

Formation de liaison C—C

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

2018-12-12

Question de cours :

Substitution nucléophile intramoléculaire. Vous traiterez une réaction de votre choix.

Exercice 1.A : Synthèses du Jasmonate de méthyle (d'après CCP PC 2014)

Il est recommandé d'utiliser, uniquement pour l'écriture des mécanismes, des représentations simplifiées des molécules ne faisant faire apparaître que le seul groupe caractéristique concerné par la transformation étudiée.

Les jasmonates sont des hormones végétales dont le rôle principal est de réguler la croissance et le développement des plantes. Les jasmonates comprennent l'acide jasmonique et ses esters, tel que le jasmonate de méthyle représenté ci-dessous :

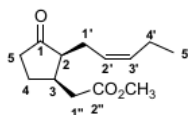


FIGURE 1 – Jasmonate de méthyle

Etude stéréochimique du jasmonate de méthyle

- 1 Déterminer la configuration des atomes de carbone asymétriques, ainsi que celle de la double liaison C=C du jasmonate de méthyle. Justifier votre réponse.
- 2 Combien de stéréoisomères de configuration la jasmonate de méthyle possède-t-il ?

Préparation de la cyclopent-2-èn-1-one Le cyclopent-2-èn-1-one **2** est formée par un chauffage prolongé du composé **1**, de formule brute $C_5H_8O_2$ dans le méthanol en présence de carbonate de sodium Na_2CO_3 .

Le spectre infrarouge de **1** présente, entre autres, une bande large centrée vers 2900 cm^{-1} , une bande vers 2760 cm^{-1} et deux bandes voisines à 1735 et 1725 cm^{-1} . Aucune bande n'est observée au-delà de 3200 cm^{-1} . Le spectre RMN 1H de **1** présente les signaux donnés dans le tableau ci-dessous :

- 3 Déterminer le nombre d'insaturations du composé **1** et représenter les structures topologiques de **1** et **2**.
- 4 Attribuer les bandes IR aux liaisons concernées et l'ensemble des signaux observés en RMN aux différents protons notés H_a-H_d du composé **1**.
- 5 Quelle est la multiplicité pour le signal à 2.9 ppm ?
- 6 Quel est le rôle du carbonate de sodium Na_2CO_3 pour la transformation $1 \longrightarrow 2$? Proposer un mécanisme réactionnel pour cette transformation.

Protons	δ (en ppm)	Multiplicité	J (en Hz)	Intégration
H _a	2.1	<i>s</i>		3H
H _b	2.7	<i>t</i>	7.4	2H
H _c	2.9	à définir		2H
H _d	9.6	<i>t</i>	2.5	1H

FIGURE 2 – Tableau 1

Réaction de la cyclopent-2-èn-1-one avec un diène La cyclopent-2-èn-1-one **2** est mise en solution dans le xylène (diméthylbenzène) en présence de 2-éthoxybuta-1,3-diène **3**. On obtient majoritairement le composé **4**.

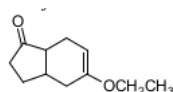


FIGURE 3 – Structure du composé **4**.

Les conditions expérimentales de cette transformation ont été optimisées lors de l'étude d'une réaction modèle entre le prop-2-énal et le diène **3** dont les orbitales π frontières sont précisées en données. On admet que les réactions entre ces différents réactifs ont lieu sous contrôle orbitalaire.

- 7 Nommer la réaction conduisant au composé **4**.
- 8 Identifier les orbitales frontières mises en jeu dans la réaction entre le prop-2-énal et le diène **3**. En déduire la formule topologique du produit obtenu.
- 9 Représenter l'interaction orbitalaire prépondérante entre le prop-2-énal et le diène **3**. En déduire la formule topologique du produit obtenu.
- 10 Représenter, en convention de Cram, le ou les stéréoisomère(s) du composé **4** formé(s) par réaction de la cyclopent-2-èn-1-one **2** avec le diène **3**. La solution obtenue présente-t-elle une activité optique ? Justifier votre réponse.

Exercice 2.A : Synthèses du jasmonate de méthyle (suite)

Une synthèse industrielle du jasmonate de méthyle utilise le chloroprène ou 2-chlorobuta-1,3-diène, dont la réaction avec la cyclopent-2-èn-1-one **2** donne la chloroindénone **5**. Cette dernière est ensuite transformée en deux étapes, décrites ci-après, en ester méthylique **7** :



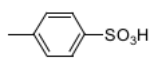
Ouverture du cycle insaturé de la chloroindénone La chloroindénone **5** est traitée à basse température par l'ozone dans l'éthanotate d'éthyle. L'ajout d'un large excès de diméthylsulfure $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ conduit au composé **6** de formule brute $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_3$. Ce dernier, mis en solution dans le méthanol en présence de pyridine $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, est transformé en ester méthylique **7**.

- 1 Représenter la formule topologique plane du composé **6**.
- 2 Proposer un mécanisme pour la réaction de transformation de **6** en **7**.

Obtention du jasmonate de méthyle Le jasmonate de méthyle est préparé à partir de l'ester méthylique **7** selon une réaction réalisée à partir du réactif **8**. Ce dernier est formé en deux étapes :

- 1^{re} étape : le 1-bromopropane soumis à un excès de triphénylphosphine PPh_3 conduit à la formation d'un solide ionique **9** ;
- 2^{me} étape : le solide ionique **9**, mis en solution dans un solvant approprié, est traité par du butyllithium pour obtenir le réactif **8**.
- 3 Représenter la formule topologique du sel **9**. Préciser le mécanisme mis en jeu pour sa formation.
- 4 Quel solvant, du méthanol ou du toluène, utiliser pour former le réactif **8** dans la seconde étape ?
- 5 Nommer la réaction permettant de préparer le jasmonate de méthyle à partir de l'ester méthylique **7** et de **8**. Représenter la formule topologique du réactif **8**.

Une deuxième synthèse avec cyclisation intermédiaire Une autre voie de synthèse, également à partir de la cyclopent-2-èn-1-one **2**, consiste à transformer cette dernière en un composé **10** à l'aide d'éthane-1,2-diol en présence d'acide para-toluènesulfonique (ou APTS) représenté ci-après :

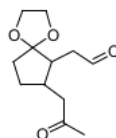


- 1 Représenter la formule topologique du composé **10**. Nommer la fonction formée.
- 2 Quel est l'intérêt d'utiliser l'acide para-toluènesulfonique dans la transformation de **2** en **10** ? Proposer un mécanisme pour la formation de **10**.

Le composé **10**, traité par le 2-méthylbuta-1,3,diène, conduit principalement au composé **11**.

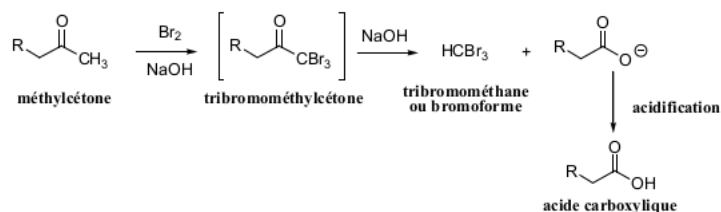
- 3 En admettant que la réaction de formation du composé **11** suit le même type de régiosélectivité que celle observée pour la formation du composé **4** écrire la formule topologique plane de **11**.

L'action sur **11** de tétraoxyde d'osmium OsO_4 conduit au composé **12**. Ce dernier est transformé par un réactif adéquat en composé **13** :



- 4 Représenter la formule topologique plane du composé **12**. Proposer un réactif adéquat pour transformer **12** en **13**.

La suite de la synthèse met en jeu une réaction dite « haloforme ». Celle-ci consiste à transformer une méthylcétone en acide carboxylique par action du dibrome en milieu basique, suivie d'une acidification. Il se forme au cours de cette transformation une triméthylcétone, non isolée, qui se transforme *in situ* en tribromométhane ou bromoforme en ion carboxylate :



- 5 Proposer, par analogie avec l'action d'un nucléophile sur un dérivé d'acide carboxylique, un mécanisme pour la transformation de la tribromométhylcétone en ion carboxylate.
- 6 Proposer, en précisant les réactifs utilisés, une suite de réactions pour transformer le composé **13**, représenté à la question Q.4, en jasmonate de méthyle.

Données spectrales :

Données RMN ^1H : gamme de déplacements chimiques δ en ppm :


Proton H	-CH-C-	-CH-C=C-	-CH-C=O	-CH-OR	-CH=C-	-CH=O
δ (ppm)	0,9 - 1,3	1,6 - 2,5	2,0 - 3,0	3,3 - 3,7	4,5 - 6,0	9,5 - 10,0

Données INFRAROUGE : nombres d'onde σ (en cm^{-1}) de vibration de quelques liaisons

liaison	OH	CH	$\text{CH}_{\text{aldéhyde}}$	C=C	C=O
σ (cm^{-1})	3 300 – 3 600	2 910 – 2 970	2 750 – 2 900	1 580 – 1 620	1 710 – 1 750


Orbitales moléculaires π frontières du 2-éthoxybuta-1,3-diène et du prop-2-ène :

2-éthoxybuta-1,3-diène



Energie	$\alpha + 0,59\beta$	$\alpha - 0,63\beta$
C(1)	0,64	0,58
C(2)	0,37	- 0,37
C(3)	- 0,34	- 0,39
C(4)	- 0,57	0,61

prop-2-ène



Energie	$\alpha + \beta$	$\alpha - 0,35\beta$
O(1)	0,58	0,43
C(2)	0	- 0,58
C(3)	- 0,58	- 0,23
C(4)	- 0,58	0,66

Formation de liaison C—C

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

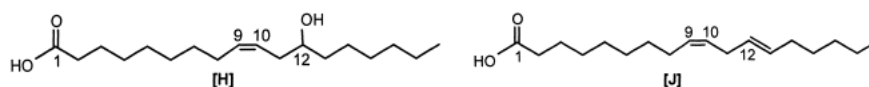
2018-12-12

Question de cours :

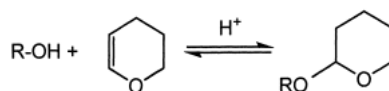
Réaction de Diels-Alder.

Exercice 1.B : Synthèse des acides ricinoléique et ruménique (inspiré de E3A PC 2010)

L'acide ricinoléique [H] a un effet purgatif ; l'acide ruménique [J], présent dans la matière grasse laitière, a un effet anticarcinogénique (qui s'oppose à la formation de certains cancers). Ces deux acides gras insaturés ont été synthétisés afin de pouvoir étudier leurs effets.



I. Synthèse de l'acide ricinoléique L'une des synthèses envisageables pour cet acide met en jeu un groupe protecteur de fonction alcool stable en milieu basique ; la réaction de protection s'écrit :



1 Proposer un mécanisme en catalyse acide pour cette réaction.

- 4 Que signifie « extraire la phase organique » ? Décrire l'opération en précisant la verrerie utilisée. Pourquoi opère-t-on trois extractions successives avec 60 mL de solvant plutôt qu'une seule avec 180 mL ?
- 5 Quel est l'intérêt d'utiliser un évaporateur rotatif par rapport à une distillation sous pression atmosphérique ?
- 6 Calculer le rendement de cette première réaction.
- 7 Par chauffage à 80 °C en présence de tertibutanolate de potassium puis extraction, est obtenu un mélange de composés, dont l'acide ruménique [**J**]. Quel est le nom de la réaction ? Quel est le produit majoritaire obtenu ?
- 8 À partir de [**H**], quelles autres conditions réactionnelles aurait-on pu utiliser pour former la double liaison C=C ?

Formation de liaison C—C

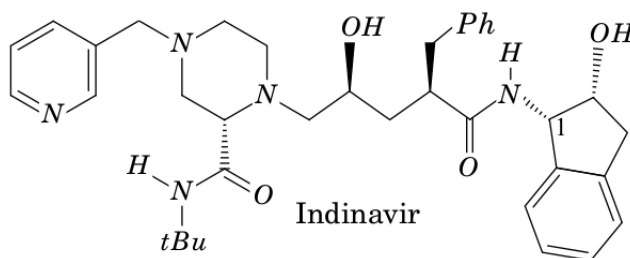
Jean-François Olivieri (jfolivie@clipper.ens.fr)

2018-12-12

Question de cours :

Réactivité des énolates

Exercice 1.C : Synthèse de l'indinavir (inspiré de Centrale-Supélec 2009)



L'indinavir, dont le nom commercial est Crixivan, est un médicament anti VIH . C'est un composé qui doit être synthétisé en grande quantité (le traitement d'un patient nécessitant quasiment un kilogramme par an) tout en contrôlant parfaitement la stéréochimie de chacun des centres asymétriques.

Remarques :

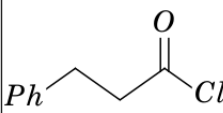
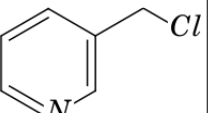
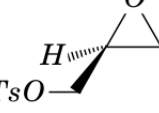
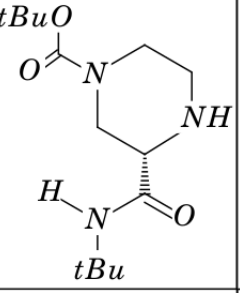
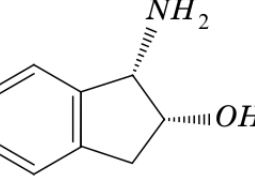
- les différentes parties du problème sont indépendantes ;
- lors de l'écriture de mécanismes, il n'est pas nécessaire d'écrire les molécules dans leur intégralité ; seul le fragment utile pour expliquer la réaction sera représenté. Lorsqu'on vous demande d'identifier une structure, il faudra par contre la dessiner complètement ;
- toute réponse doit être justifiée, sans donner nécessairement lieu à de longs développements.

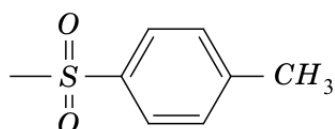
0.1 Stéréochimie de l'indinavir

- 1 Combien ce composé compte-t-il d'atomes de carbone asymétriques et de stéréoisomères de configuration ?
- 2 Quelle est la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique numéroté 1 sur la figure ci-dessus ?

Nous allons dans premier temps nous intéresser à l'élaboration des 5 synthons **A**, **B**, **C**, **D**, **E** ci-dessus dont trois devront être préparés sous forme d'énantiomères purs.

Les groupements Ph , ^tBu et TsO représentent respectivement les groupements phényle, tertibutyle : $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ et paratoluènesulfonyle :

				
<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>



0.2 Synthèse du synthon A

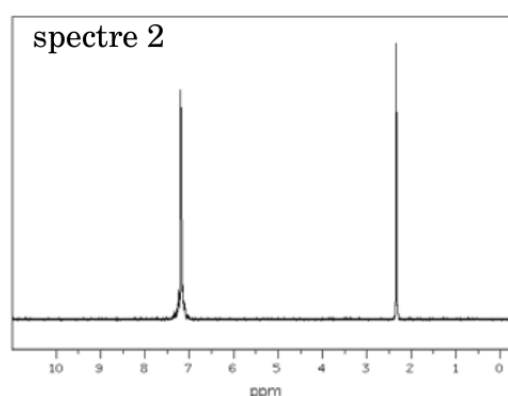
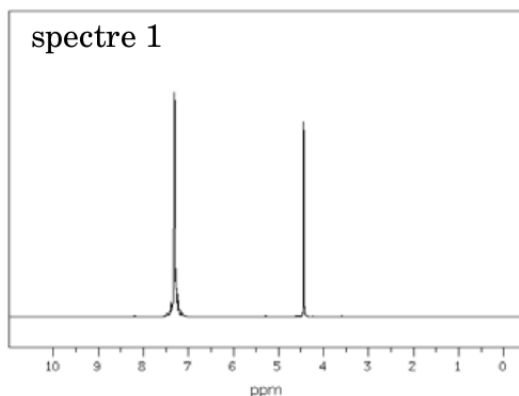
- 1 Rappeler les réactifs et les conditions opératoires permettant de passer du benzène au toluène $\text{Ph}-\text{CH}_3$. Préciser le mécanisme de la réaction.

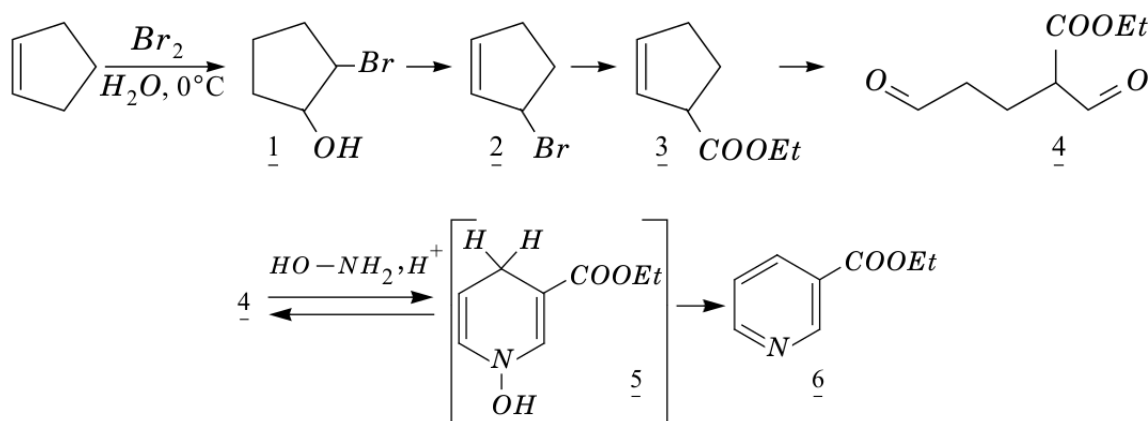
L'action du dibrome en présence de lumière sur le toluène conduit à la substitution d'un des atomes d'hydrogène du groupement méthyle par un atome de brome.

- 2 Un des spectres RMN ci-dessus correspond au toluène, l'autre à $\text{Ph}-\text{CH}_2\text{Br}$. Attribuer le spectre en justifiant votre réponse.
- 3 Qu'aurait donné l'action du dibrome sur le toluène en présence de chlorure d'aluminium ?
- 4 Comment peut-on passer de $\text{Ph}-\text{CH}_2\text{Br}$ au composé **A** ? On pourra utiliser n'importe quel réactif organique, minéral ou solvant.

0.3 Synthèse du synthon B

- 1 La pyridine est-elle un composé aromatique ? Combien l'atome d'azote apporte-t-il d'électrons au système π ? Les réactions de substitution électrophile étant difficiles sur la pyridine, il est souvent plus facile de synthétiser directement la pyridine substituée.
- 2
 - a La réaction du dibrome sur le cyclopentène dans l'eau conduit au bromoalcool **1**. Proposer un mécanisme pour cette réaction et préciser la stéréochimie du produit obtenu. Le produit obtenu est-il optiquement actif ?
 - b Préciser les conditions expérimentales permettant de passer de **1** à **2**.
 - c Proposer une synthèse de **3** à partir de **2** et de n'importe quel réactif organique ou minéral.
 - d Comment effectuer la transformation de **3** en **4**.
- 3 L'action de l'hydroxylamine NH_2OH sur **4** en milieu acide conduit, dans un premier temps à l'intermédiaire **5** qui se déshydrate ensuite en **6**. Proposer un mécanisme pour

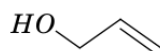




ces transformations. Quelle est la force motrice de la transformation $5 \longrightarrow 6$? II.C.4)
Comment passer de **6** au composé **B**? On précisera réactif organique, minéral et solvant si nécessaire.

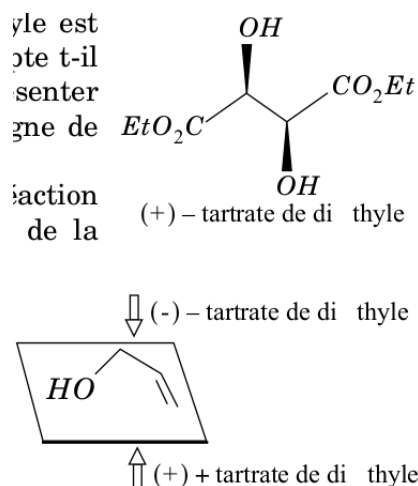
0.4 Synthèse du synthon C

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.

- 1 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 (+) - tartrate de diéthyle d'époxydation de Sharpless peut se modéliser de la façon suivante. En plaçant l'alcool allylique dans un plan (-) - tartrate de diéthyle 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.

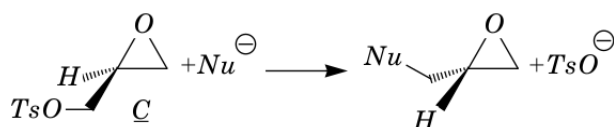
- 2 a À l'aide de ce résultat, préciser si l'on doit, pour cette réaction d'époxydation, utiliser du (+) ou du (-)-tartrate de diéthyle (aucun mécanisme n'est demandé).

- b En notant $[R]$ et $[S]$ les concentrations respectives en énantiomères R et S dans le mélange, on définit l'excès énantiomérique par :

$$ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \quad (1)$$

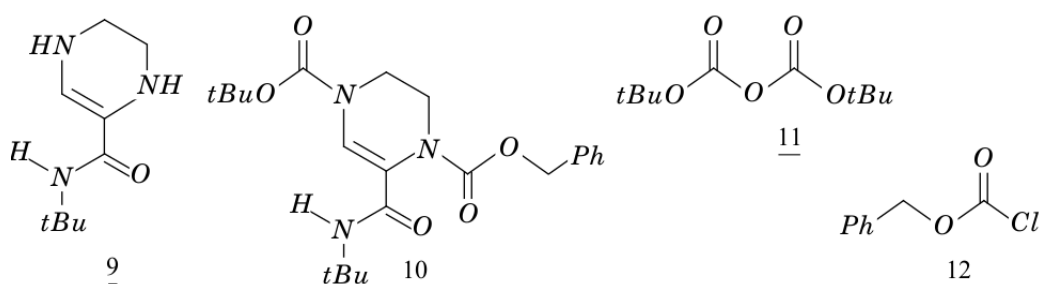
Dans cette synthèse, l'excès énantiomérique atteint 94 %. Quels sont les pourcentages de composés R et S dans le mélange ?

- c Combien le spectre RMN de **8** fait-il apparaître de groupes de protons magnétiquement équivalents ?
- 3 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).
- 4 Considérons la réaction d'un nucléophile Nu^- sur **C** correspondant à la transformation suivante :



Proposer un mécanisme pour cette réaction.

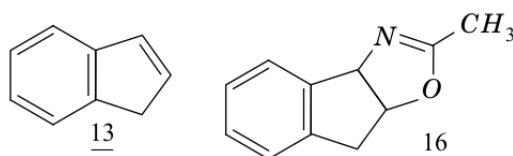
0.5 Synthèse du synthon D



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

- 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** ?
- 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 ?

0.6 Synthèse du synthon E

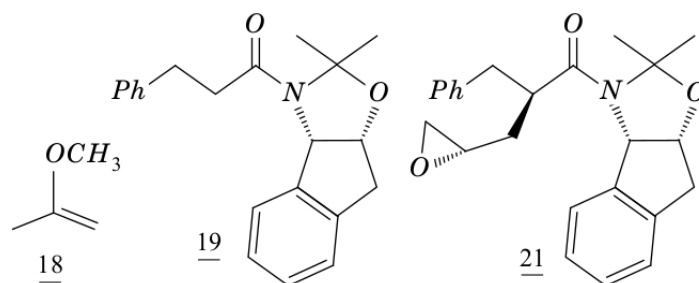


L'indène **13** est le composé de départ pour cette synthèse.

- L'indène est-il un composé aromatique ?
- Comment passer de **13** à l'époxyde correspondant **14** ? Le mélange obtenu est-il optiquement actif ?

- 3 Le traitement de **14** par l'acétonitrile $\text{CH}_3\text{—CN}$ en milieu acide conduit à **16**.
- Donner la structure de l'intermédiaire réactionnel **15** majoritairement obtenu lors de l'ouverture de l'époxyde **14** en milieu acide.
 - Proposer alors un mécanisme pour la transformation $15 \longrightarrow 16$ (sans se soucier de la stéréochimie de la réaction).
- L'hydrolyse de **16** donne **E** sous forme de mélange racémique. L'utilisation d'acide tartrique $\text{HOOC—CHOH—CHOH—COOH}$ permet alors la résolution du mélange racémique précédent.
- 4
- Proposer une méthode de séparation d'un mélange d'énantiomères ?
 - A-t-on intérêt ici à utiliser le dérivé méso ($2R - 3S$) de l'acide tartrique ou un des énantiomères purs ($2R - 3R$ ou $2S - 3S$) ?
 - Quelle est la réaction mise en jeu, ici lors de l'action de l'acide tartrique sur **E** à température ambiante ?

0.7 Synthèse de l'indinavir



- On souhaite réaliser l'acylation de la fonction amine de **E** à l'aide du réactif **A**. Il n'est pas nécessaire ici de protéger la fonction alcool ; expliquer pourquoi. Donner la structure du composé **17** alors obtenu.
- On traite **17** à l'aide de l'éther dénot **18** en milieu acide. Expliquer l'obtention de **19**.
- Le passage de **19** à **21** est effectué grâce à l'action d'une base dans un premier temps. L'intermédiaire **20** obtenu est, dans un second temps, opposé à **C** (mécanisme similaire à celui évoqué au 0.5). On obtient un mélange de diastéréoisomères **21** et **21'** dans un rapport 96 : 4 le composé majoritaire étant **21**.
 - Quelle base peut-on utiliser ? Doit-on l'introduire, a priori, en quantité stœchiométrique ou catalytique ? Quelle est la structure de l'intermédiaire **20** ?
 - Justifier la stéréochimie des carbones asymétriques de **21**. Quelle est la structure du composé **21'** ?
- 21** est ensuite opposé au composé **D**. On obtient le composé **22**. Donner sa structure ainsi que le mécanisme de sa formation.
- L'action d'acide chlorhydrique à 6 mol L^{-1} permet de libérer les différents groupements protecteurs de **22**. On obtient ainsi le composé **23** qu'il reste alors à faire réagir sur **B** pour obtenir l'indinavir. Quelle est la structure de **23** ? Nommer le mécanisme qui permet de passer de **23** à l'indinavir.