

DM4 – à rendre le 13 octobre 2021

L'Efavirenz représenté sur la figure 1 est un médicament antirétroviral utilisé contre le virus du HIV. Le document 2, reproduit à la page suivante, présente une voie de synthèse de cette espèce chimique, proposée par Pierce et son équipe en 1998 (J. Org. Chem. 1998, Cl 63, 8536-8543), synthèse au cours de laquelle des dérivés organolithiens sont utilisés. :

La liaison carbone-lithium, notée C-Li, est considérée principalement covalente, tandis que la liaison azote-lithium est davantage ionique et est notée  $N^- ; Li^+$ .

- Déterminer le stéréodescripteur de l'atome de carbone asymétrique.
- Nommer la fonction créée lors de la formation de l'espèce chimique **B**. Sachant qu'il s'agit d'un mécanisme d'addition nucléophile suivie d'une élimination, proposer un mécanisme réactionnel pour cette réaction.

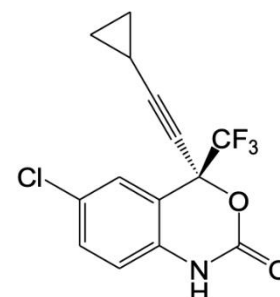


Figure 1 : Représentation de l'Efavirenz **J**

Un composé organolithien courant est le butyllithium, noté Bu-Li. Il est produit à 900 tonnes par an à l'échelle mondiale. Il est synthétisé par action du lithium métallique sur le bromobutane selon la réaction d'équation représentée en figure 2.



Figure 2 : Équation bilan de la réaction de synthèse du butyllithium

- Par analogie avec la réactivité des organomagnésiens mixtes, indiquer comment est polarisée la liaison C-Li. En déduire les deux réactivités des organolithiens.

Lors du passage de **B** à **C**, on observe un dégagement gazeux. Pour un équivalent de l'espèce chimique **B**, deux équivalents de butyllithium sont utilisés.

- En tenant compte de la formule proposée pour l'espèce chimique **C**, identifier le gaz formé et écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation de **B** en **C**. À l'aide des valeurs des  $pK_a$  des couples organiques donnés ci-après, justifier le caractère favorable de cette réaction.

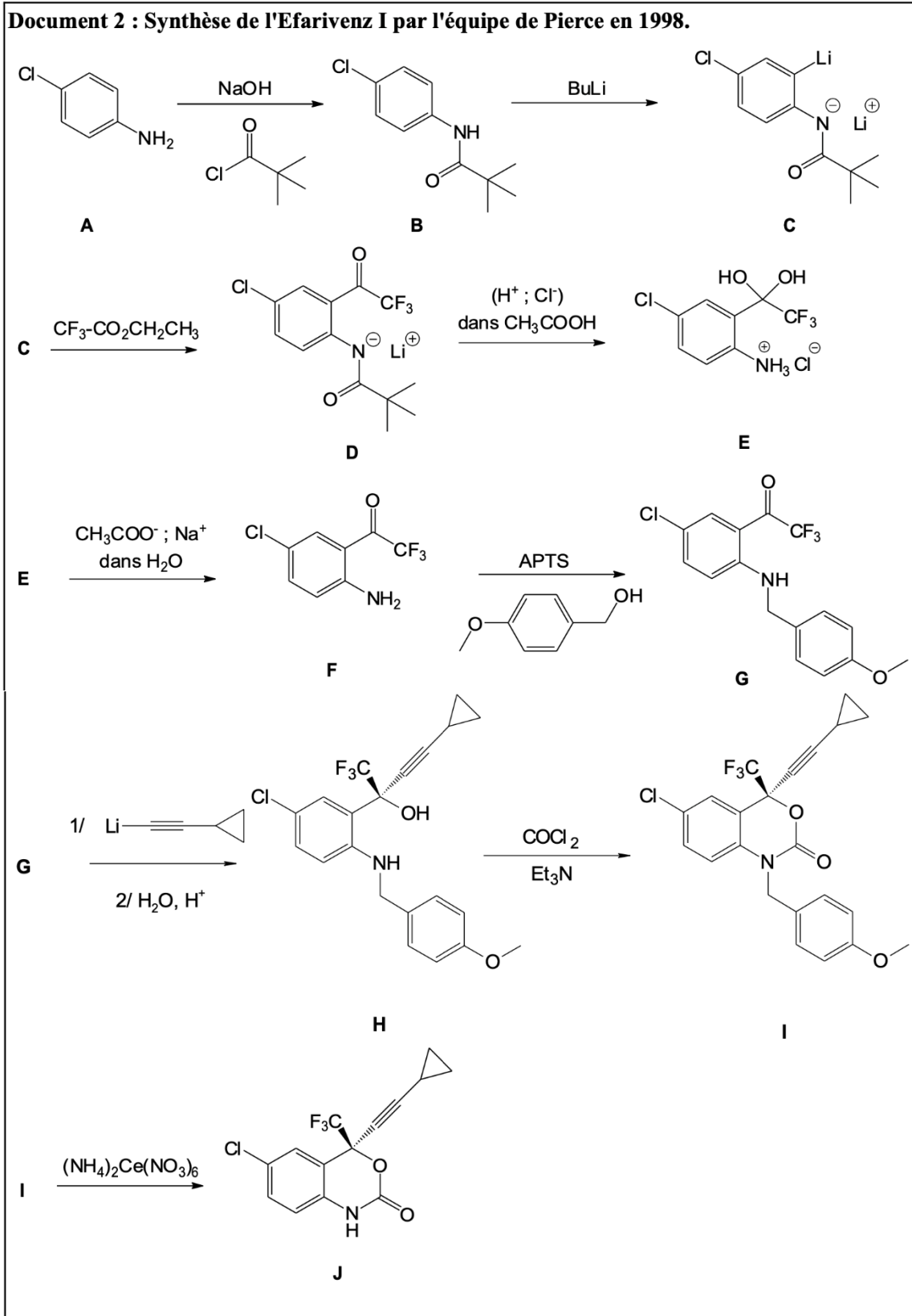
Valeurs de  $pK_a$  de couples acidobasiques organiques :

Forme acide	Bu-H	Ph-H	Ph-NH <sub>2</sub>	Ph-NH-CO-R	R-OH	H <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>	Ph-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
Forme basique	Bu <sup>-</sup>	Ph <sup>-</sup>	Ph-NH <sup>-</sup>	Ph-N <sup>-</sup> -CO-R	R-O <sup>-</sup>	OH <sup>-</sup>	Et <sub>3</sub> N	Ph-NH <sub>2</sub>
$pK_a$	50	43	28	17	16	14	11	4,6

Ph représente le groupe phényle.

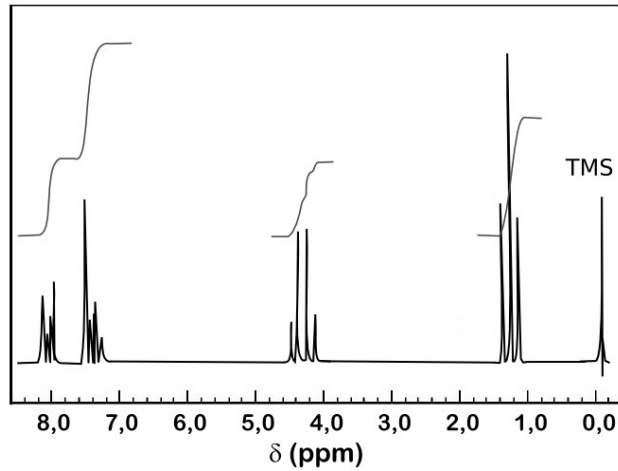
- Quel est le rôle joué par l'éthanoate de sodium dans la transformation de **E** en **F** ? Proposer un mécanisme réactionnel.
- Quel est le rôle joué par l'APTS dans la transformation de **F** en **G** ? Proposer un mécanisme réactionnel.
- Est-il valide de représenter l'espèce chimique **H** sous la forme d'un stéréoisomère de configuration unique ? Comment séparer les stéréoisomères obtenus et comment évaluer la réussite de cette séparation ?
- Représenter un schéma de Lewis pour la molécule de phosgène COCl<sub>2</sub>. Proposer une géométrie autour de l'atome central.

9. Quel est le groupe le plus nucléophile entre l'amine et l'alcool ? Par analogie avec la question 2, proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de I.
10. Cette synthèse présente-t-elle une séquence de protection/déprotection ? Si oui, quel était son intérêt ?
11. Cette synthèse présente-t-elle une étape d'oxydation ou de réduction ?

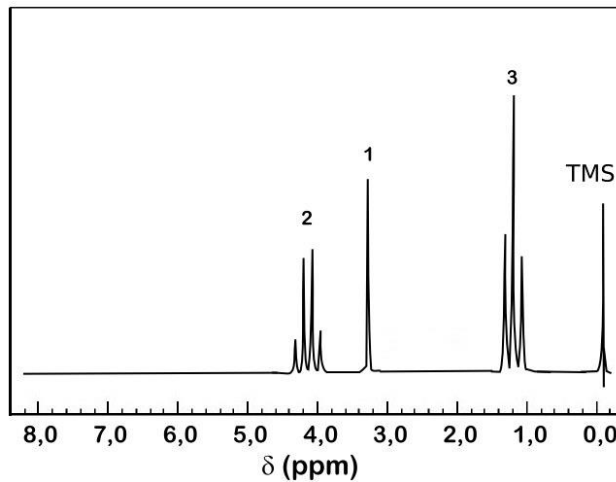


## Exercices de spectroscopies RMN $^1\text{H}$

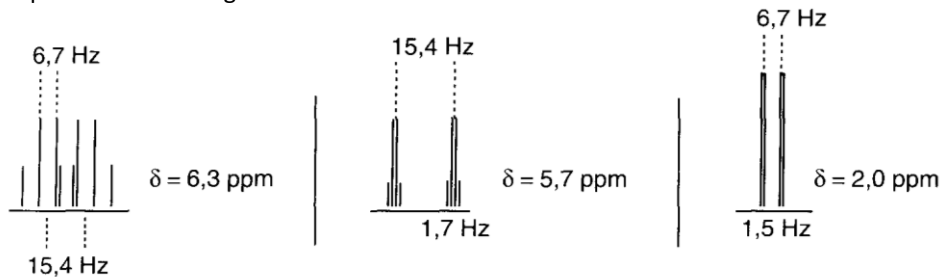
1. Déterminer la structure de l'espèce chimique **A** (formule brute :  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ ) dont le spectre infrarouge comporte une bande forte à  $1710\text{ cm}^{-1}$  et dont le spectre RMN  $^1\text{H}$  est reproduit ci-après :



2. Déterminer la structure de l'espèce chimique **B** (formule brute :  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$ ) dont le spectre infrarouge comporte deux bandes fortes à  $1740\text{ cm}^{-1}$  et  $1200\text{ cm}^{-1}$  et dont le spectre RMN  $^1\text{H}$  est reproduit ci-après :



3. L'acide crotonique de formule  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ , présente, outre le signal du proton carboxylique, trois groupes de signaux représentés schématiquement dans la figure ci-dessous.



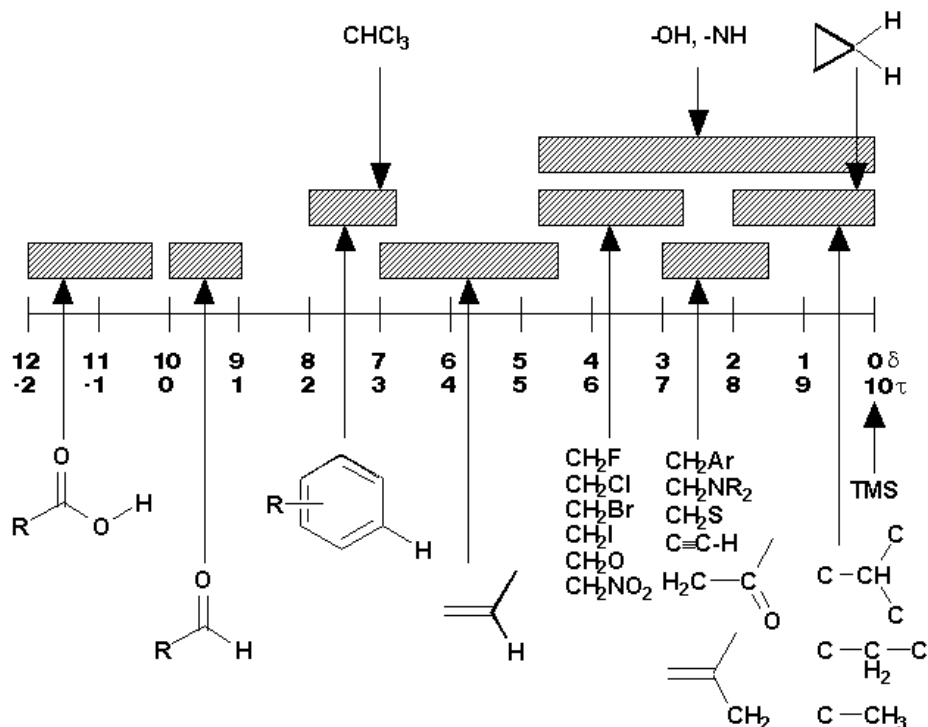
- À quel déplacement chimique résonne usuellement un hydrogène d'acide carboxylique ?
- Comment s'assurer que le signal soit celui d'un hydrogène acide carboxylique ?
- Déterminer sans ambiguïté les couplages et attribuer les signaux aux différents hydrogènes. Donner la formule semi développée de la molécule et la configuration de la double liaison.
- En utilisant tous les réactifs inorganiques souhaités, expliquer comment obtenir l'acide crotonique à partir de l'éthanal.

## Données spectroscopiques

### Nombres d'onde caractéristiques des vibrations d'élongation en spectroscopie IR

liaison	nombre d'onde (cm <sup>-1</sup> )	intensité
O-H alcool lié	3400-3200	forte ; bande large
C <sub>tri</sub> -H (alcène)	3100-3000	moyenne
C <sub>tet</sub> -H (alcane)	3000-2850	forte
C <sub>tri</sub> -H aldéhyde	2900-2750	doublet, moyen
O-H acide carboxylique	3200-2500	bande très large
C=O	1750-1700	forte
C=C alcène	1680-1620 <sup>(*)</sup>	moyenne ou faible
C=C cycle aromatique	1600-1450	variable ; 3 ou 4 bandes

### Déplacements chimiques moyens de quelques H en spectroscopie RMN (référence : TMS)



### Constantes de couplage

Hydrogènes couplés	Constante de couplage J	Hydrogènes couplés	Constante de couplage J
	$J_{trans} : 13 - 18 \text{ Hz}$		$J_{gem} : 1 - 3 \text{ Hz}$
	$J_{cis} : 7 - 14 \text{ Hz}$		