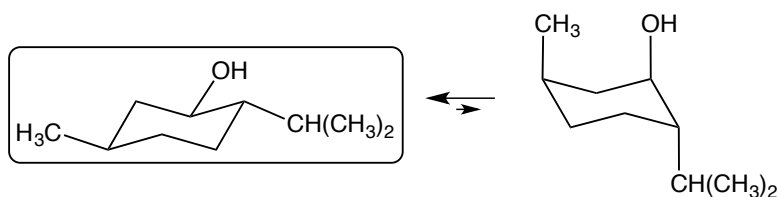


Corrigé très détaillé du DM n°1 de Chimie : Synthèse organique et résolution de problème

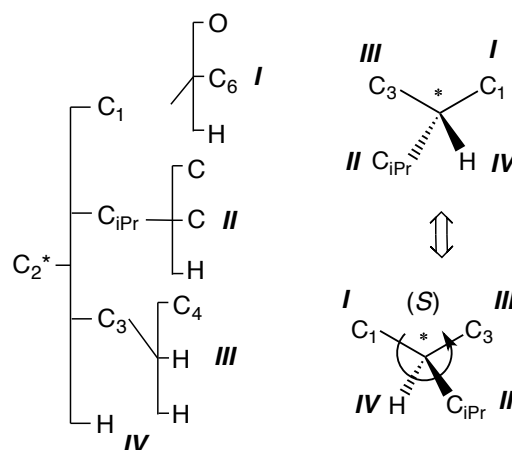
PROBLEME DE SYNTHÈSE ORGANIQUE : SYNTHÈSES DE FRAGMENTS DE L'AMPHIDINOL 3

1/



La conformation la plus stable est la conformation chaise dans laquelle les substituants les plus encombrants sont placés en position équatoriale, de manière à minimiser les interactions 1,3-diaxiales.

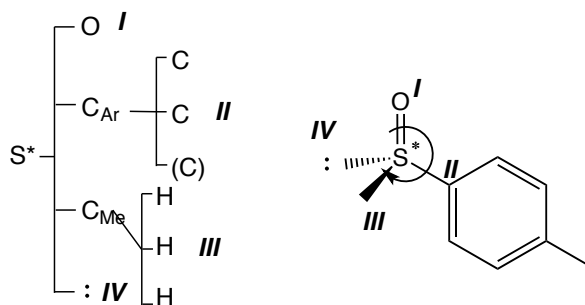
2/ On classe les substituants du C* à l'aide des règles de Cahn, Ingold et Prelog. On en déduit que la configuration de cet atome de carbone asymétrique est (S).



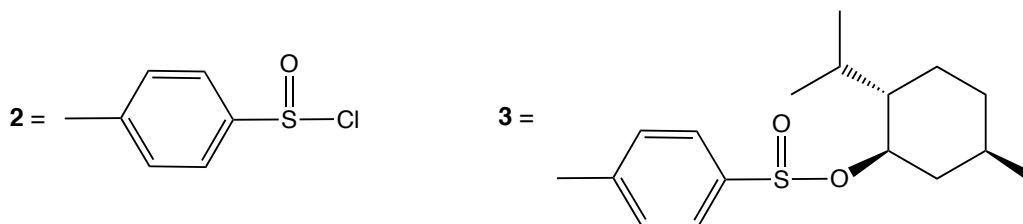
3/ Possédant trois centres stéréogènes (trois atomes de carbone asymétriques), le (-)-menthol possède $2^3 - 1 = 7$ stéréoisomères de configuration, dont un énantiomère (car il est chiral) et 6 diastéréoisomères.

4/ D'après les règles de Cahn, Ingold et Prelog étendues dans le *document 1*, le stéréoisomère de configuration (R_S) est celui représenté ci-contre.

La liaison S=O est polarisée vers l'oxygène ($\chi_O > \chi_S$) ; la molécule ne possédant aucun élément de symétrie, on en déduit qu'elle possède un certain moment dipolaire.



5/ L'acide *para*-toluènesulfinique est l'équivalent soufré d'un acide carboxylique, transformé en chlorure d'acyle par action de SOCl_2 . Le groupement -OH est donc substitué en groupement -Cl dans **2**. La réaction avec la fonction alcool du (-)-menthol R'OH conduit à la substitution en groupement alkoxy -OR', sans modification de la chaîne carbonée R', dans **3** :



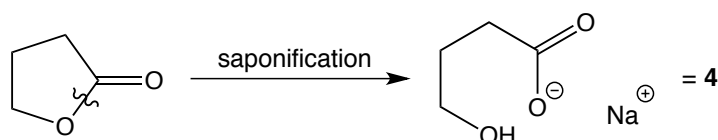
6/ La réaction de synthèse de **3** s'accompagne d'un dégagement de chlorure d'hydrogène, acide fort qui réagit de façon quantitative avec la pyridine, base faible. Cela évite donc la production de ce gaz. Attention :

en revanche, on pourrait penser qu'il y a activation nucléophile de la fonction alcool du (-)-menthol en alcoolate, mais ce n'est pas le cas. En effet, la réaction d'un alcool, acide très faible, avec la pyridine, a pour constante d'équilibre $K^\circ < 10^{-11} \ll 1$ et est négligeable.

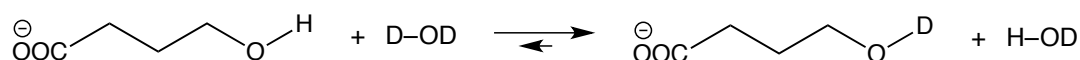
7/ Ces stéréoisomères n'ont qu'un seul centre stéréogène distinct¹, l'atome de soufre asymétrique, de sorte que ce sont deux diastéréoisomères. Or, deux diastéréoisomères n'ont *a priori* aucune raison d'avoir les mêmes propriétés de solubilité dans la propanone, ce qui permet de les séparer par recristallisation.

8/ Si l'on retient la réactivité électrophile du soufre dans le composé **3**, alors on a besoin d'un réactif présentant un carbone nucléophile, soit l'iodure de méthylmagnésium.

9/ Dans la réaction de saponification d'un ester, la liaison simple C-O est rompue et donne lieu à la formation d'une fonction carboxylate (côté liaison C=O, à partir de l'atome de carbone fonctionnel) et d'une fonction alcool. On en déduit la formule topologique de **4** :



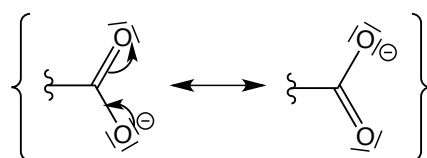
10/ Le proton du groupement hydroxy -OH n'est pas observé en RMN ¹H dans un solvant protique comme l'eau deutérée en raison du phénomène d'échange rapide H-D. L'équilibre suivant est en effet fortement déplacé vers la droite puisque le solvant deutéré est présent en large excès :



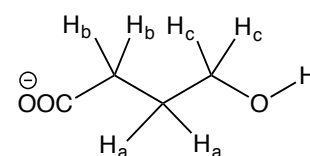
11/ On présente les attributions sous la forme d'un tableau :

Nombre d'onde	Bande de vibration d'élongation...
3320 cm ⁻¹	de la liaison O-H de la fonction alcool
2950 cm ⁻¹	des liaisons C-H (d'où la bande large)
1560 cm ⁻¹	de la liaison C=O de la fonction carboxylate

Cette dernière est affaiblie par la délocalisation des électrons sur la liaison voisine C-O⁻ (système conjugué $n-\sigma-\pi$), ce qui justifie cette faible valeur de nombre d'onde :

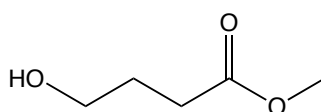


12/ On attribue les trois signaux aux trois classes de protons équivalents suivantes :



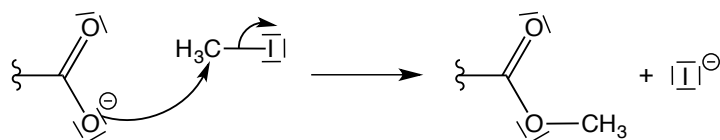
Les signaux donnés par les protons H_b sont des triplets du fait du couplage avec les deux protons équivalents H_a. Il en est de même pour H_c.

13/ Le composé **5** a pour formule topologique :



La réaction mise en place est une S_N2, du fait du caractère primaire de l'halogénoalcane et du bon nucléophile employé (ion carboxylate, chargé négativement) :

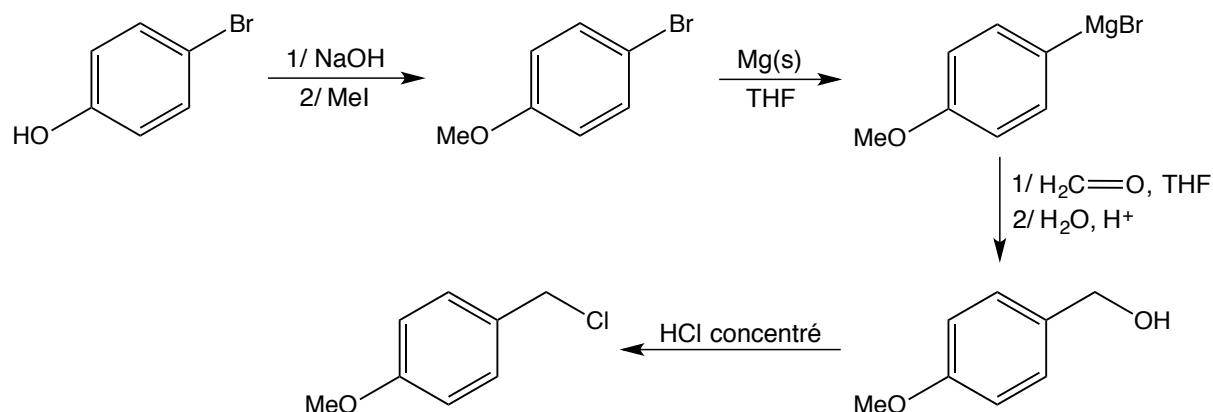
¹ On parle dans ce cas d'épimères.



14/ Le gaz formé est le dihydrogène. Les ions hydrure H^- jouent le rôle de base forte utilisée pour former l'alcoolate. On peut aussi mettre en jeu du sodium métallique dans ce qui est la première étape d'une synthèse de Williamson.

NB : la soude NaOH est à proscrire car il s'agit d'une base trop faible pour déprotonner un alcool. [5/2 : on assisterait de toute façon à la saponification de l'ester, ce qui n'est pas souhaité !]

15/ On propose la séquence réactionnelle suivante :



[Une synthèse de Williamson permet de protéger le phénol en éther méthylique : les phénols étant des acides faibles, contrairement aux alcools, on peut employer la soude pour les transformer en ions phénolates. Une synthèse magnésienne permet ensuite d'allonger la chaîne, en aménageant une fonction alcool. La substitution du groupement hydroxy- peut intervenir par action de Cl^- en conditions acides (activation électrophile de l'alcool), sans risque de déshydratation de cet alcool (pas de H en β).]

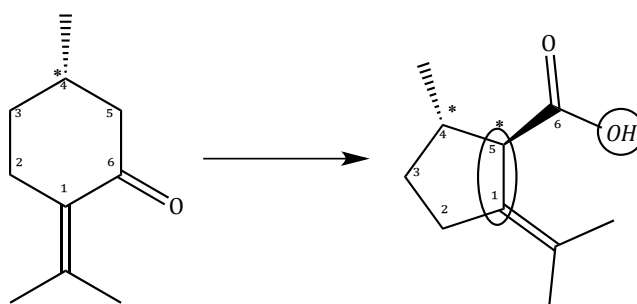
RESOLUTION DE PROBLEME : UNE ETAPE DE SYNTHESE VERS LA NEPETALACTONE

Phase d'analyse I

Il s'agit tout d'abord de ne pas se laisser dépasser par une transformation qui paraît compliquée, et repérer les éléments moléculaires conservés et ceux qui sont modifiés pour « dédramatiser »...

On remarque :

- une contraction du cycle à 6 chaînons en cycle à 5 chaînons, avec rupture de la liaison 1-6 et formation de la liaison 1-5 (avec vos connaissances, c'est difficile à envisager) ;
- les sites 3, 4 et 5 n'ont apparemment pas réagi, de sorte qu'on se focalisera sur la réactivité des sites 1, 6 et 5 ;
- le nucléophile HO^- (seconde étape) a attaqué le site 6.



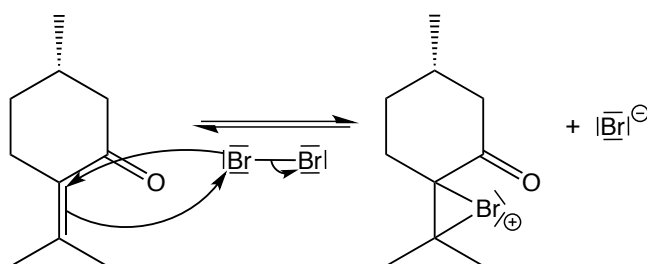
Si l'on sait que le site 6 est réactif (carbone électrophile), vous n'êtes pas censé connaître la réactivité des sites 1 et 5, ce que permettent de dégager les *documents 4 et 5* :

- le site 5 peut, par déprotonation par une base (HO^- est la seule apparaissant dans le schéma réactionnel), devenir un site nucléophile ;
- le site 1, impliqué dans la liaison double $\text{C}=\text{C}$, peut se transformer en carbone électrophile par réaction avec le dibrome (*cf.* dibromoalcane formé).

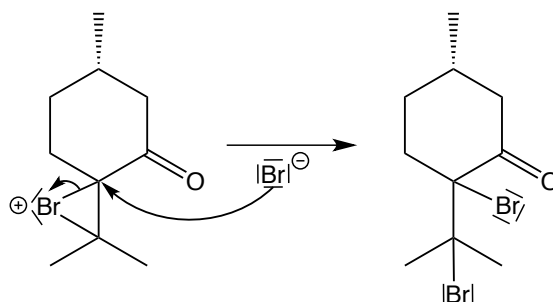
Pour le moment, on peut partir avec ces constats et « pousser les flèches » pour voir ce qu'il se passe, il sera toujours temps de repousser l'analyse de réactivité sur les intermédiaires formés entre temps !

Phase de synthèse I

1/ La première transformation (a) permet de convertir la fonction alcène en dibromoalcane vicinal (*cf.* *document 4*). Le mécanisme commence par la formation d'un cation bromonium : il s'agit d'une addition électrophile du dibrome (électrophile) sur l'alcène (substrat nucléophile).

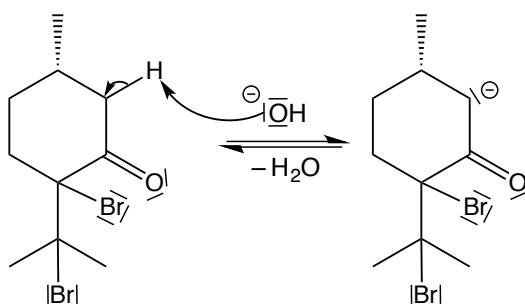


Ce cation est électrophile sur ses deux atomes de carbone cycliques et se transforme en le dibromoalcane par ouverture de cycle via une $\text{S}_{\text{N}}2$ de la part de l'anion bromure, nucléofuge de la première étape :



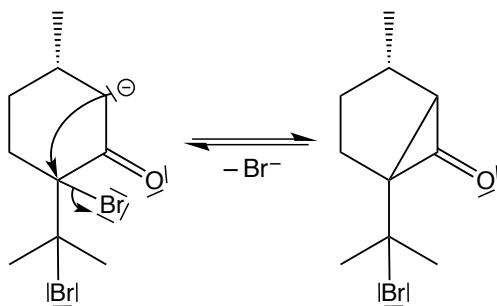
[On a ainsi généré un site électrophile sur la position 1 cyclique. Pour former la liaison 1-5, on cherche donc maintenant à générer un site nucléophile sur 5]

2/ Lors de la seconde transformation (b), le milieu basique permet la formation d'un ion énolate en position 5, sur un carbone qui devient donc nucléophile (*cf.* *document 5*) :



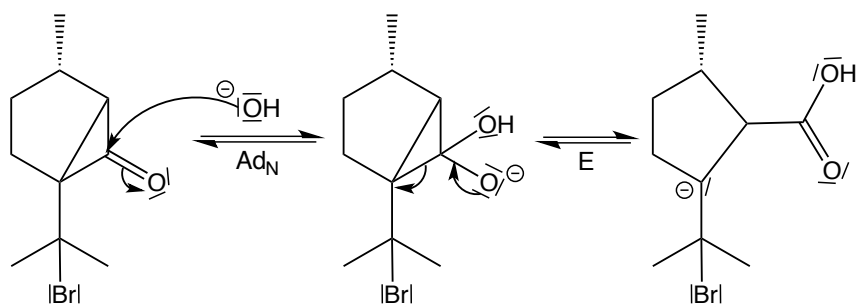
Il s'ensuit donc une réaction de S_{N} intramoléculaire permettant de générer la liaison 1-5 et le cycle à 5 chaînons du produit final. Du fait de la force du nucléophile et de la proximité spatiale des centres réactifs,

malgré le fait que l'halogénoalcane soit tertiaire, et compte tenu du contrôle de la stéréochimie, il est probable que la réaction procède par S_N2 (non classique !)...

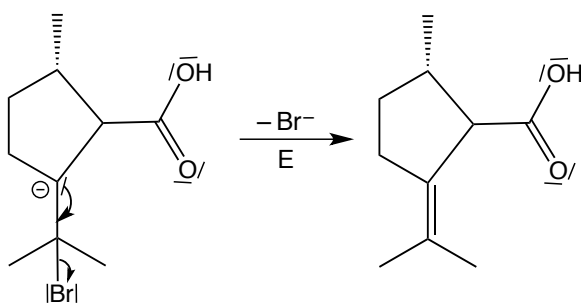


Phase d'analyse-synthèse II

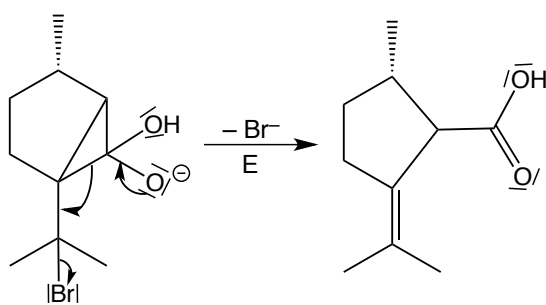
On remarque que cet intermédiaire réactionnel possède un cycle à 3 chaînons extrêmement instable (*cf. document 7*), qui va donc être ouvert, en milieu basique certes, mais surtout nucléophile (HO^-). Le carbone cétonique est le site le plus électrophile de ce cycle et peut donc subir une Ad_N . Mais pour rompre le cycle à 3 chaînons, il s'agit de rompre la liaison 1-6. On peut utiliser le *document 6* : l' Ad_N sera suivie d'une élimination, qui peut être celle du groupement $-\text{OH}$ qui vient d'être aménagé, mais aussi un des substituants carbonés. On ne dessine que celui qui nous intéresse pour la suite :



Le carbanion formé en β n'est pas stable et on assiste à une élimination du groupement partant $-\text{Br}$:



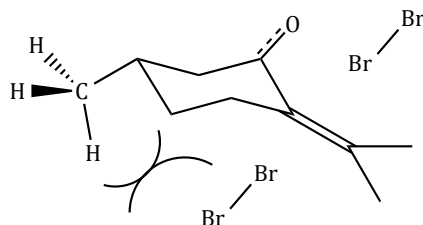
En réalité, on peut avancer l'hypothèse que les deux étapes d'élimination ont lieu en un seul et même acte élémentaire, car le carbanion formé n'est pas particulièrement stable ! On aboutit au mécanisme d'élimination suivant :



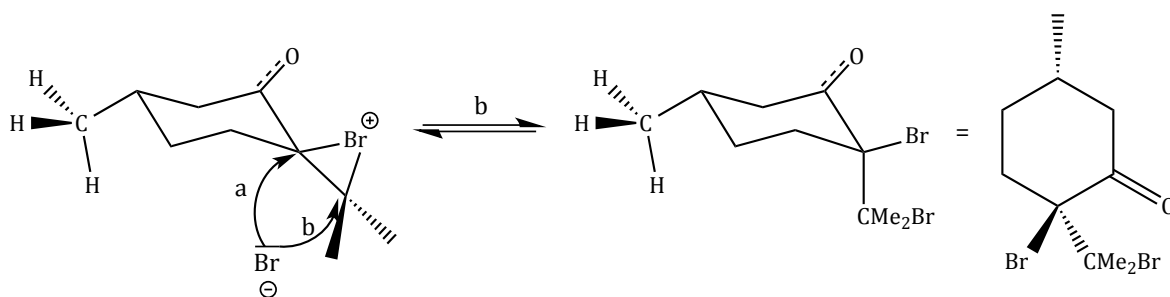
... et on obtient bien **10** après hydrolyse acide (l'acide carboxylique est présent sous forme carboxylate en milieu basique) !

Et la stéréochimie ?

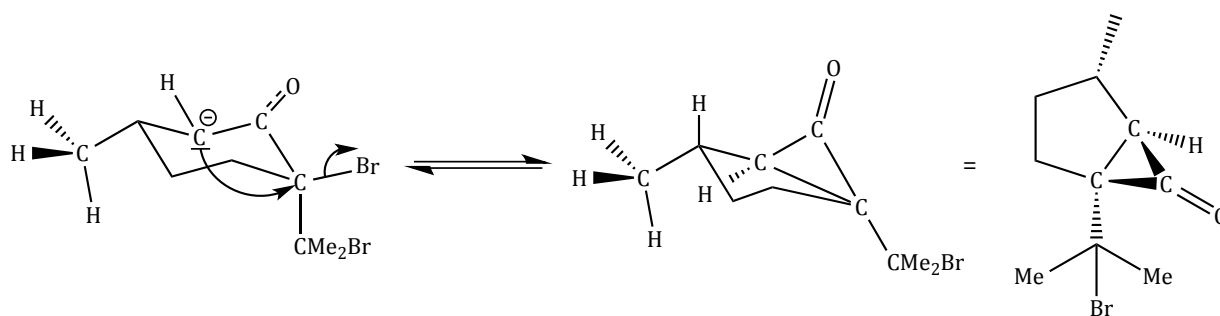
Tout se joue dans la première étape : Br_2 peut approcher sur les deux faces de la liaison double C=C de **9**, dont on représente le conformère :



L'approche « par-dessous » est légèrement défavorisée du fait de la gêne stérique générée à l'approche par le groupement méthyle, et l'approche « par-dessus » est donc plus rapide (contrôle cinétique), conduisant à l'ion bromonium suivant (réaction qui est donc diastéréosélective) :



L'approche b du nucléophile Br^- , extérieure au cycle à six chaînons générateur de davantage de gêne stérique, est alors favorisée, conduisant au produit majoritaire de la dibromation de **9**. Il s'ensuit la stéréochimie de la $\text{S}_{\text{N}}2$ intramoléculaire de la seconde étape (seul un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ permet d'expliquer la stéréochimie finale) :



La suite de la réaction conduit aux intermédiaires successifs suivants puis au produit final **10** qui a bien la stéréochimie indiquée :

