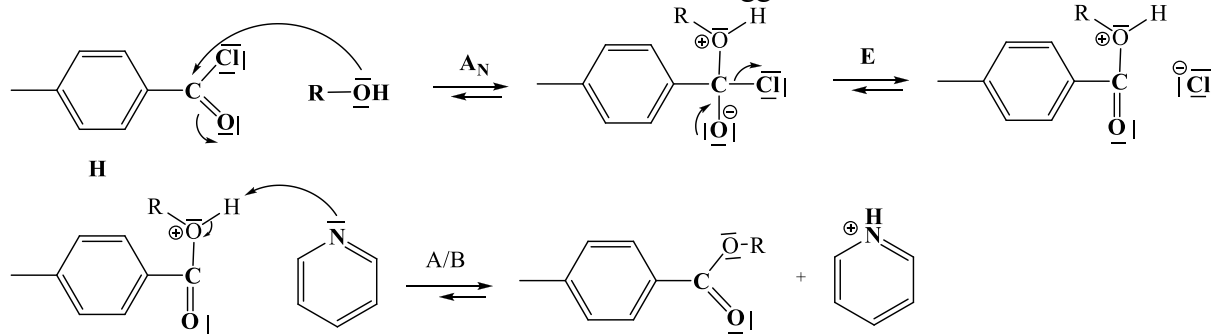
4. Action du chlorure de 4-méthylbenzoyle .

4a. Les formules des esters sont les suivantes :

Diester	Monoesters	

4b. Mécanisme d'estérification classique : chlorure d'acide + alcool en présence d'une base .

En notant l'isosorbide sous la forme ROH – comme le suggère l'énoncé –, on obtient :

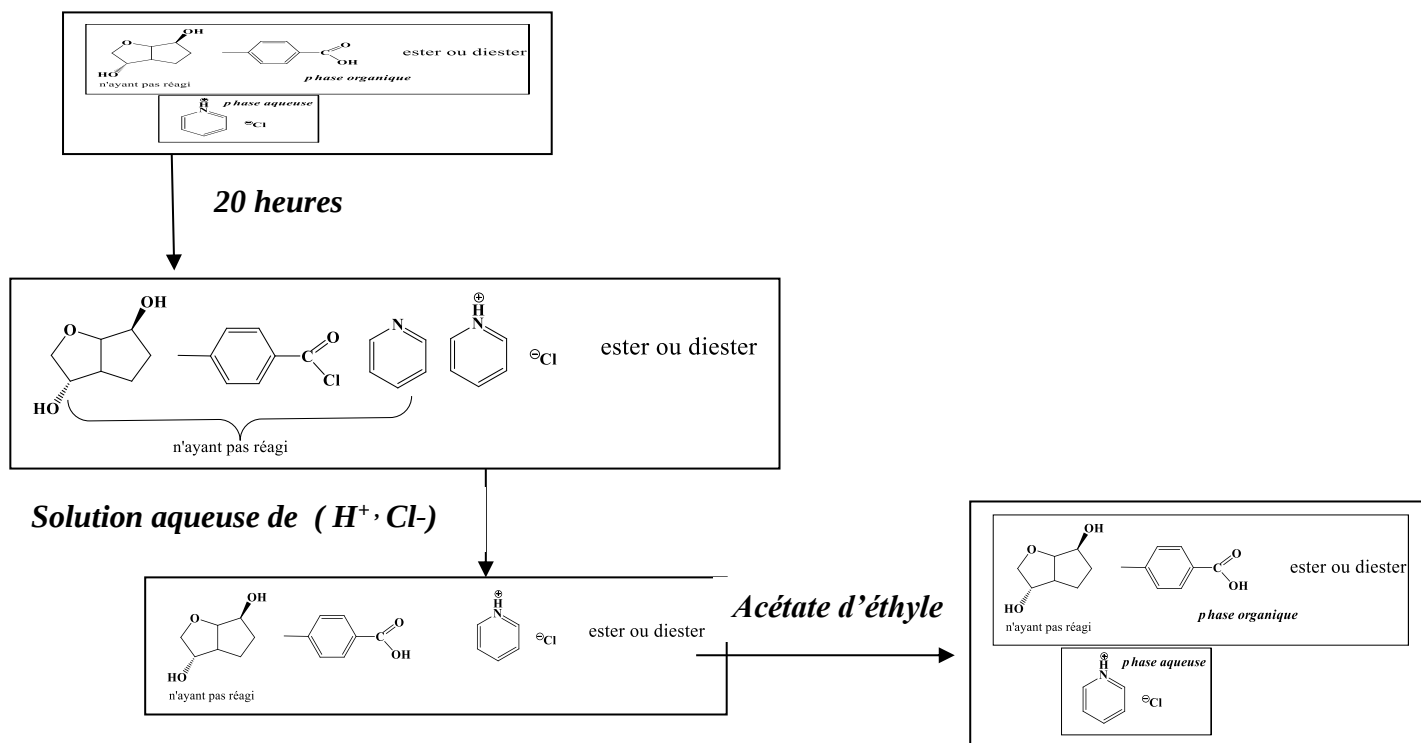


La pyridine en fixant le H^+ empêche la formation de HCl .

4c. L'acidification exhaustive permet de protoner la totalité de la pyridine sous forme d'ion pyridinium très soluble en phase aqueuse et pratiquement pas soluble en phase organique .

Cette étape permet d'éliminer la pyridine de la phase organique .

L'expérience décrite peut être décrite par le schéma suivant :



Lors des différentes opérations, on ne peut pas empêcher que des traces d'eau restent en phase organique : elles ont éliminées par le sulfate de magnésium, c'est l'étape de **séchage**.

Le solvant est éliminé à l'aide d'un **évaporateur rotatif**.

En procédant sous pression réduite, on diminue la température d'ébullition des composés et donc cela permet d'avoir à chauffer moins pour que se produise la vaporisation du solvant.

La recristallisation est la méthode de purification des solides. Elle est basée sur les différences de solubilité à chaud et à froid du composé à purifier et des impuretés.

Un solvant de recristallisation est choisi de façon à ce que

- 1) les impuretés y soient solubles aussi bien à chaud qu'à froid
- 2) le produit à purifier n'y soit soluble qu'à chaud.

5. Solubilité

	Monoester I	Diester
Ethanoate d'éthyle	Soluble à toutes températures	Soluble à toutes températures
Toluène	Soluble à chaud (110°C) Insoluble à froid (0°C)	Soluble à chaud et à froid
Ether		Insoluble à 0°C

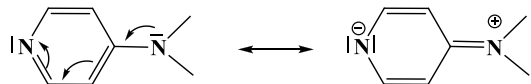
6. Les conditions demandées sont celles d'une estérification de Fischer :

Réaction catalysée par un acide.

Mécanisme : cf cours ; par protonation de l'acide, on augmente son caractère électrophile, ce qui favorise l'étape d'addition nucléophile de l'alcool.

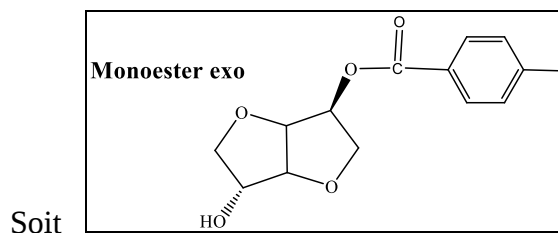
Inconvénient : il s'agit d'une réaction équilibrée.

7. Cf cours



N : site chargé d'où augmentation du pouvoir nucléophile

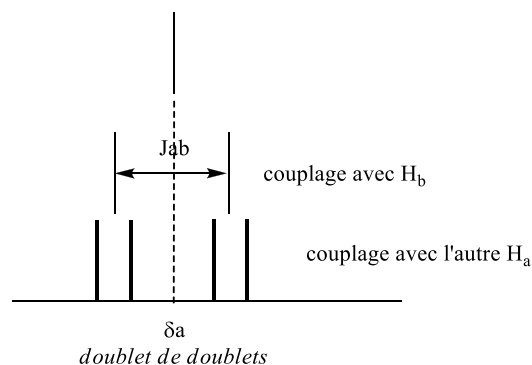
8. L'estér résulte de l'addition nucléophile de l'isosorbide sur la forme activée de l'acide carboxylique (3). Compte tenu de l'encombrement imposé par les deux groupes cyclohexyle ; cette addition utilisera le groupe OH le plus accessible .



Les atomes de carbone situés à la jonction de cycle sont tétraédriques : les deux cycles ne sont pas coplanaires . Le groupe OH situé du même coté des 2 H de jonction est bien le plus accessible : l'approche de l'autre est entravée par le deuxième cycle .

9. Les protons H_a sont **diastéréotopiques** ; la structure rigide imposée par les cycles empêche une libre rotation autour des liaisons du cycle et donc les deux protons ne sont pas interchangeables . Il en résulte qu'ils ne sont pas magnétiquement équivalents (isochrones) et donc qu'ils n'ont pas le même déplacement chimique . (cf rappels de RMN¹H)

Un proton H_a est couplé avec l'autre proton H_a (couplage géminial , caractérisé par une constante de couplage 2J) et avec le proton H_b (couplage vicinal , caractérisé par une constante de couplage 3J). En général les constantes 2J et 3J sont suffisamment différentes pour que le signal soit bien résolu , il s'agit d'un **doublet de doublets** .



La proportion des deux esters ne peut être déterminée qu'à partir de **l'intégration** . Par ailleurs , on utilise des protons dont les déplacements chimiques sont différents pour les deux monoesters : les protons les plus judicieux sont les protons H_b et H_e .

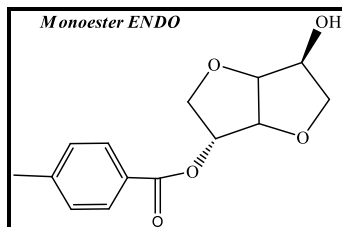
(Le remplacement du groupe HO par un groupe de type OAr a pour effet de déblindé le proton porté par le même atome de carbone) .

Ainsi :

$$\frac{\text{integration du signal à } 5,465\text{ppm}}{\text{integration du signal à } 4,375\text{ppm}} = \frac{\% \text{ ester exo}}{\% \text{ ester endo}} \quad \text{ou} \quad \frac{\text{integration du signal à } 4,354 \text{ ppm}}{\text{integration du signal à } 5,395\text{ppm}} = \frac{\% \text{ ester exo}}{\% \text{ ester endo}}$$

On peut remarquer que le remplacement du groupe HO par un groupe de type OAr a pour effet de déblindé le proton porté par le même atome de carbone.

Pour le monoester ENDO, le proton le plus déblindé des H_e et H_b est le proton H_e : aussi , le groupe ester est porté par le carbone correspondant :



10. Réaction d'acétalisation : catalyse acide .

Mécanisme ...

La réaction acide base entre le composé M et l'hydruure de sodium conduit à du **dihydrogène** .

Mécanisme : réaction acide base (activation nucléophile du groupe OH) et S_N intramoléculaire .

Exemple de synthèse de Williamson

