

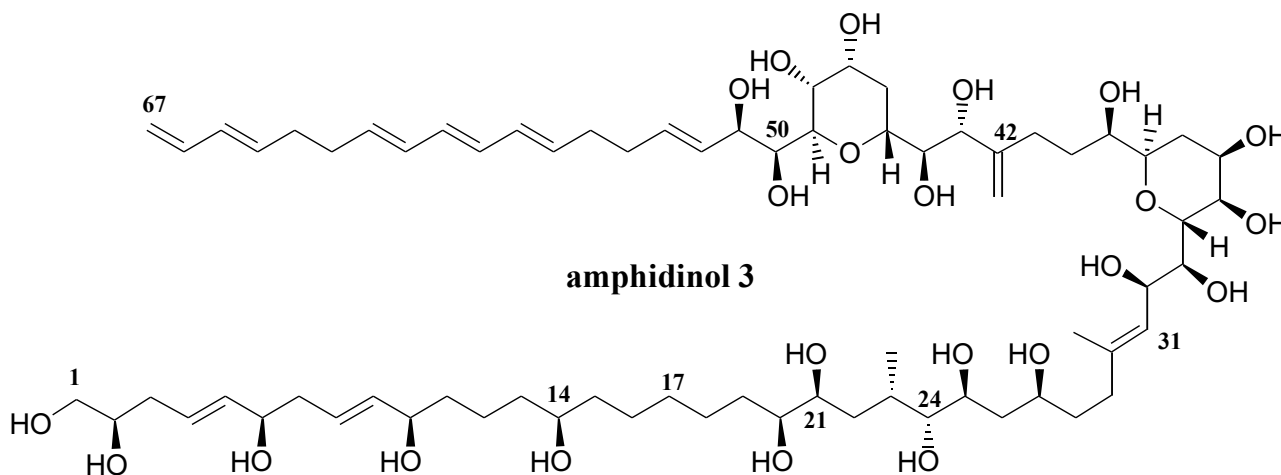
DM n°1 : Synthèse organique et résolution de problème

DM à rendre pour le mardi 12 septembre

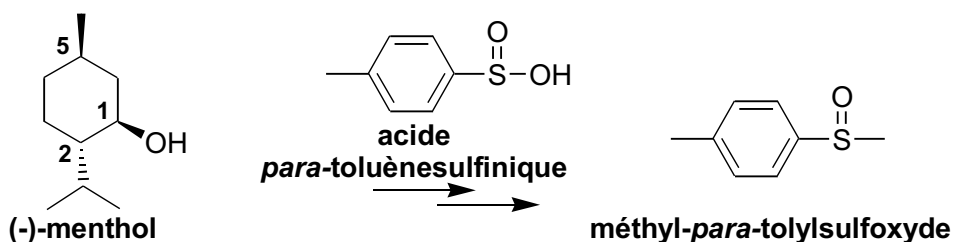
PROBLEME DE SYNTHESE ORGANIQUE : SYNTHESSES DE FRAGMENTS DE L'AMPHIDINOL 3

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

L'**amphidinol 3** présente une activité anti-fongique et hémolytique particulièrement intéressante :



On présente une synthèse d'un précurseur du fragment hydroxylé C17-C21 de l'**amphidinol 3**. Cette synthèse a pour réactif de départ le **(-)-menthol** extrait de la menthe poivrée naturelle. Le **(-)-menthol** est transformé en **(+)-(R_S)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde 1** à l'aide, entre autres, d'acide *para*-toluènesulfinique :



Etude stéréochimique du **(-)-menthol**

- 1- Représenter en perspective la conformation la plus stable du **(-)-menthol**. Justifier.
- 2- Déterminer le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone asymétrique n°2.
- 3- Combien le **(-)-menthol** possède-t-il de diastéréoisomères ?

Préparation du **(+)-(R_S)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde 1**

L'acide *para*-toluènesulfinique, représenté ci-dessus, est traité par du chlorure de thionyle SOCl_2 dans le toluène de façon analogue à un acide carboxylique. Le composé **2** alors obtenu, de formule brute $\text{C}_7\text{H}_7\text{SOCl}$, mis en solution dans l'éther en présence de pyridine ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) et de **(-)-menthol**, conduit au *para*-toluènesulfinate de menthyle **3**. On obtient un mélange de deux stéréoisomères du composé **3**. L'un de ces stéréoisomères, le **(-)-(S_S)-*para*-toluènesulfinate de menthyle**, cristallise dans la propanone, l'autre stéréoisomère y est soluble. Le **(+)-(R_S)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde 1** est ensuite obtenu par réaction de l'un de ces stéréoisomères avec l'iodure de méthylmagnésium.

- 4- A l'aide du *document 1*, représenter, en convention spatiale de Cram le (+)-(*R*_S)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **1** dont la formule topologique plane a été précédemment donnée. Justifier l'existence d'un moment dipolaire important pour ce composé **1**.
- 5- Par analogie avec les transformations décrites au *document 2*, représenter la formule topologique plane du composé **2**, puis celle du *para*-toluènesulfinate de menthyle **3**.
- 6- Quel est l'intérêt de la pyridine dans cette synthèse ? On rappelle que l'ordre de grandeur du pK_a du couple pyridinium/pyridine (C₅H₅NH⁺/C₅H₅N) est de 5, ceux des couples alcool/alcoolate généralement de 16 à 18.
- 7- Pourquoi l'un des stéréoisomères de **3** cristallise-t-il dans la propanone alors que l'autre y est soluble ?
- 8- Quel réactif, de l'iodométhane ou de l'iodure de méthylmagnésium, pourrait être retenu pour transformer le composé **3** en méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **1** ? Justifier votre réponse.

Transformation du (+)-(*R*_S)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **1**

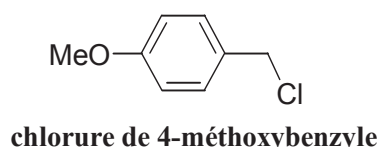
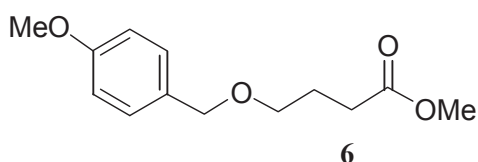
La γ -butyrolactone, ester cyclique de formule brute C₄H₆O₂, subit une réaction de saponification (voir *document 3*). On isole un solide ionique **4**, de formule brute C₄H₇O₃Na, dont le spectre RMN ¹H, réalisé dans l'eau deutérée D₂O, présente les signaux regroupés dans le tableau ci-dessous :

Proton	Déplacement chimique en ppm	Multiplicité	Constante de couplage en Hz	Intégration
H _a	1,8	multiplet		2
H _b	2,5	triplet	7,5	2
H _c	3,8	triplet	6,1	2

Le spectre infrarouge de **4** présente, entre autres, deux bandes larges centrées vers **3320 cm⁻¹** et **2950 cm⁻¹** ainsi qu'une bande vers **1560 cm⁻¹**.

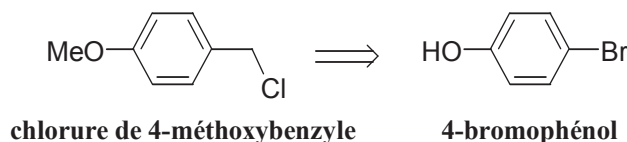
- 9- Représenter la formule topologique du solide ionique **4**.
- 10- Quel est le proton de **4** dont le signal n'est pas observé en RMN ¹H dans un solvant protique tel que D₂O ? En expliquer la raison.
- 11- Attribuer les bandes IR aux liaisons concernées. Expliquer pourquoi la bande à 1560 cm⁻¹ est observée à un si faible nombre d'onde.
- 12- Attribuer l'ensemble des signaux observés en RMN ¹H aux différents protons notés H_a, H_b et H_c du composé **4**. Justifier la multiplicité des signaux observés pour les protons H_b et H_c.

Le solide ionique **4**, mis en solution dans le diméthylformamide (DMF, (CH₃)₂NCHO, solvant polaire aprotique), est traité par l'iodométhane. On obtient le composé **5**, non isolé, qui après ajout d'hydrure de sodium (NaH ou (Na⁺, H⁻)) et observation d'un dégagement gazeux, est transformé en **6** par le chlorure de 4-méthoxybenzyle. Ces deux derniers composés sont représentés ci-après :



- 13- Représenter la formule topologique du composé **5**. Proposer un mécanisme pour la réaction de transformation de **4** en **5** et le nommer. Justifier le choix du mécanisme.
- 14- Indiquer la nature du gaz formé lors de la transformation de **5** en **6**. Quel est le rôle de l'hydrure de sodium ? Quel autre réactif aurait-on pu employer pour cette transformation ?
- 15- Proposer une suite de transformations chimiques pour préparer le chlorure de 4-méthoxybenzyle à partir de 4-bromophénol. Préciser les réactifs et solvants pour chacune de ces

transformations chimiques :



NB : On précise que l'on peut transformer un alcool en chloroalcane par action de chlorure de thionyle SOCl_2 (classique mais théoriquement hors-programme). Ce n'est pas la réponse attendue ici.

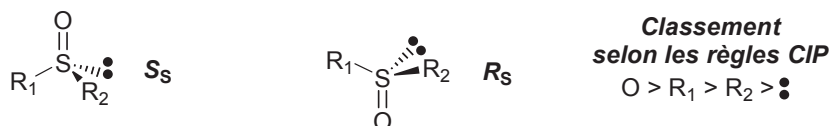
La fin de la synthèse fait intervenir le (+)-(*R*_s)-méthyl-*para*-tolylsulfoxyde **1**, puis la chimie des sulfoxydes (*document 1*).

Document 1 - Les sulfoxydes

Les sulfoxydes sont des molécules organiques contenant un groupe fonctionnel sulfinyle SO. Les sulfoxydes présentent un fort moment dipolaire. L'énergie nécessaire à l'inversion de configuration de l'atome de soufre est très élevée (de l'ordre de 150 à 180 kJ mol^{-1}). À température ambiante, l'énergie requise pour inverser le centre de chiralité est donc suffisamment élevée pour qu'un sulfoxyde optiquement actif ne se racémise pas :

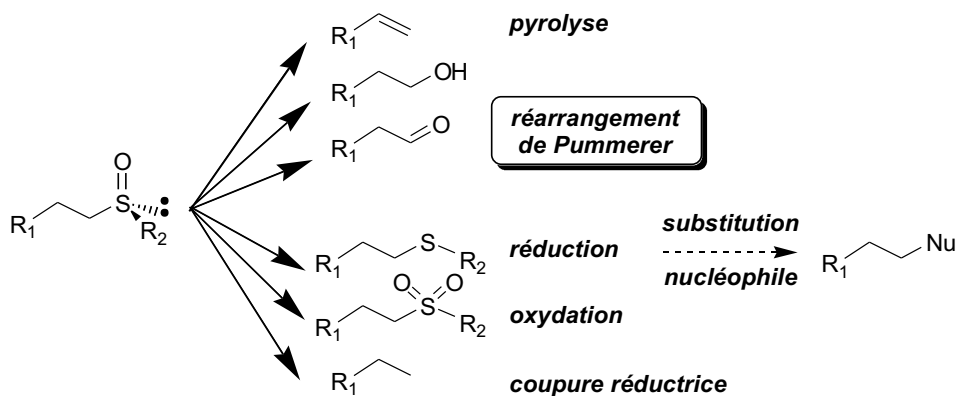


On notera, respectivement *R*_s et *S*_s, le stéréodescripteur *R* ou *S* de l'atome de soufre. Ainsi, si l'oxygène est prioritaire selon les règles de Cahn Ingold et Prelog (règles CIP) sur un groupe alkyle *R*₁, ce dernier prioritaire sur un groupe alkyle *R*₂, lui-même prioritaire sur le doublet d'électrons non liant, représenté par « •• » et affecté d'un numéro atomique et d'un nombre de masse nuls, on a :



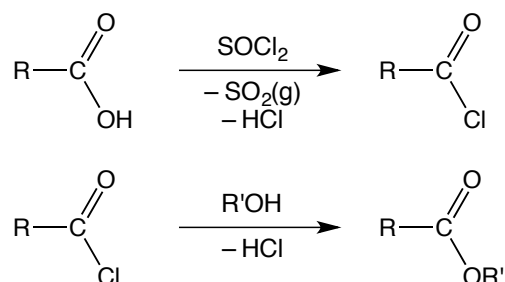
Par ailleurs, les sulfoxydes ont la particularité de stabiliser les charges négatives sur un atome de carbone situé en α de SO. Les sulfoxydes sont ainsi utilisés pour générer des nucléophiles carbonés très utiles en synthèse organique.

Enfin, la singularité des sulfoxydes réside en leurs transformations aisées en d'autres fonctions organiques présentées ci-dessous :

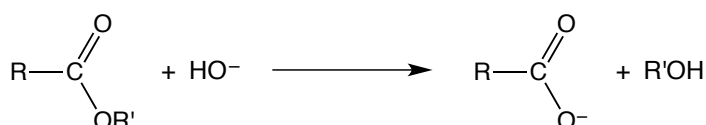


Le réarrangement de Pummerer permet notamment la transformation des sulfoxydes en aldéhydes. Toutefois, ce réarrangement se limite aux sulfoxydes possédant un hydrogène acide en α de SO et aux substrats non sensibles à des milieux acides. En effet, la réaction s'effectue généralement au reflux de l'acide éthanóïque.

Document 2 - Transformation des acides carboxyliques en esters



Document 3 - Réaction de saponification d'un ester non cyclique



Données spectrales

Données RMN ¹H : gamme de déplacements chimiques 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

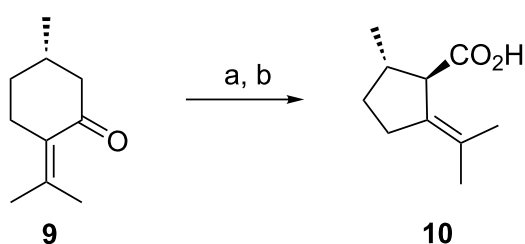
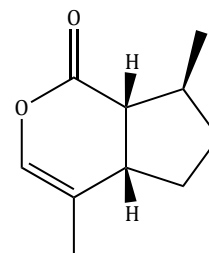
Données INFRAROUGE : nombres d'onde associé à la vibration d'élongation de quelques liaisons

Liaison	O-H	C-H	C=C	C=O	S=O
σ (cm ⁻¹)	3300-3600	2910-2970	1580-1620	1710-1750	1030-1050

RESOLUTION DE PROBLEME : UNE ETAPE DE SYNTHESE VERS LA NEPETALACTONE

La népétalactone est la molécule active de l' « herbe à chat ». Il s'agit en réalité d'un psychotrope agissant sur l'espèce féline (voir ci-contre).

Une étape de synthèse de la népétalactone par WOLINSKI et coll. est retranscrite ci-dessous, à partir d'un dérivé du (+)-menthol :



a) Br₂, HOAc, 0 °C; b) KOH, H₂O, reflux

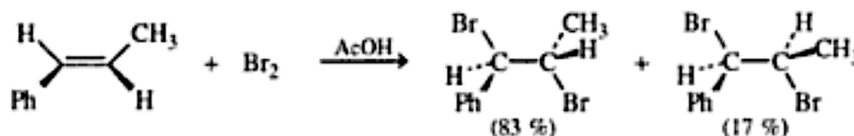
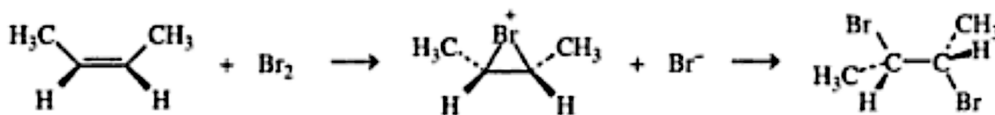
Expliquez la transformation réalisée d'un point de vue mécanistique. Vous vous appuyerez sur les documents présentés ci-dessous. Vous ne vous intéresserez pas, dans un premier temps, à la stéréochimie.

[5/2 seulement] En bonus ultime, vous pourrez vous pencher sur la stéréochimie du carbone asymétrique nouvellement créé dans le produit final majoritaire.

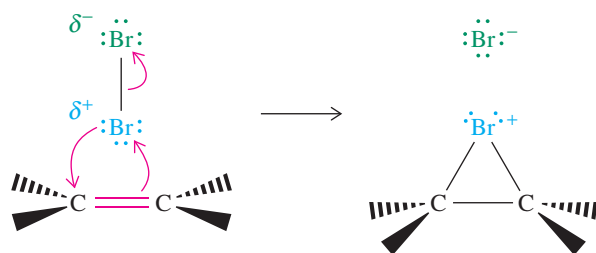
Document 4 – Addition d'halogènes sur les alcènes

(d'après « Chimie organique avancée », F. A. CAREY & R. J. SUNDBERG, volume 2, éd. De Boeck Supérieur, 1997)

L'addition de chlore et de brome sur les alcènes est une réaction très générale. La compréhension du mécanisme de ces additions d'halogènes est en grande partie due aux études portant sur la stéréochimie de ces réactions. La plupart des types d'alcènes sont connus pour réaliser l'addition du brome d'une manière stéréospécifique aboutissant au produit d'addition *anti*. Les ions bromonium intermédiaires cycliques chargés positivement, fournissent une explication séduisante de la stéréospécificité observée, puisqu'ils subissent une ouverture nucléophile selon une réaction de S_N2 de la part de l'ion bromure :

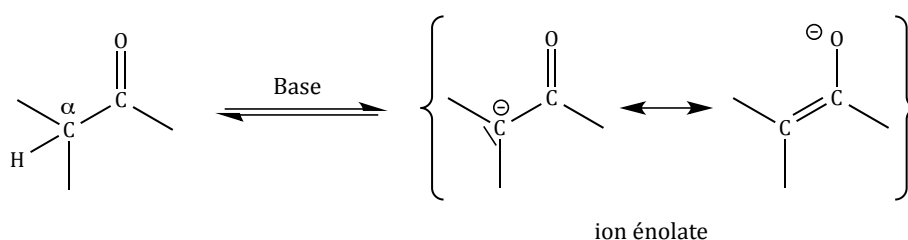


La formation de l'ion bromonium est soumise à des contraintes stériques relatives à l'approche du dibrome sur l'une et l'autre des faces de l'alcène :



Document 5 – Acidité en α d'un groupement carbonyle

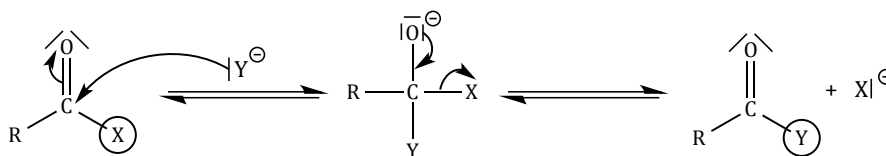
Dans un dérivé carbonylé (aldéhyde ou cétone), les éventuels atomes d'hydrogène portés par un atome de carbone voisin du groupement carbonyle C=O, dit « en alpha de C=O », présentent un caractère acide :



En milieu basique, ces dérivés carbonylés dit « énolesables » sont donc en équilibre avec un ion énolate, qui est un bon nucléophile carboné.

Document 6 – Mécanisme d'addition nucléophile suivie d'une élimination ($Ad_N + E$)

Ce mécanisme permet la substitution sur un atome de carbone trigonal d'un groupement X partant par un groupement Y entrant, issu d'un réactif nucléophile :



Document 7 – Tensions de cycle par groupement CH_2 dans les cycloalcanes

On peut calculer à partir de données thermodynamiques la « tension de cycle », qui désigne la déstabilisation du cycloalcane par rapport à l'alcane acyclique linéaire correspondant, due aux contraintes d'angles de liaisons et d'angles de torsion issues de la géométrie du cycle. On la comptabilise ici en $(kJ\ mol^{-1}\ (CH_2)^{-1})$. Plus elle est élevée, moins le cycloalcane est stable, et plus il aura tendance à être facilement ouvert en conditions nucléophiles.

Cyclopropane	9,2	Cyclobutane	6,6
Cyclopentane	1,3	Cyclohexane	0,0
Cycloheptane	0,9	Cyclooctane	1,3
Cyclononane	1,4	Cyclodécane	1,4
Cycloundécane	1,1	Cyclododécane	0,2