

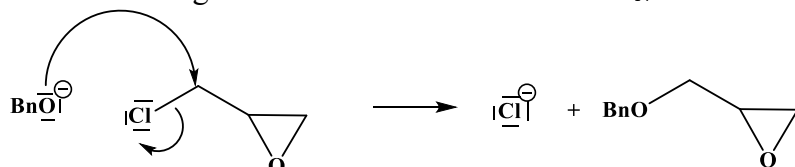
Synthèse d'un dérivé du phénol : l'épidodonéine G2e , 2025

32. Il s'agit d'un exemple de synthèse de Williamson.

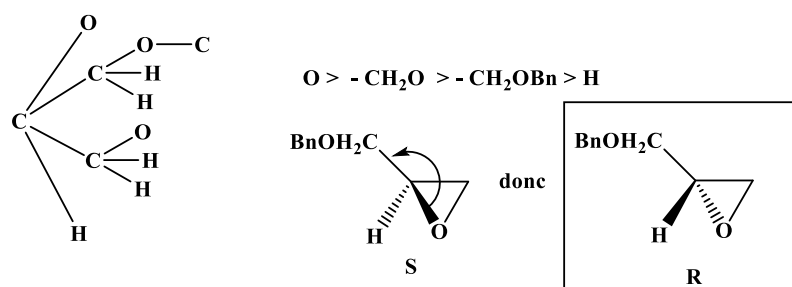
1^{ère} étape : activation nucléophile de l'alcool benzylique par réaction acide-base avec l'hydruure de sodium



2^{ème} étape : Substitution nucléophile . Le dérivé chloré primaire , le bon nucléophile qui vient d'être créé sont autant d'argument en faveur du mécanisme S_N2 :



33. La justification suppose d'établir le classement des substituants selon les règles de Cahn Ingold Prélog et de montrer le sens de rotation .



34. Cf cours PC 1^{ère} et 2^{ème} année pour le montage

Précautions à citer :

Milieu rigoureusement anhydre (verrerie sèche , réactifs et solvant anhydre , garde à CaCl₂)

Milieu inerte : éviter la présence de O₂ et de CO₂ (purge préalable du montage , réaction réalisée sous atmosphère de N₂)

Introduction progressive à l'aide d'une ampoule de coulée d'une solution de RX sur du magnésium en suspension dans le solvant .

Choix du solvant : polaire , aprotique et base de Lewis (exemples usuels : éther ou THF)

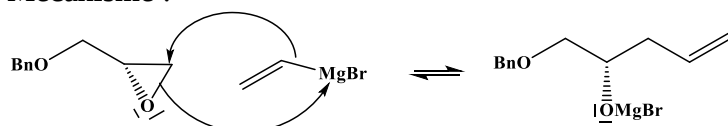
35. L'addition nucléophile de l'organomagnésien doit être suivie d'une hydrolyse acide pour obtenir l'alcool . Cependant ici , la déshydratation de l'alcool formé est d'autant plus envisageable qu'elle conduit à un système conjugué stable : il faut éviter un acide trop fort .

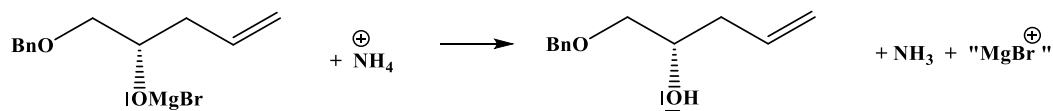
On peut proposer

-une solution de chlorure d'ammonium (NH₄Cl)

- une solution d'acide éthanoïque (CH₃COOH)

Mécanisme :





Le contrôle stérique est à l'origine de la régiosélectivité : l'organomagnésien se fixe préférentiellement sur le C le moins encombré de l'époxyde .

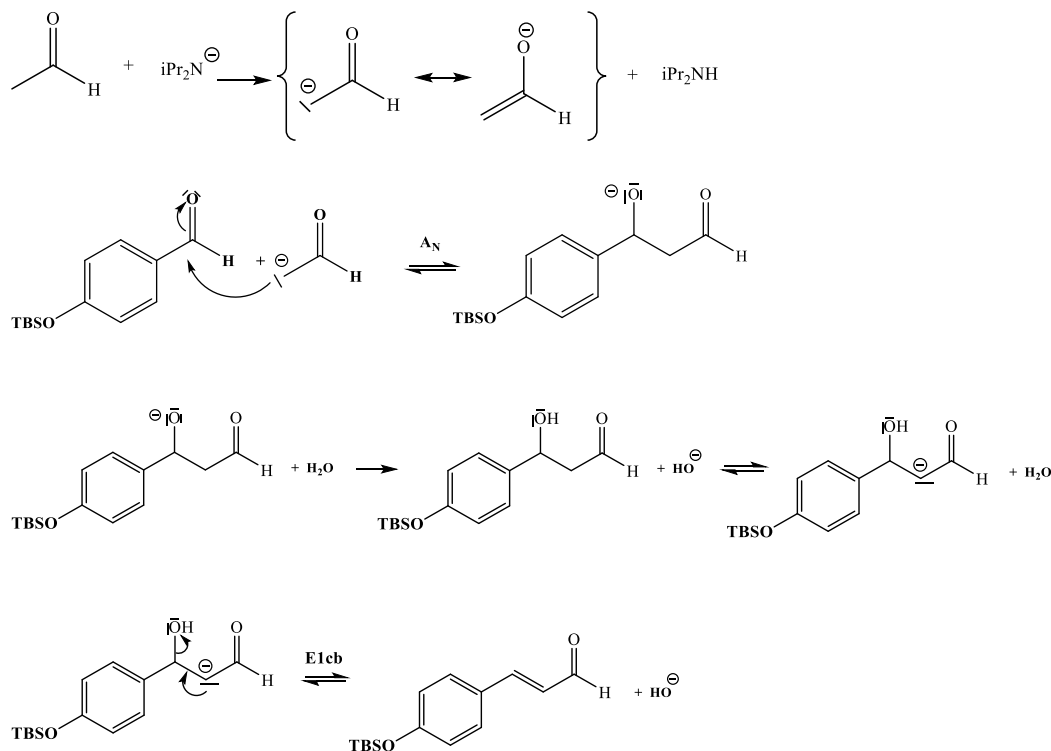
36. L'étape de 3 à 4 qui permet de régénérer une fonction alcool à partir d'un éther benzylique , elle peut être comparée à une étape de déprotection .

(Remarque : une « vraie » étape de déprotection suppose que le groupe HO soit initialement présent dans le composé de départ ...) .

37. Avec les mêmes réserves que précédemment , la première étape peut être considérée comme une étape de protection .

38. Le composé **7** est obtenu par **condensation aldolique** (aldolisation + crotonisation) entre l'aldéhyde 6 non énolisable et l'éthanal énolisable .

Mécanisme :

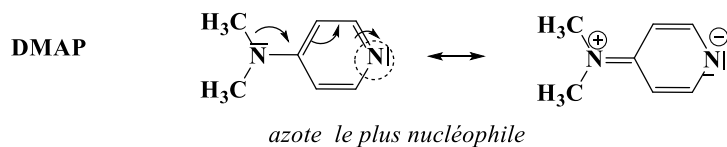


39. Une base plus forte aurait conduit à la formation d'un énolate qui ensuite aurait pu réagir en tant que nucléophile sur BnBr.

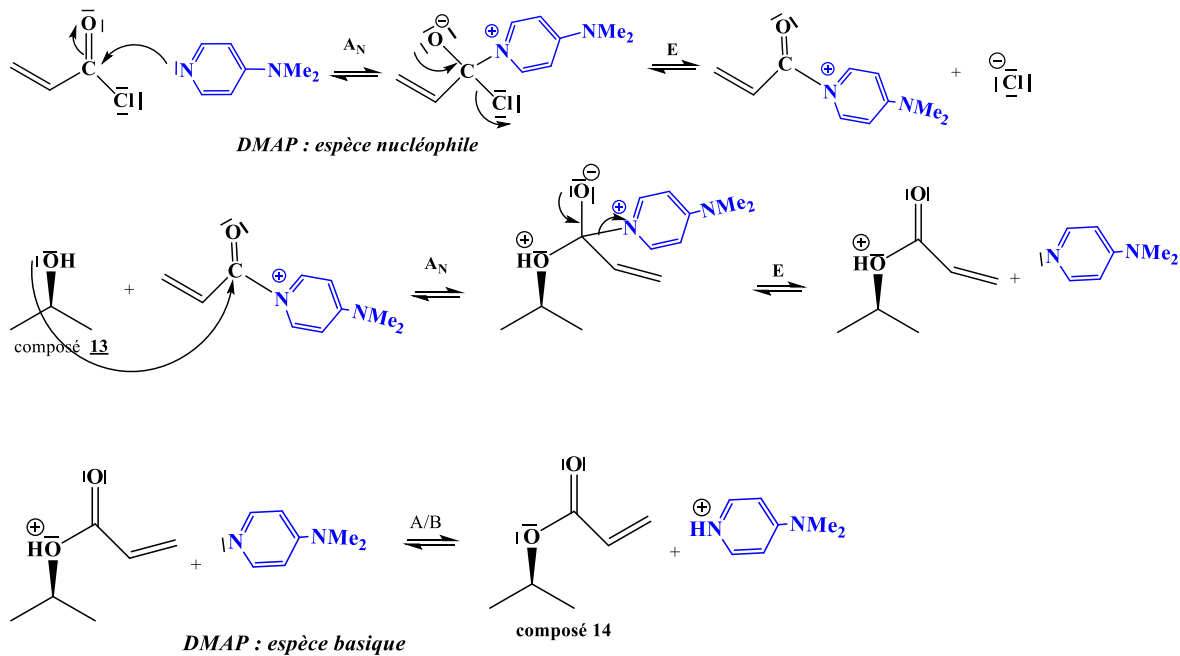
40. L'étape 11 → 12 permet de **protéger** l'alcool secondaire dans le composé 11 .

L'étape 12 → 13 permet de **déprotéger** l'éther silylé et régénérer ainsi l'alcool à partir duquel on souhaite réaliser l'estérification , étape de 13 à 14 .

41. Le mécanisme vraisemblablement attendu ici est le mécanisme d'estérification décrit dans le cours , faisant d'abord intervenir la DMAP comme nucléophile .



Mécanisme



43. Lors de l'étape 5 6 , le phénol a été protégé sous forme d'éther silylé .

Lors de l'étape 8 9 , le phénol a été protégé sous forme d'éther benzylique .

L'avantage de ces deux méthodes de protection c'est que leur déprotection peut être réalisée de manière très sélective , compte tenu des conditions très spécifiques : respectivement action d'un fluorure F^- et action de $TiCl_4$ dans le dichlorométhane.