



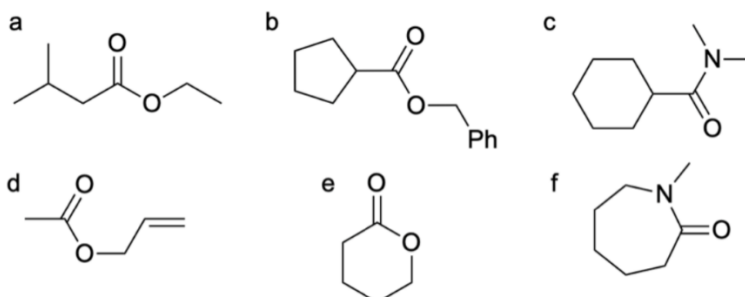
D2+D3 – Mécanisme $A_N + E$; Utilisation d'hydrures et d'espèces organométalliques

1. Vrai ou faux (*)

1. Le benzoate de méthyle peut être préparé par action de l'acide méthanoïque sur l'alcool benzylique.
2. L'hydrolyse acide d'un ester est plus efficace que son hydrolyse basique.
3. Lors d'une saponification, la soude est introduite en quantité catalytique.
4. On chauffe lors d'une estérification pour augmenter son rendement
5. La saponification d'un ester est associée à une constante d'équilibre élevée car l'ion hydroxyde OH^- est très nucléophile.
6. On peut utiliser une amine secondaire pour éviter la formation de HCl lors de l'acylation d'un alcool
7. Les familles de fonctions ester et anhydride d'acide ont même réactivité vis-à-vis d'un nucléophile

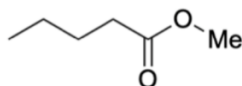
2. Rétrosynthèse (*)

Proposer des réactifs et conditions opératoires pour la préparation des espèces chimiques suivantes :



3. Transformations d'un ester (*)

Soit **A** l'espèce chimique dont l'entité est représentée ci-dessous :



1. Nommer l'ester **A**.
2. Représenter le produit attendu lorsque **A** est traité par les réactifs suivants (les produits attendus ne sont pas issus d'échanges de proton) :
 - a. Éthanolate de sodium en large excès ;
 - b. Amidure de lithium ;
 - c. tétrahydroaluminate de lithium suivi d'une hydrolyse acide ;
 - d. Bromure de phénylmagnésium suivi d'une hydrolyse acide.

L'hydrure de diisobutylaluminium ou DIBAL-H, de formule semi-développée $(\text{Me}_2\text{CHCH}_2)_2\text{Al-H}$, permet de réduire de façon « ménagée » les esters. **A** est ainsi transformé en **B** par action du DIBAL-H. L'espèce chimique **B** présente, entre

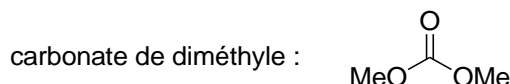
autres, sur son spectre d'absorption infrarouge, une bande intense vers 1720 cm^{-1} et, sur son spectre de RMN ^1H , un singulet vers 10 ppm.

3. Représenter l'entité chimique du DIBAL-H.

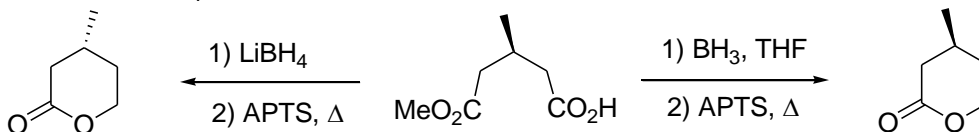
4. Représenter la formule topologique de **B**. Justifier par l'attribution des signaux observés en spectroscopie.

4. Courtes séquences réactionnelles (*)

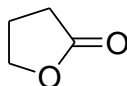
1. Trois équivalents de bromure d'éthylmagnésium sont mis à réagir avec du carbonate de diméthyle. Représenter le produit isolé après hydrolyse. Écrire un mécanisme réactionnel.



2. Interpréter ces résultats expérimentaux en termes de chimiosélectivité des réactifs de réduction BH_3 et LiBH_4 .



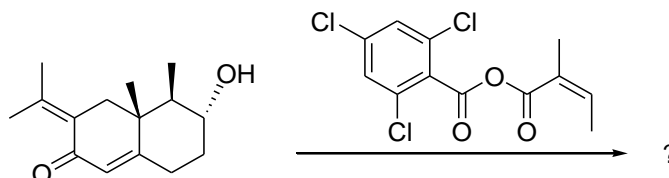
3. Proposer une méthode permettant de transformer le 1-chloro-3-bromopropane en l'ester représenté ci-dessous :



4. Représenter l'espèce chimique **D** et proposer des conditions pour former **E** dans la séquence suivante :



5. Identifier le produit de la réaction suivante. Expliquer le choix du réactif utilisé. Écrire le mécanisme.



5. Mécanisme réactionnel de l'estérification impliquant un alcool tertiaire (*)

On étudie l'estérification de l'acide éthanoïque, en milieu acide, par le *tertiobutanol* (ou 2-méthylpropan-2-ol) marqué à l'oxygène ^{18}O . En fin de réaction, après séparation des produits, on observe que c'est l'eau qui contient l'oxygène ^{18}O et non l'ester.

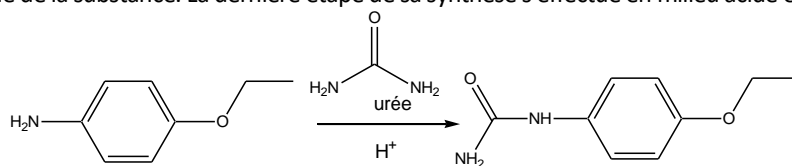
1. Proposer un mécanisme rendant compte de ce résultat expérimental et faisant intervenir un carbocation tertiaire.

2. La réaction d'estérification est effectuée en chauffant. Quelle réaction parasite peut survenir ?

3. Proposer une méthode pour obtenir avec un bon rendement l'ester voulu.

6. Synthèse de la dulcine (*)

La dulcine est un édulcorant facile à synthétiser (première synthèse en 1883) dont la vente est à présent interdite en raison du caractère cancérigène de la substance. La dernière étape de sa synthèse s'effectue en milieu acide et s'écrit :



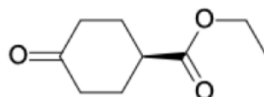
1. Donner le mécanisme de cette étape en milieu acide.
2. En fin de réaction, on obtient la dulcine avec un bon rendement (85 %) mais le produit brut contient 3 % d'un composé de masse molaire $300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Donner la structure de ce composé et justifier sa formation. Comment diminuer la concentration de ce produit indésirable ?

7. Action du diazométhane (*)

Le traitement de l'acide éthanoïque par une solution étherée de diazométhane conduit à un dégagement gazeux et un produit dont le spectre IR ne présente pas de bande au-delà de $3\,100 \text{ cm}^{-1}$, mais présente une bande fine et intense vers $1\,740 \text{ cm}^{-1}$. Son spectre RMN comporte deux singulets intégrant chacun pour 3 H. En commentant les informations apportées par la spectroscopie, écrire l'équation de réaction et le mécanisme. Quelle est la nature du dégagement gazeux et l'intérêt de la méthode ?

8. Action d'un organomagnésien (*)

1. La molécule **A** représentée ci-après est-elle chirale ?



On traite **A** par de l'éthanol anhydre en milieu acide. On obtient **B**. Traité par un excès de bromure de méthylmagnésium dans l'éther diéthylique, **B** conduit à la formation d'une espèce chimique insoluble dans l'éther diéthylique dont l'hydrolyse acide permet de former le composé **C** de formule brute $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$.

2. Représenter l'entité chimique de **B** et nommer la réaction qui l'a formée. Rappeler ses caractéristiques.
3. Représenter l'entité chimique de **C**.
4. Justifier la formation de **B** dans la synthèse mise en œuvre.

L'espèce chimique **C** est opposée à deux équivalents de bromure d'éthylmagnésium dans l'éther. On observe un dégagement d'éthane.

5. Justifier l'observation d'un dégagement gazeux.

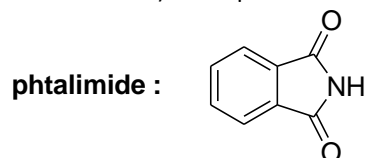
On isole après acidification douce un mélange de deux isomères **D** et **D'**.

6. Représenter **D** et **D'**. Qualifier leur relation de stéréoisomérisie. Peut-on prévoir la valeur du pouvoir rotatoire final ?

9. Synthèse d'une amine (*)

On souhaite transformer un halogénoalcane primaire chloré $R-CH_2-Cl$ en amine $R-CH_2-NH_2$.

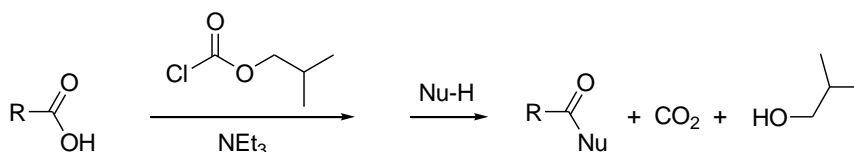
1. L'action d'un équivalent de NH_3 sur le dérivé chloré donne un mélange de plusieurs produits. Lesquels et pourquoi ?
2. Pour obtenir l'amine primaire avec un bon rendement, on propose la méthode suivante : on fait agir une base moyennement forte (carbonate de potassium K_2CO_3) sur le phtalimide.



- a. Représenter le produit **A** obtenu par action d'une base sur le phtalimide.
- b. On fait agir **A** sur un équivalent du dérivé chloré $R-CH_2-Cl$. Quel composé **B** est obtenu et selon quel mécanisme ?
- c. Expliquer en quoi l'hydrolyse acide de **B**, suivi d'un passage en milieu basique permet d'obtenir l'amine recherchée.
- d. Écrire le mécanisme réactionnel de l'hydrolyse acide menée.

10. Utilisation du chloroformiate d'isobutyle (*)

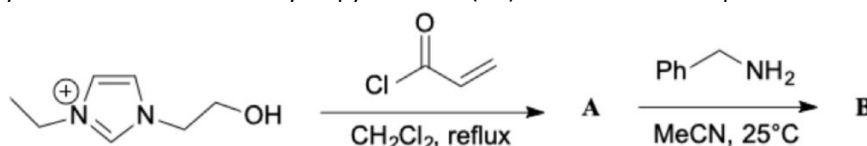
On peut activer la fonction acide carboxylique par action du chloroformiate d'isobutyle en présence de triéthylamine. Lors de l'addition d'un nucléophile comme une amine primaire $R'-NH_2$ sur l'intermédiaire formé, il y a formation de CO_2 et d'isobutanol.



1. Identifier l'intermédiaire formé. Représenter le mécanisme réactionnel. Pourquoi y a-t-il activation de la fonction acide ?
2. Expliquer la formation de CO_2 et d'isobutanol.
3. Pourquoi cette méthode est-elle efficace pour préparer un amide mais pas pour préparer un ester ?

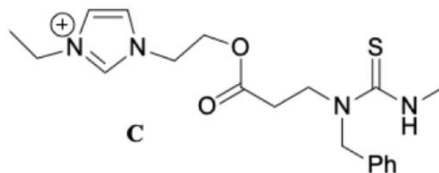
11. Synthèse d'une espèce chimique cyclique (**)

Le schéma de la synthèse de 2-thioxotétrahydropyrimidin-4-(1H)-one a été réalisée par Bazureau est le suivant :



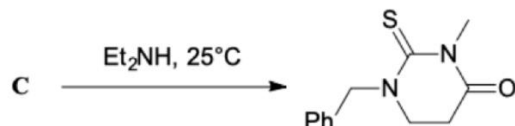
1. Représenter la structure de l'espèce chimique **A**.

B est obtenu par addition de la benzylamine sur **A** (dans l'acétonitrile à $25^\circ C$) puis la réaction de l'isothiocyanate de méthyle $MeN=C=S$ sur **B** donne **C**.



2. Représenter la structure de **B** et proposer un mécanisme réactionnel pour sa formation.
3. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de **C** à partir de **B**.

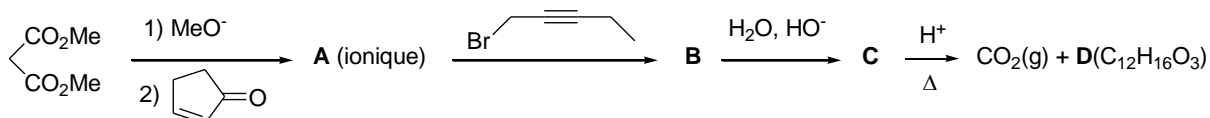
Enfin **B** se cyclise en **C** avec reformation du cation de départ.



4. Proposer un mécanisme réactionnel pour cette réaction.

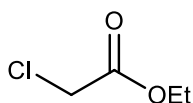
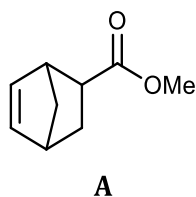
12. Synthèse malonique (**)

Interpréter la séquence suivante :



13. Synthèse d'un antibiotique (**)

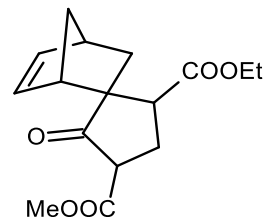
1. Le composé **A** représenté ci-dessous est opposé au chloroéthanoate d'éthyle en présence d'une base forte comme le *LDA* (diisopropylamide de lithium).



Chloroéthanoate d'éthyle

Donner la structure du produit **B** obtenu par cette alkylation, ainsi que le mécanisme mis en jeu.

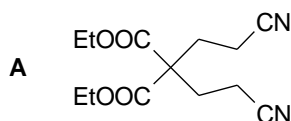
2. Le composé **B** est ensuite opposé, en milieu basique, au prop-2-énoate de méthyle. Proposer un mécanisme pour l'action de la base conjuguée de **B** sur le prop-2-énoate de méthyle. Donner la structure du produit **C** obtenu.
3. Obtention du composé **D** : En milieu basique, le composé **C** subit une cyclisation pour conduire au composé **D** représenté ci-contre.
 - a) Donner la structure du carbanion qui, par cyclisation sur l'un des groupes ester, va conduire au composé **D**.
 - b) Par analogie avec la réactivité des esters vis-à-vis des nucléophiles, proposer un mécanisme pour la cyclisation.



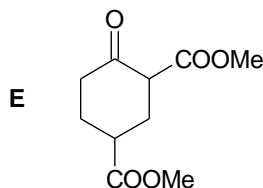
14. Rétrosynthèses (**)

1. Proposer trois synthèses du 2-méthylpentan-2-ol mettant en jeu un organomagnésien et un composé contenant une fonction chimique différente dans chaque synthèse.
2. Proposer une séquence de transformations permettant la conversion de l'acide propanoïque en acide butanoïque.
3. On dispose de 1-bromopropane, d'éthanoate d'éthyle et d'oxacyclopropane (époxyéthane) comme seuls réactifs organiques, ainsi que de tous les réactifs inorganiques et solvants jugés nécessaires. Proposer une synthèse des produits suivants : a) pentan-1-ol ; b) 4-méthylheptan-4-ol.
4. Comment passer du 5-oxohexanoate de méthyle à la 6-éthyl-6-hydroxyoctan-2-one ?

15. Réaction de Dieckmann (**)

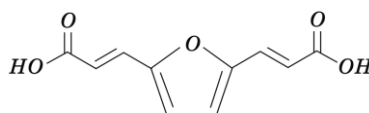


1. Proposer une synthèse de **A** à partir de l'acide malonique (acide propanedioïque) et de l'oxirane (oxacyclopropane) et de tout autre réactif que vous jugerez utile.
2. L'hydrolyse en milieu basique de **A** conduit, après retour en milieu acide, au composé **B** de formule brute $C_9H_{12}O_8$. Quel est l'intérêt d'opérer en milieu basique puis acide ? Donner la formule topologique de **B**.
3. Le chauffage de **B** permet de réaliser une monodécarboxylation conduisant à **C**. Indiquer la structure de **C**.
4. L'estérification exhaustive de **C** par le méthanol conduit à **D**. Proposer des conditions expérimentales.
5. Placé en présence d'une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol, **D** évolue, entre autres, vers le composé cyclique **E**. Proposer un mécanisme de passage de **D** à **E**.



16. Synthèse d'un polyester (**)

Les polyesters furaniques sont des polymères photosensibles (sensibilité aux radiations UV) utilisés en industrie graphique (plaques d'impression offset). Par ailleurs, comme nous allons le voir dans ce qui suit, ils sont synthétisés à partir de dérivés du furane issus de la biomasse et constituent donc une alternative aux polymères issus de dérivés pétroliers.



Diacide furanacrylique

Le diacide furanacrylique est chauffé à reflux en présence de chlorure de thionyle ($SOCl_2$) et de diméthylformamide pendant quatre heures. Le produit obtenu **A** réagit avec l'éthanol dans le solvant dichlorométhane et en présence de triéthylamine. La phase organique est lavée puis traitée par du sulfate de sodium anhydre. On obtient l'espèce **B**.

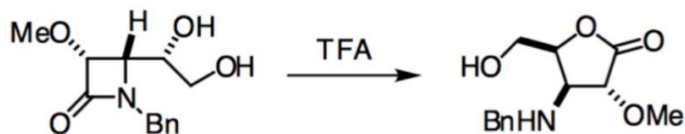
1. Donner les formules topologiques des espèces **A** et **B**.
2. Quel est le rôle de la triéthylamine ? Quel est le rôle du sulfate de sodium anhydre ?

L'espèce chimique **B** peut ensuite participer à des polymérisations par transestérification en réagissant par exemple avec un diol aliphatique comme l'hexane-1,6-diol.

3. En mettant le même nombre stœchiométrique n pour l'hexane-1,6-diol et pour **B**, écrire l'équation de la réaction de polymérisation conduisant à une macromolécule linéaire, en précisant les formules topologiques des produits.

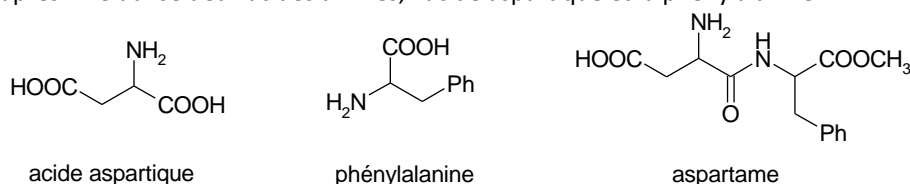
17. Proposition de mécanismes réactionnel (***)

Sans se soucier des aspects stéréochimiques, proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation suivante (TFA est l'acide trifluoroacétique CF_3COOH).



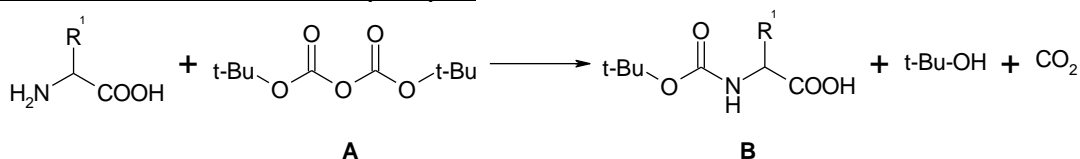
18. Synthèse de l'aspartame (***)

L'aspartame est utilisé par l'industrie agro-alimentaire comme substitut hypocalorique du sucre. Un de ses synthèses est présentée ci-après. Elle utilise deux acides aminés, l'acide aspartique et la phénylalanine.



La liaison formée est une liaison peptidique ou liaison amide entre la fonction amine d'un des acides aminés (ici, la phénylalanine) et la fonction acide carboxylique de l'autre acide aminé (ici, l'acide aspartique). Le plus souvent, en synthèse peptidique, la fonction amine d'un des acides (ici, l'acide aspartique) est bloquée par un groupement t-butoxycarbonyle (appelé « boc »), tandis que la fonction acide carboxylique de l'autre acide aminé (ici, la phénylalanine) est estérifiée. Puis, la liaison peptidique est réalisée par couplage des fonctions restées libres.

Blocage de la fonction amine de l'acide aspartique :

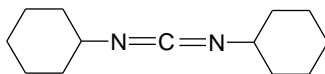


Le composé B ainsi formé sera noté boc-NH-CH(R₁)-COOH

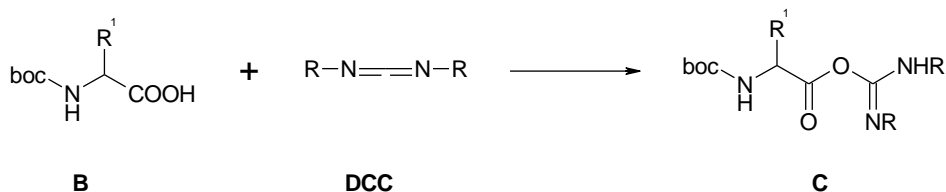
1. Préciser le comportement électrophile ou nucléophile de chacun des réactifs.
2. Proposer un mécanisme pour cette réaction en milieu basique.

Activation de la fonction acide carboxylique de l'acide aspartique par le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) :

Le DCC est un composé de formule donnée ci-dessous et noté RN=C=NR.



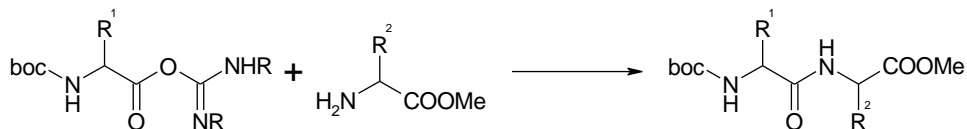
La fonction acide carboxylique de B est activée par le DCC pour former une O-acyl urée :



3. Proposer un mécanisme pour cette réaction sachant que la première étape est un échange de proton.
4. Pourquoi la O-acyl urée formée est-elle plus réactive vis-à-vis d'un nucléophile que l'acide carboxylique initial ?

Couplage avec la phénylalanine estérifiée :

Le composé C réagit ensuite avec la phénylalanine estérifiée H₂N-CH(R₂)-COOCH₃ :



5. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Déprotection des fonctions bloquées :

La libération de la fonction amine pour restituer le peptide (aspartame) s'effectue par hydrolyse acide dans des conditions douces. Dans ces conditions, il a été montré que le retour à la fonction amine passe par un carbocation, le 2-méthylpropyle, et que l'on observe la formation de 2-méthylpropène et de dioxyde de carbone.

6. Proposer un mécanisme pour cette réaction.