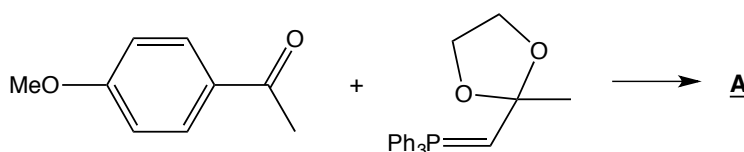


TD 06**Création de liaisons C=C en synthèse organique**

COMPETENCES	ENTRAINEMENT
Reconnaitre une réaction de Wittig et déterminer le produit principal (O61)	Exo 1
Identifier le dérivé carbonylé, le dérivé halogéné précurseur de l'ylure, et les conditions expérimentales permettant la création d'une liaison C=C par une réaction de Wittig (O62)	Exos 1, 3
Identifier une réaction de métathèse croisée ou cyclisante des alcènes et déterminer le produit principal (O63)	Exo 2
Identifier des réactants possibles pour synthétiser un alcène par métathèse des alcènes (O64)	Exo 3

EXERCICES DE COMPETENCES**EXERCICE 1 (**)** : SEQUENCES REACTIONNELLES COURTES

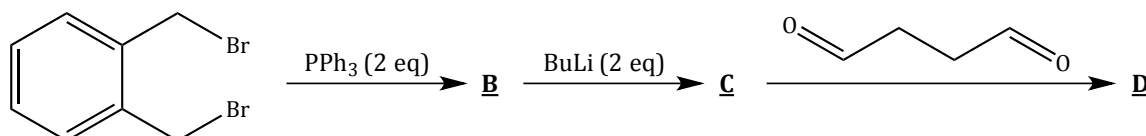
1/ On étudie la réaction suivante :



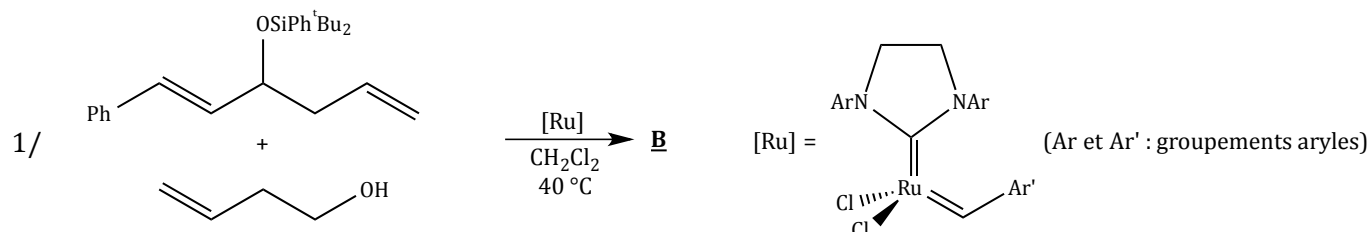
1.a/ Déterminer la structure de **A**, de configuration (*Z*).

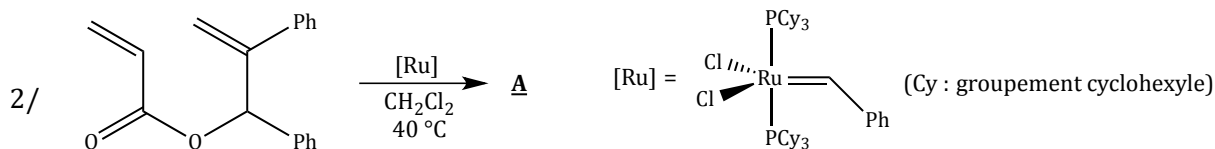
1.b/ Proposer une synthèse pour le réactif de Wittig utilisé.

2/ Donner la structure des composés **B**, **C** et **D** dans la séquence réactionnelle suivante :

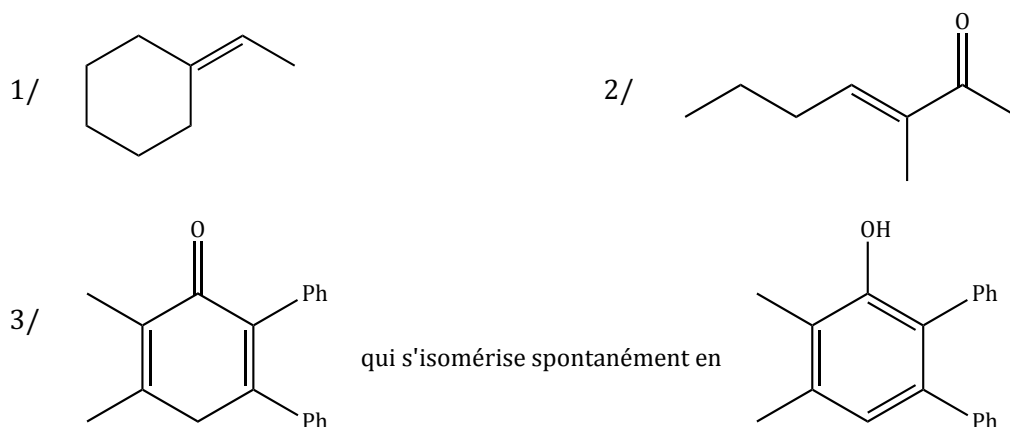
**EXERCICE 2 (**)** : REACTIONS DE METATHESE DES ALCENES

Indiquer le produit majoritaire des réactions suivantes, en justifiant si besoin :

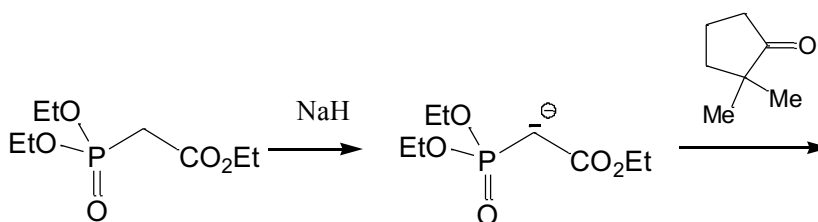


**EXERCICE 3 (***) : RETROSYNTHÈSE**

Proposer des conditions réactionnelles permettant d'obtenir les composés suivants par une étape de formation de liaison(s) double(s) C=C. Plusieurs réponses sont parfois possibles.

**EXERCICES DE REFLEXION****EXERCICE 4 (***) : REACTION DE HORNER-WADSWORTH-EMMONS**

La figure ci-dessous présente un exemple de réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.



1/ Le phosphonate $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ est préparé à partir de $\text{P}(\text{OEt})_3$ et du bromoacétate d'éthyle $\text{Br}-\text{CH}_2\text{COOEt}$. Sachant que :

- le mécanisme est séquentiel ;
- la première étape est une substitution nucléophile dans laquelle le phosphite de triéthyle $\text{P}(\text{OEt})_3$ est le nucléophile ;
- le sous-produit de la réaction est le bromoéthane

1.a/ Ecrire une formule de Lewis du phosphite de triéthyle $\text{P}(\text{OEt})_3$.

1.b/ Proposer un mécanisme pour la formation du phosphonate.

2/ Quel est le rôle de NaH dans la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons ? Quel est l'intérêt d'utiliser ce réactif ?

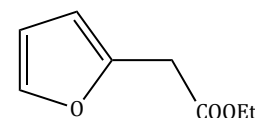
3/ Justifier la stabilité du dérivé phosphoré ainsi formé.

4/ La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons est similaire à la réaction de Wittig. Elle permet d'obtenir sélectivement l'alcène de configuration (*E*). Identifier le produit principal de cette réaction.

5/ Quel est le sous-produit de la réaction ? Conclure quant à la facilité de traitement du brut réactionnel visant à isoler le produit principal.

EXERCICE 5 (***) : SYNTHÈSE STÉRIOCONTROLÉE DE LA MONENSINE

En 1979, Y. KISHI a publié la synthèse stéréocontrôlée de la monensine. On étudie la synthèse d'un des synthons **K** à partir du furan-2-ylacétate d'éthyle **A** ci-contre.



A est d'abord soumis à l'action du LDA à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF. Puis un équivalent d'iodométhane est additionné, conduisant à la formation de deux stéréoisomères **B** et **B'**. On isole **B**, de configuration (*R*), par dédoublement du racémique.

1/ Identifier **B** et **B'**. A quelle réaction cette transformation s'apparente-t-elle ? En donner le mécanisme réactionnel.

B est ensuite traité par le tétrahydroaluminate de lithium. On peut isoler **C** après hydrolyse acide, dont le spectre IR présente une large bande d'absorption au-delà de 3000 cm^{-1} . **C** est soumis à l'action du trioxyde de chrome dans le dichlorométhane anhydre, en présence de pyridine, puis le composé formé **D** (qui ne présente plus la bande large au-delà de 3000 cm^{-1}) est additionné de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{COOEt}$, pour conduire à **E**.

2/ Identifier **C** et **D**. Aurait-on pu transformer **B** en **D** en une seule étape ? A votre avis, quelle est la raison qui a conduit les auteurs de la synthèse à procéder à la transformation en deux étapes ?

3/ Comment prépare-t-on $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{COOEt}$?

4/ Quelle est la réaction mise en œuvre pour obtenir **E** ? Quelle est la structure du composé **E**, dont on précise qu'il est de configuration (*E*) ?

E est de nouveau soumis à l'action du tétrahydroaluminate de lithium, conduisant après hydrolyse au produit **F**. Puis **F** est additionné à une suspension d'hydrure de potassium KH et de bromophénylméthane (bromure de benzyle) dans le THF. Le produit **G** isolé est à son tour soumis à l'action du borane dans le THF. On obtient **H** comme produit majoritaire après hydrolyse à l'aide d'une solution basique d'eau oxygénée. **H** présente deux nouveaux atomes de carbone asymétriques de configuration absolue (*R*).

5/ Donner la structure des composés **F**, **G** et **H**, en prenant en compte la stéréochimie. Donner le nom de chaque étape synthétique.

H est ensuite transformé en éther méthylique **I**.

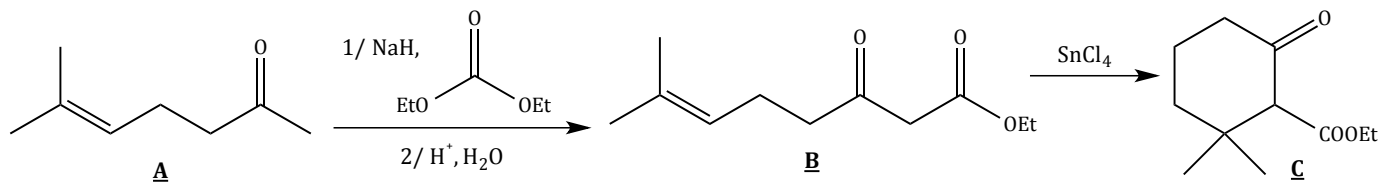
6/ Proposer des conditions réactionnelles pour cette transformation.

I est soumis à une réaction d'hydrogénation partielle. Un composé **J** est isolé, de formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$. On précise que le cycle furanique n'est pas réactif dans ces conditions.

7/ Identifier le composé **J**. Analyser les étapes précédentes sous l'angle de la protection sélective d'une fonction.

EXERCICE 6 (***) : SYNTHÈSE DE L'ARENANE A (D'APRÈS OIC)

La synthèse de l'arénane A ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$), molécule naturelle produite par une éponge marine, *Dysidea arenaria* est étudiée dans ce problème. L'arénane A pourrait se révéler utile dans la lutte contre certains cancers : la molécule montre en effet des propriétés cytotoxiques remarquables contre certaines lignées cancéreuses humaines.

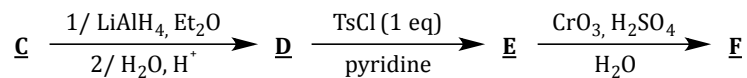
1/ Première étape de synthèse

Le composé **A**, en solution dans le THF, est ajouté goutte à goutte à une solution de carbonate de diéthyle et d'hydruide de sodium en proportions stœchiométriques. Le milieu est ensuite chauffé à reflux du solvant. Après hydrolyse acide modérée, le composé **B** est isolé. Puis **B** est placé en milieu acide de Lewis (SnCl_4), où il cyclise en formant **C**.

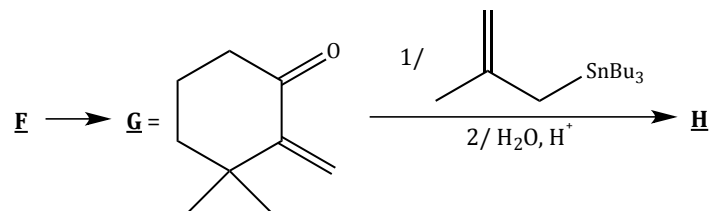
1.a/ Quel est le rôle de NaH ? En déduire le mécanisme de la réaction de formation de **B**.

1.b/ En milieu acide, le β -cétoester **B** est en équilibre avec un énol **B'**. Identifier cet énol et justifier sa stabilité particulière.

1.c/ Montrer qu'un énol est un bon nucléophile. En déduire, sous catalyse acide de Lewis, un mécanisme pour cette cyclisation à partir de **B'**. On supposera pour cela que SnCl_4 a le même rôle qu'un acide de Brönsted, et on fera donc intervenir un proton H^+ comme espèce catalytique dans le mécanisme proposé.

2/ Deuxième étape

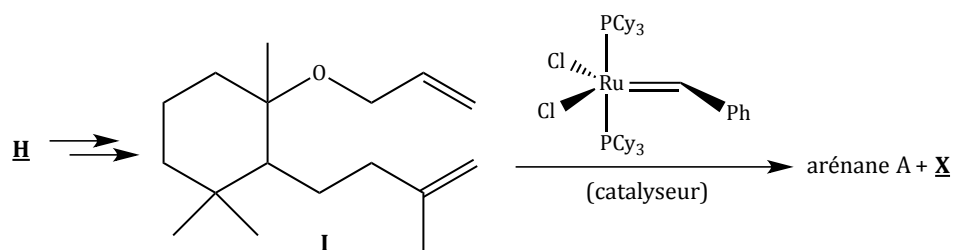
Identifier **D**, **E** et **F**. Quel est le rôle de l'étape **D** \rightarrow **E** dans cette séquence réactionnelle ? Est-ce un choix habituel ?

3/ Troisième étape

3.a/ Quel est le type de transformation mise en jeu dans le passage de **F** à **G** ? Quel type de réactif faut-il mettre en œuvre ?

3.b/ Pouvez-vous compléter la réponse faite à la question 2 concernant le rôle de l'étape **D** \rightarrow **E** ?

3.c/ Le tributylallylstannate, réactif de l'étape menant à **H**, est un organométallique conduisant facilement à des additions de Michael. En déduire la structure de **H** et le mécanisme de sa formation.

4/ Quatrième étape

4.a/ Proposer une séquence réactionnelle pour la transformation de **H** en **I**.

La dernière transformation est une réaction de métathèse catalysée par un catalyseur de Grubbs de première génération.

4.b/ Indiquer la structure des deux produits obtenus. De quel type de réaction de métathèse s'agit-il ?

4.c/ Quelle est la force motrice de cette réaction ?