

/ 22,0
+ 0,5

Licence Sciences de la Vie et de la Terre – L2
Chimie des Polyfonctionnels

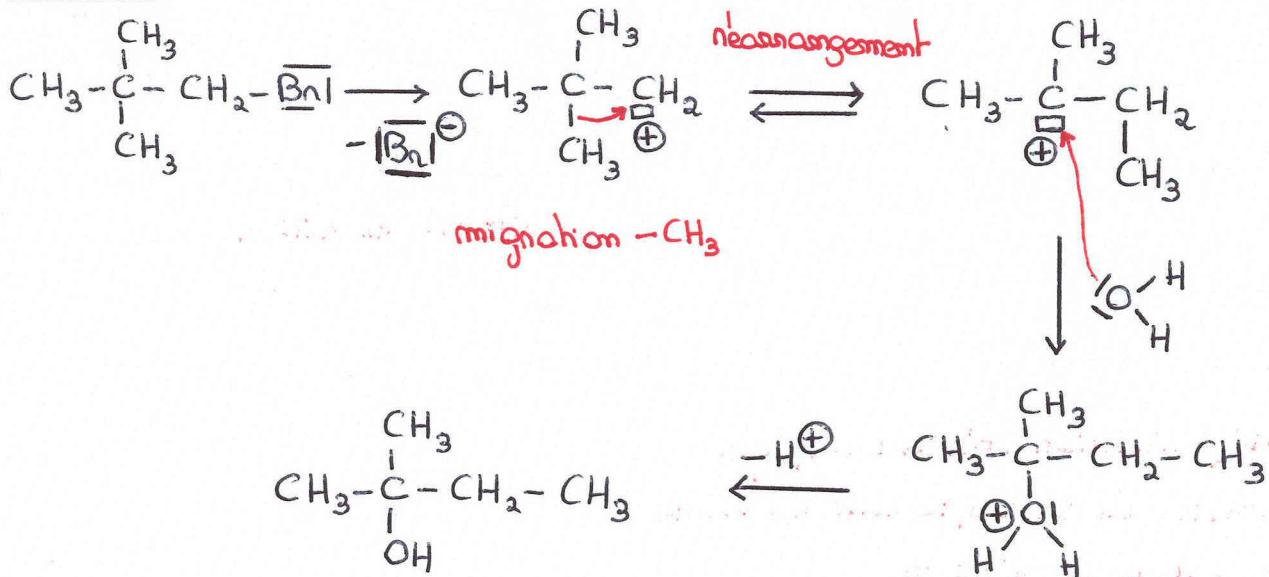
CC – durée : 1h – Lundi 4 mai 2009

NOM Prénom :

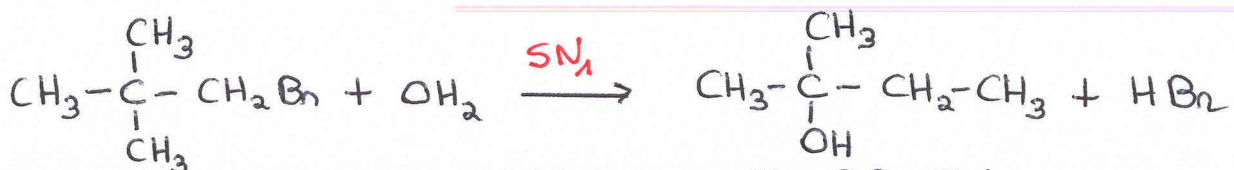
+ 0,5 si H₂O
(3) **Exercice 1**

0,5 pour SN (m si SN₂ écrit)

Mécanisme



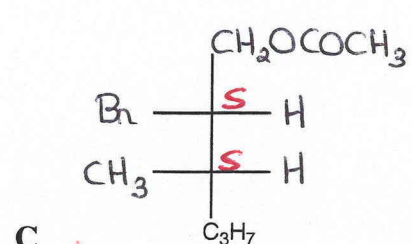
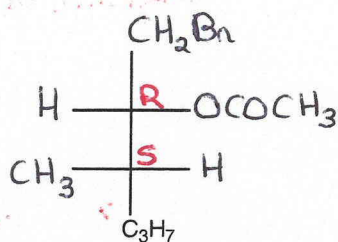
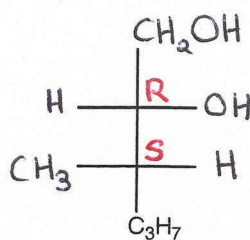
Equation bilan



De quel type de réaction s'agit-il ? substitution nucléophile SN₁

Exercice 2

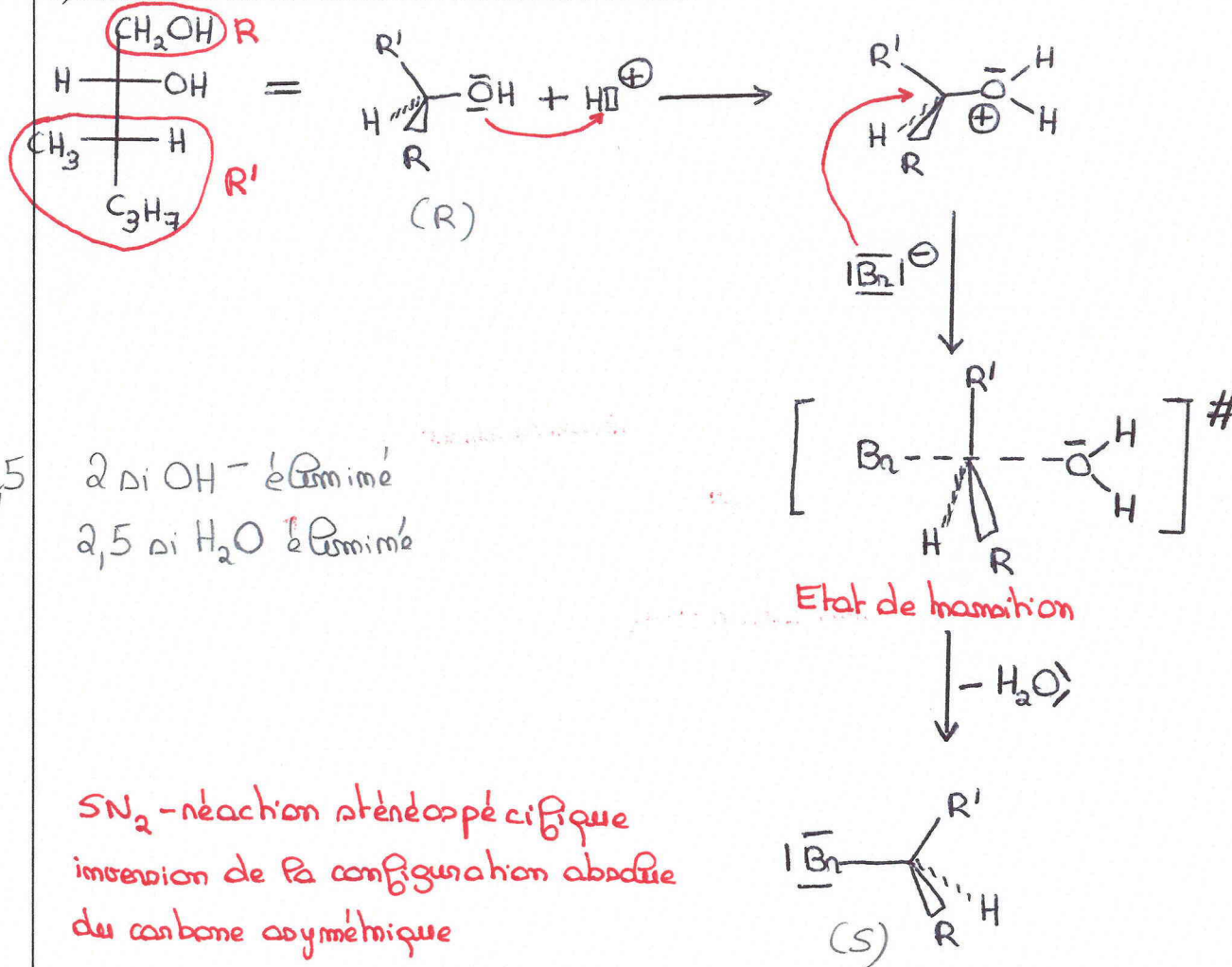
(5) a)



b) Nom des réactions mises en jeu lors de la transformation de A en C :

- 0,5
0,5
- pour l'alcool primaire : estérification ($\text{RCH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{COOH} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{R} + \text{H}_2\text{O}$)
 - pour l'alcool secondaire : substitution nucléophile (SN₂)

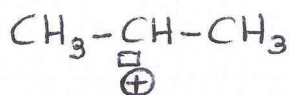
c) Mécanisme sur la fonction alcool **secondaire** de A



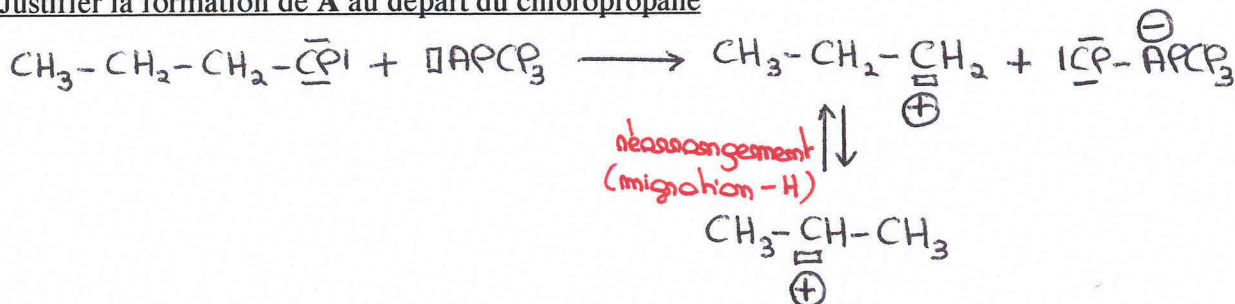
4,5

Exercice 3

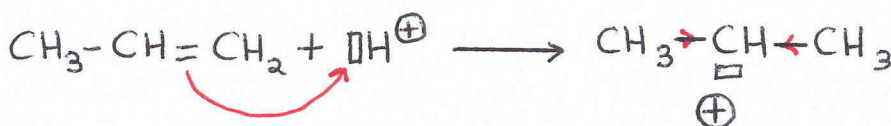
a) Intermédiaire commun A



Justifier la formation de A au départ du chloropropane

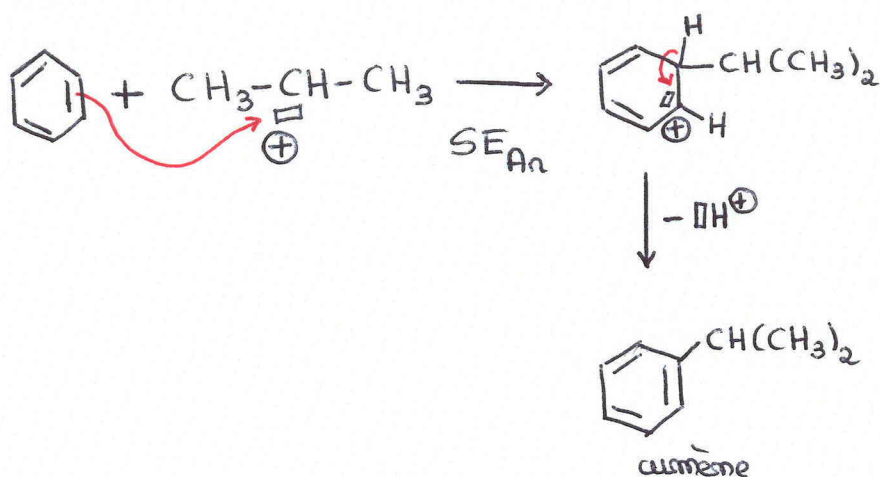


Justifier la formation de A au départ du propène

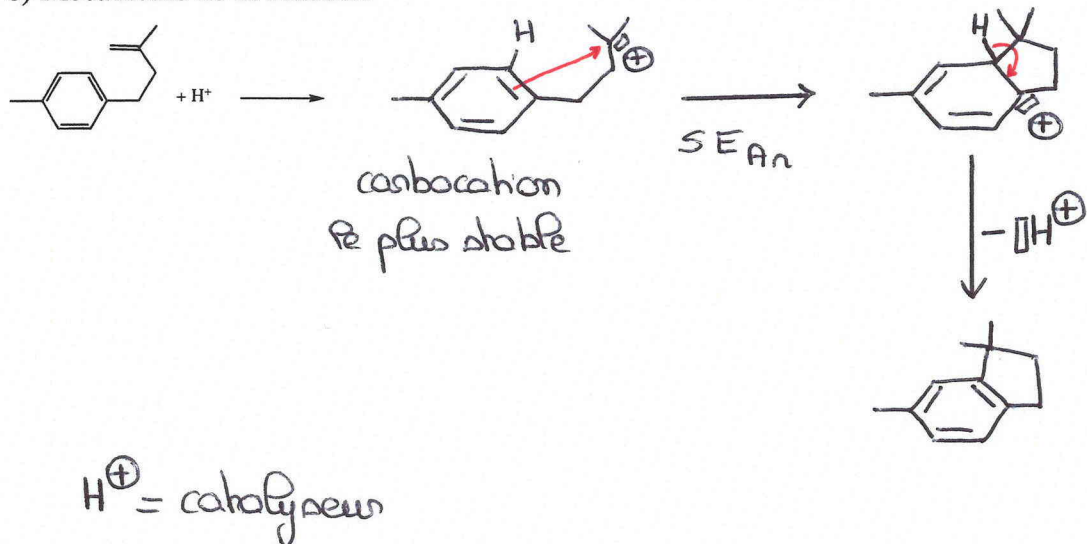


carbocation le plus stable
(stabilisé par effet inductif donneur des -CH₃)

b) Mécanisme de la réaction benzène + A → cumène



c) Mécanisme de la réaction



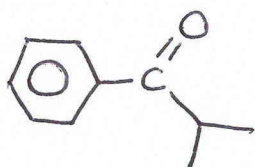
55

Exercice 4

a) Configuration absolue du carbone asymétrique: R 0,5

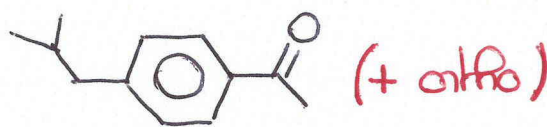
b)

i) 2:

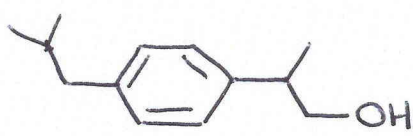
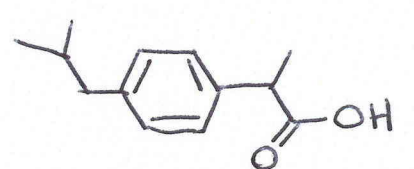
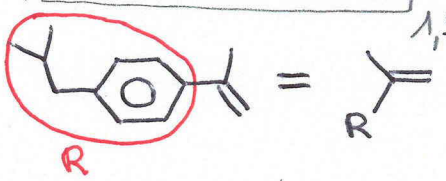
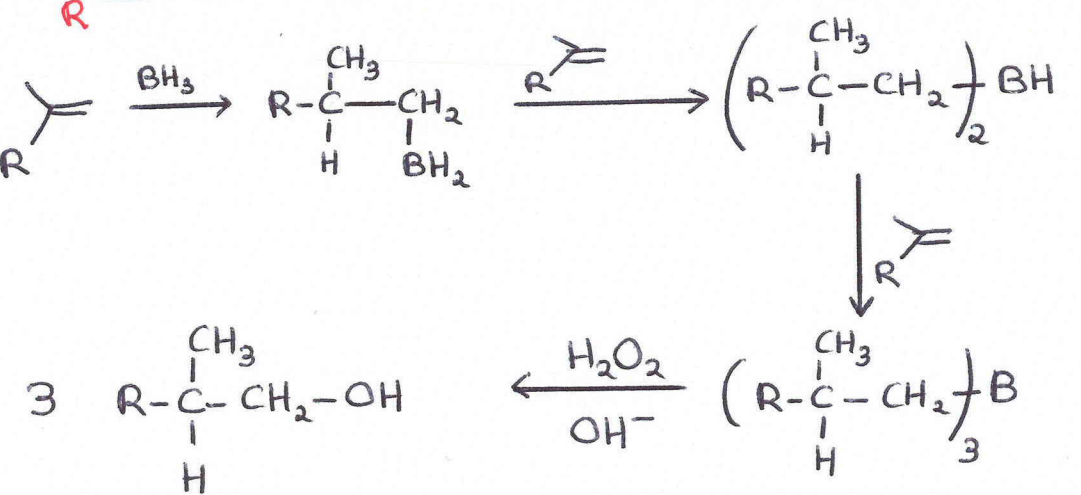


0,5

ii) 4:

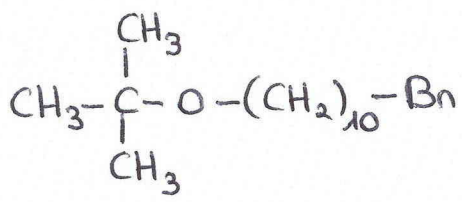
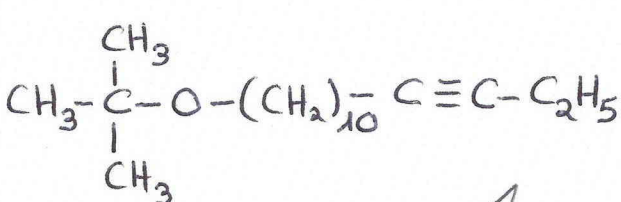
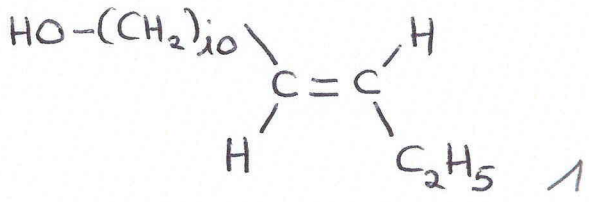
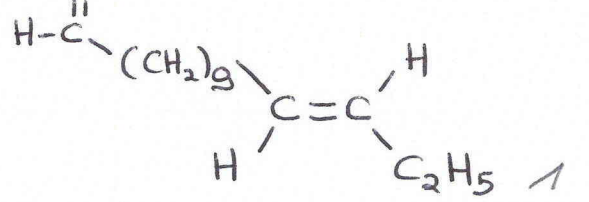


0,5

i) 6:  0,5	i) 7:  0,5
j) Réactif(s) pour 2 → 3: (Perrmann) Zn/HCP 0,5	j) Réactif(s) pour 5 → 6: 1) BH₃ 2) H₂O₂, OH⁻ 0,5
k) Mécanisme de la réaction 5 → 6. Justifier la régiosélectivité de la réaction.  1,5 0,5 2  3 L'addition du bore se fait sur le côté le moins encombré.	

4

Exercice 5

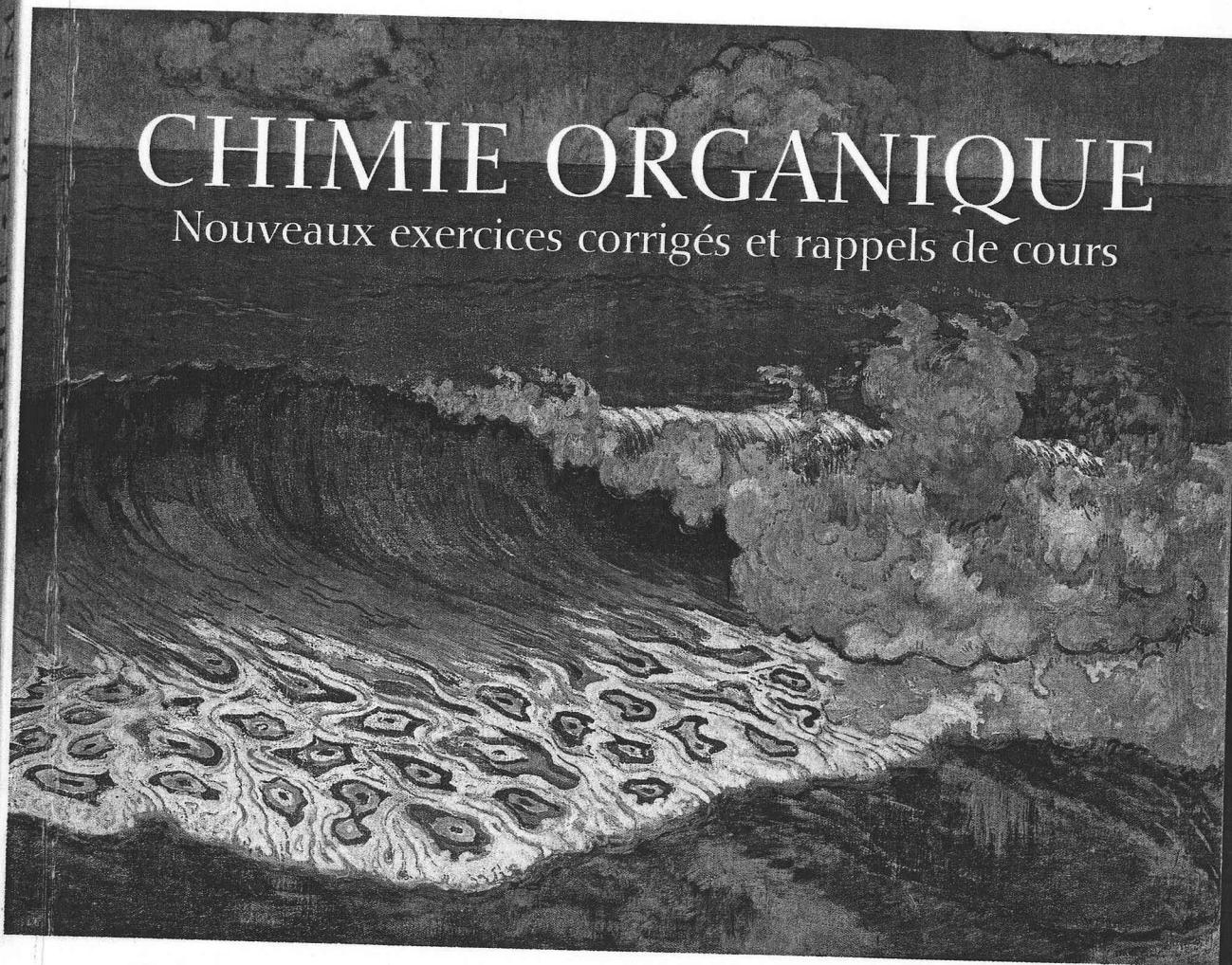
2:  1	3:  1
5:  1	6:  1

Christian BELLEC

STERN
Christine

CHIMIE ORGANIQUE

Nouveaux exercices corrigés et rappels de cours



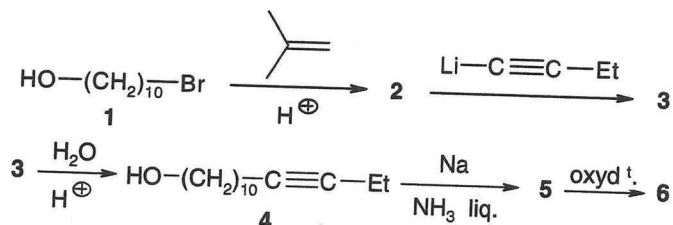
PCEM • Dentaire • Pharmacie • DEUG

VUIBERT

3.20 Synthèse d'une phéromone d'insecte

Les **phéromones** sont des substances chimiques dont la fonction est d'assurer la communication au sein des espèces vivantes. Elles interviennent dans des comportements sexuels, d'alarme, de défense... Chez les insectes, ces composés sont souvent de simples alcènes de configuration *Z* ou *E* bien spécifique.

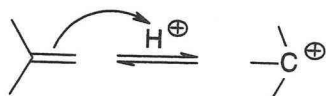
Par exemple, la synthèse de la phéromone sexuelle des **vers des bourgeons de sapin**, **6** peut être réalisée à partir du 10-bromodécane-1-ol : **1**, par la suite des transformations ci-dessous :



- 1) Donner la structure de **2** et expliquer sa formation.
- 2) Préciser le mécanisme de la réaction **2** → **3**.
- 3) Justifier la nécessité de l'étape **1** → **2** pour obtenir le composé **4**.
- 4) Donner la formule du composé **5**. La fonction alcool primaire de **5** est, dans une étape ultime, transformée en aldéhyde. Préciser la structure de la phéromone **6**.

Solution

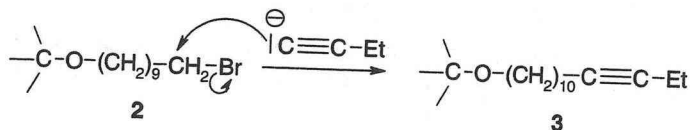
- 1) La protonation de l'alcène (l'isobutène) conduit au carbocation tertiaire :



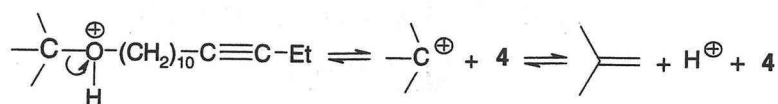
Celui-ci est ensuite attaqué par le nucléophile c'est-à-dire, en l'occurrence, la fonction alcool du 10-bromodécane-1-ol :



- 2) Sur l'éther-oxyde **2** l'ion acétylure $\text{Et}-\text{C}\equiv\text{C}^-$ va réaliser une substitution nucléophile dans laquelle le groupe partant est l'ion bromure.



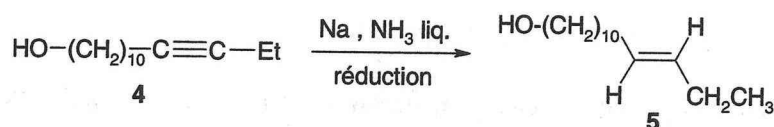
3) On constate que le passage de 3 à 4 régénère la fonction alcool de 4 :



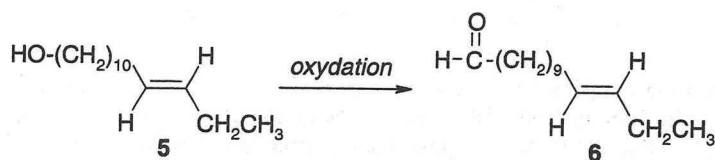
L'étape 1 → 2 correspond à une étape de protection de la fonction alcool (sous forme d'éther-oxyde). En effet, l'ion acétylure dans l'étape suivante réagirait plus rapidement par une réaction acido-basique avec cette fonction et ne pourrait pas effectuer la substitution nucléophile souhaitée. L'étape 3 → 4 correspond à la déprotection de cette fonction alcool.

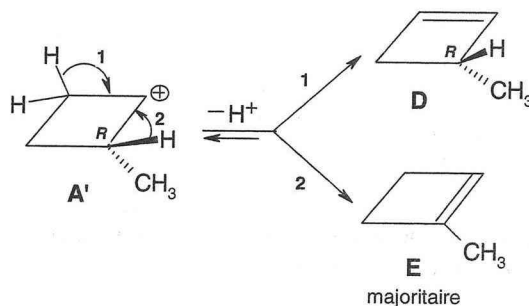
Remarque. Sur le principe et l'importance des séquences de protection-déprotection lors de synthèses organiques on consultera la remarque de l'exercice 6.4.

4) L'action du sodium dans l'ammoniac liquide sur l'alcyne 4 conduit de manière stéréospécifique à l'alcène *E* (« *trans* »)-mécanisme cf. cours :



L'oxydation ménagée de la fonction alcool primaire de 5 en aldéhyde conduit enfin à la phéromone 6 :



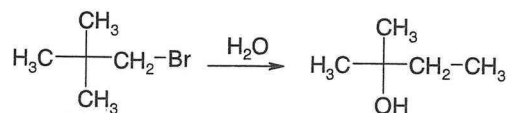


On remarque que **D** présente toujours le centre stéréogène *R* initial. Selon la règle de Zaitsev, **E**, alcène plus substitué que **D** (donc thermodynamiquement plus stable) est obtenu majoritairement.

4.5 Modification du squelette carboné lors de l'hydrolyse d'un bromoalcane

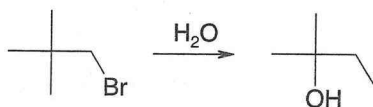
L'hydrolyse du 1-bromo-2,2-diméthylpropane conduit au 2-méthylbutan-2-ol.

Proposer un mécanisme permettant d'expliquer ce résultat, a priori surprenant.

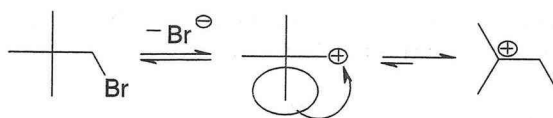


Solution

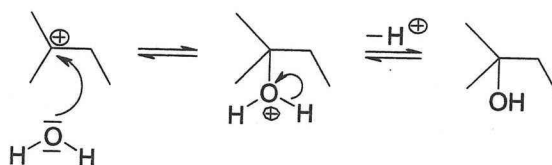
On constate qu'il y a eu modification du squelette carboné lors de la transformation du dérivé bromé en alcool. Avec l'écriture conventionnelle simplifiée (cf. 1.A) on a en effet :



Une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$, compte tenu de son mécanisme (cf. 4.A et exercices 4.6 et 4.7) ne permet pas ce type de réarrangement. Envisageons alors un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ qui génère, dans une première étape, un carbocation. Celui-ci peut subir une transposition (cf. 3.E et exercices 3.10, 5.2, 5.4) par migration d'un atome d'hydrogène ou même, comme ici, d'un substituant alkyle situé en α de la charge $\oplus$, de manière à former un carbocation de classe supérieure, thermodynamiquement plus stable. Ainsi :



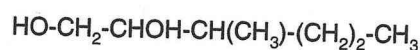
L'attaque du nucléophile H_2O conduit ensuite à l'alcool



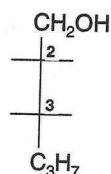
Seul ce réarrangement de l'espèce réactive intermédiaire permet d'expliquer le passage d'un dérivé bromé primaire à un alcool tertiaire.

4.6 Nature et mécanisme des réactions affectant un diol

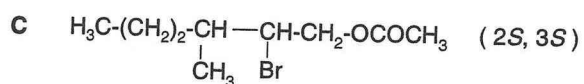
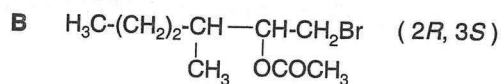
On considère le diol **A** : 2(*R*), 3(*S*)-3-méthylhexane-1,2-diol de formule :



1) Compléter la projection de Fischer de ce stéréoisomère.



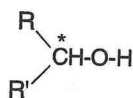
2) Le diol **A** est traité par un mélange acide acétique CH_3COOH — acide bromhydrique HBr . On obtient ainsi un mélange de deux bromoesters isomères **B** et **C** de formules :



a) Indiquer quels types de réaction sont mises en jeu lors de la transformation de **A** en **B** et en **C**.

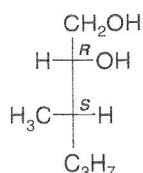
b) Représenter les projections de Fischer de ces deux composés en utilisant la même représentation qu'en 1).

3) Expliciter le mécanisme de ces réactions sur la fonction alcool secondaire de **A** qui, pour simplifier, pourra être symbolisé par :

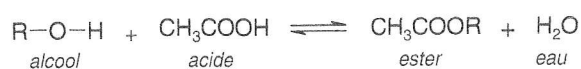


Solution

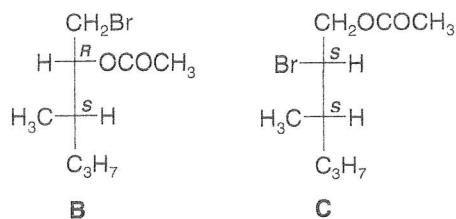
1) La projection de Fischer du diol **A** est :



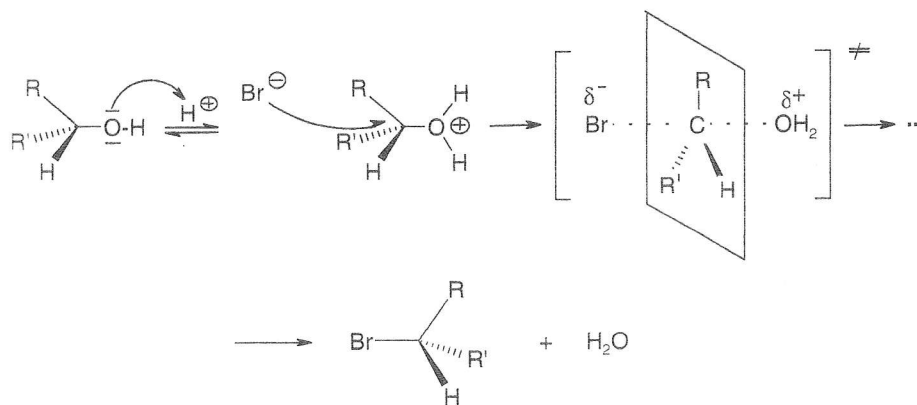
2) a) L'examen attentif des formules semi-développées de **B** et **C** montre que dans chaque cas deux réactions se sont produites : une **substitution nucléophile** d'une des fonctions alcool par un ion Br^- et une réaction d'**estérification** de l'autre fonction alcool par une molécule d'acide acétique.



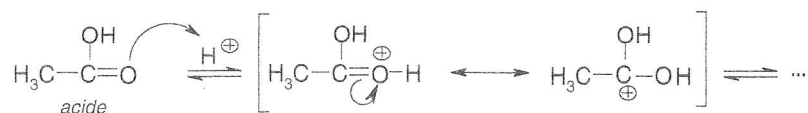
b) Les représentations de Fischer de **B** et **C** sont :



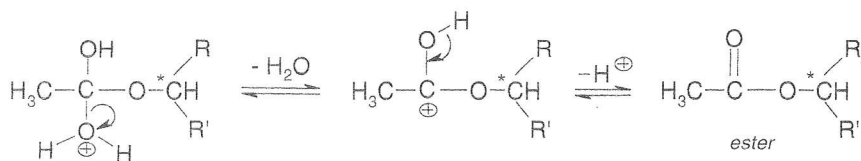
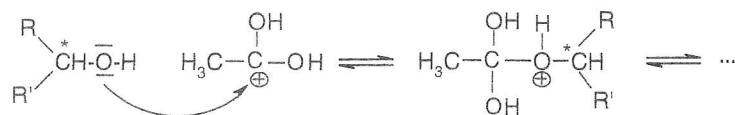
3) Lors du passage de **A** à **C** on constate qu'il y a eu *inversion* de configuration absolue de l'atome de carbone qui est le siège de la réaction de substitution nucléophile. Puisque l'ordre séquentiel des groupements n'est pas modifié : OH (n° 1) remplacé par Br (n° 1) et CH_2OH (n° 2) remplacé par $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ (n° 2) il y a donc eu, au cours du processus, inversion de la configuration du carbone (inversion de Walden). La substitution nucléophile a lieu selon le mécanisme $\text{S}_\text{N}2$.



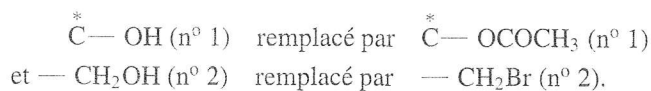
En ce qui concerne la réaction d'**estérification**, la réaction débute par la protonation de l'acide :



puis la forme protonnée de l'acide est attaquée par une molécule d'alcool jouant le rôle de nucléophile.



On constate que la configuration du carbone asymétrique n'a pas été modifiée au cours de l'estérification. Ceci est en accord d'une part avec le fait que le centre stéréogène n'est pas touché lors de la réaction et que, par ailleurs, l'ordre séquentiel des groupements n'est pas modifié :



4.7 Substitutions nucléophiles d'ordre deux

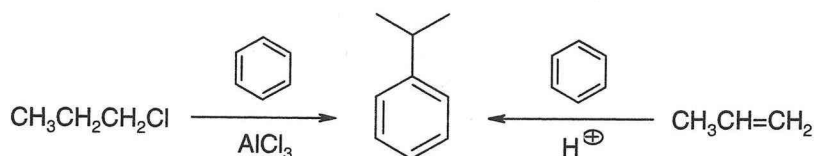
Le 1-bromo-1-deutéributane $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHDBr}$, de configuration absolue *S* réagit avec la soude selon une réaction de type S_N2 :



- 1) Préciser le mécanisme réactionnel et la configuration absolue du centre stéréogène de l'alcool obtenu.
- 2) On constate que l'iodure de sodium NaI catalyse la réaction mais que, dans ces conditions, l'alcool formé ne présente pas d'activité optique.

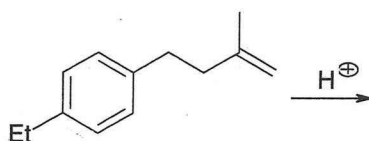
5.2 Deux voies d'accès au cumène

L'isopropylbenzène, appelé communément **cumène**, en raison de sa présence dans les graines de cumin, peut être préparé selon deux voies différentes :

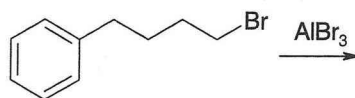


l'une à partir du 1-chloropropane, l'autre à partir du propène.

- 1) Ce résultat peut être expliqué par la présence d'un intermédiaire commun. L'écrire en justifiant sa formation. Préciser le mécanisme conduisant au cumène.
- 2) En utilisant ce résultat, quel composé bicyclique obtient-on en plaçant l'alcène suivant en milieu acide ?

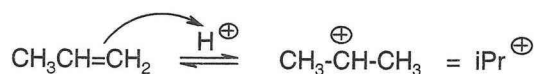


- 3) Sachant que, dans la réaction suivante, le composé obtenu est chiral, donner la formule de celui-ci et expliciter son mécanisme de formation.

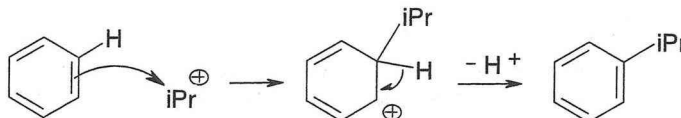


Solution

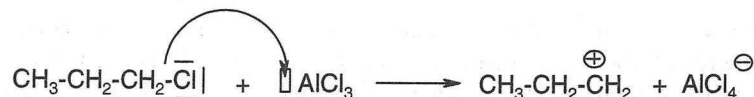
- 1) La protonation de l'alcène conduit à la formation du carbocation le plus stable (cf. 3.C et par exemple exercices 3.2 et 3.6).



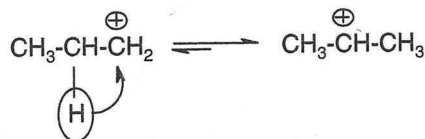
Ce carbocation secondaire joue le rôle d'électrophile dans la substitution aromatique.



Dans le cas du 1-chloropropane, le catalyseur de Lewis induit la coupure ionique de la liaison carbone-chlore :



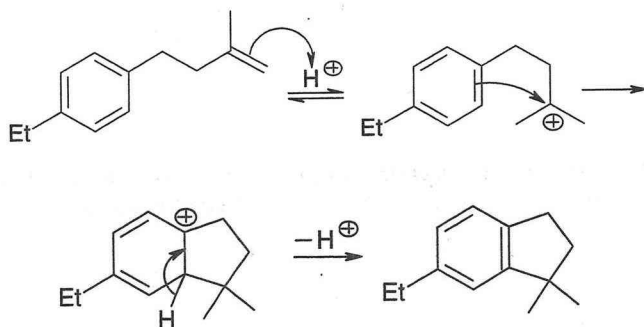
Puisque l'on évoque un intermédiaire commun aux deux réactions, ce carbocation primaire se transpose en carbocation secondaire, plus stable, par migration d'un atome d'hydrogène (cf. 3.E et exercices 3.10 et 4.5).



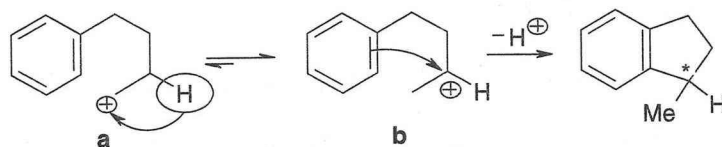
et la réaction ci-dessus conduisant au cumène peut avoir lieu. Ne pas omettre la dernière étape du mécanisme, à savoir la *régénération du catalyseur acide de Lewis* :



2) Ici les deux fonctions réactives sont regroupées dans la même molécule ; on réalisera donc la version *intramoléculaire* de la réaction précédente, conduisant au composé bicyclique ci-dessous :



3) Dans ce cas aussi il s'agit de la version intramoléculaire de l'alkylation de Friedel et Crafts avec formation initiale du carbocation primaire **a** qui se réarrange en carbocation secondaire **b**, plus stable :



C'est **b** qui subira la substitution électrophile aromatique intramoléculaire. L'attaque de la liaison π pouvant se faire d'un côté comme de l'autre du plan du carbocation, le centre stéréogène sera créé sous ses deux configurations *R* et *S* dans des proportions identiques.

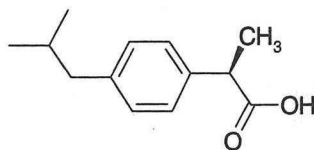
On est amené à envisager la transposition du carbocation primaire car, sans cela, le bicyclic 6-6 formé ne serait pas chiral, ce qui est en contradiction avec l'énoncé.

Remarque. Attention : on précise que le composé est *chiral*, ce qui ne veut pas dire que le produit obtenu possède une activité optique ! Le bicyclic est bien entendu obtenu sous forme *racémique* puisque, sans aucune chiralité des réactifs engagés, il ne peut y en avoir en fin de réaction (cf. remarque exercice 3.5).



6.13 Une synthèse d'un anti-inflammatoire : l'ibuprofène

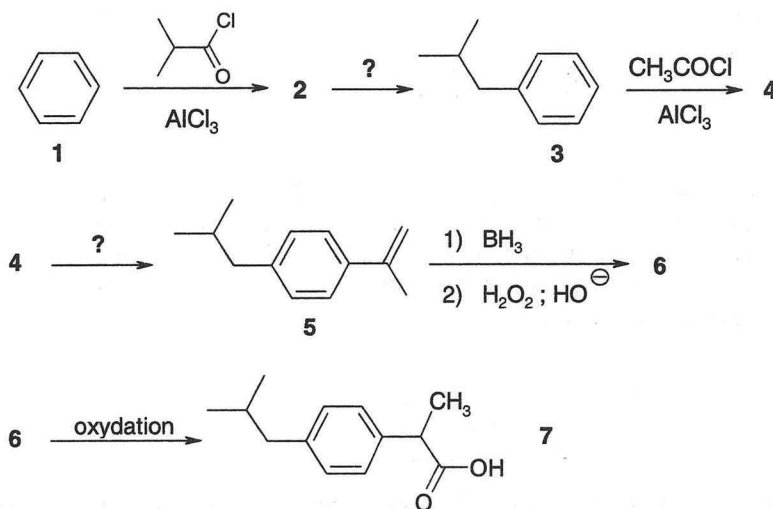
L'**ibuprofène** est un anti-inflammatoire non stéroïdien très courant de formule développée :



commercialisé sous les appellations : *Advil*®, *Nurofen*®, *Antalfène*® ou *Rhinadvil*®...

1) Déterminer la configuration absolue du carbone asymétrique. On précisera l'ordre séquentiel des groupements.

2) La synthèse suivante a été proposée à partir du benzène :



a) Donner la formule du composé **2**. Détailler les différentes étapes du mécanisme de sa formation.

b) Proposer une méthode permettant le passage de **2** à **3**.

c) Donner la structure du composé **4**. Préciser la nature de l'effet électronique qui explique l'orientation de la réaction.

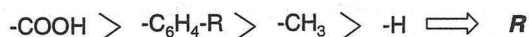
d) Proposer une méthode (en indiquant les réactifs) permettant de passer de **4** à **5**.

e) Donner la formule du dérivé **6**.

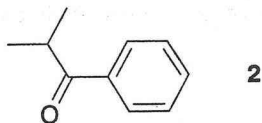
f) L'oxydation de **6** conduit au composé **7**. Présente-t-il une activité optique ? Justifier votre réponse.

Solution

1) L'ordre séquentiel des groupements est :



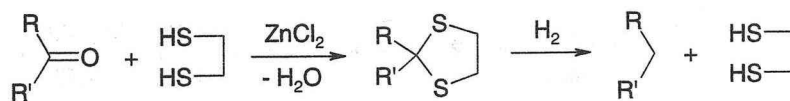
2) a) Le composé 2 a pour formule développée :



Il s'agit d'une réaction d'acylation de Friedel et Crafts. Pour le mécanisme de formation de 2 on consultera la question 1) de l'exercice 5.4.

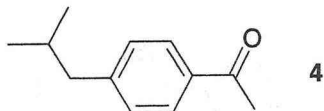
b) Le passage de 2 à 3 nécessite la réduction de la fonction carbonyle $C=O$ en CH_2 . Trois méthodes permettent cette transformation :

- la réaction de **Clemmensen** : action de $Zn + HCl$;
- la réaction de **Wolff-Kishner** : action de l'hydrazine NH_2-NH_2 suivie d'une hydrolyse en milieu alcalin H_2O, HO^- ;
- la formation d'un **thioacétal** (cyclique ou non) puis son hydrogénolyse par voie catalytique selon le schéma global :



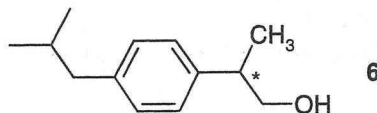
c) Le composé 3 subit une nouvelle acylation de Friedel et Crafts. Le groupement alkyle (2-méthylpropyle), déjà présent sur le noyau benzénique, possède un effet inductif donneur et oriente la substitution essentiellement en *para*, l'approche des positions *ortho* étant difficile du fait de l'encombrement stérique.

La formule de 4 est donc :



d) Le passage de 4 à 5 transforme le groupement $C=O$ en $C=CH_2$. Il y a ajout d'un carbone. Ceci est typiquement réalisé par la **réaction de Wittig**. Les réactifs à utiliser sont, dans un premier temps, $CH_3Br + Ph_3P$ puis l'action d'une base B^- sur le sel de phosphonium formé. Le mécanisme, non demandé ici, est explicité dans l'exercice 6.11.

e) La réaction d'**hydroboration** d'un alcène permet l'addition d'eau sur la double liaison selon une régiosélectivité que l'on peut qualifier d'« anti-Markovnikov », l'hydrogène se fixant sur le carbone le *plus* substitué. Le composé 6 a pour formule :



f) Le composé 7 est chiral mais ne possède pas d'activité optique car il est créé sous forme racémique. En effet, la réaction d'hydroboration, dont le bilan global correspond à une addition de stéréospecificité *syn*, peut s'effectuer avec la même probabilité d'un côté comme de l'autre du plan de la double liaison, créant le centre stéréogène marqué d'un astérisque sur la formule de 6, sous forme racémique 50 %R, 50 %S.