

TD 02

Interconversion de fonctions à partir des acides carboxyliques et de leurs dérivés

| CAPACITES EXIGIBLES | ENTRAINEMENT |
|---|--------------------------------|
| Comparer les réactivités électrophiles des acides carboxyliques, chlorures d'acyle, anhydrides d'acide, esters, amides, les aptitudes nucléofuges des groupes partants dans les molécules correspondantes, et en déduire l'importance de l'activation du groupement carboxyle (O21) | Exo <u>1</u> , 4, 8 |
| Proposer et/ou analyser différents moyens d'activation d'un groupement carboxyle (O22) | Exo <u>1</u> , <u>2</u> , 4, 5 |
| Expliquer comment obtenir un bon rendement de synthèse d'ester à partir d'un alcool I ^{aire} ou II ^{aire} et d'un acide carboxylique selon la méthode choisie et les conditions opératoires (O23) | Exo <u>1</u> , 4 |
| Justifier le choix des conditions opératoires retenues pour la synthèse des amides (O24) | Exo <u>1</u> , <u>2</u> , 5, 7 |
| Déduire de la structure d'un polyester ou d'un polyamide la formule du ou des monomère(s) correspondant(s) (O25) | Exo <u>4</u> |
| Justifier le choix des conditions opératoires d'hydrolyse (O26) | Exo <u>1</u> , 5, 6 |
| Utiliser la formation des esters et des amides dans le cadre d'une stratégie de synthèse nécessitant la protection d'un groupement hydroxyle ou amino (O27) | Exo <u>1</u> , 5 |

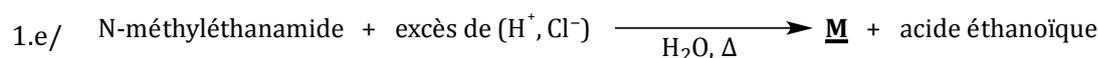
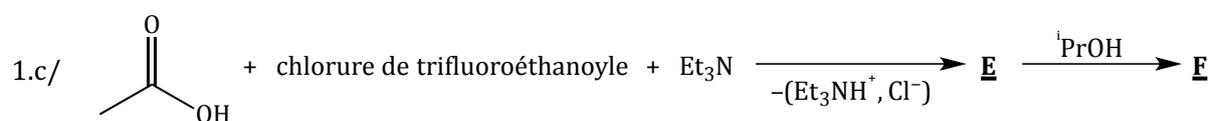
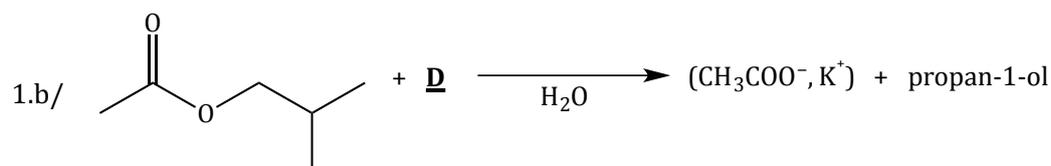
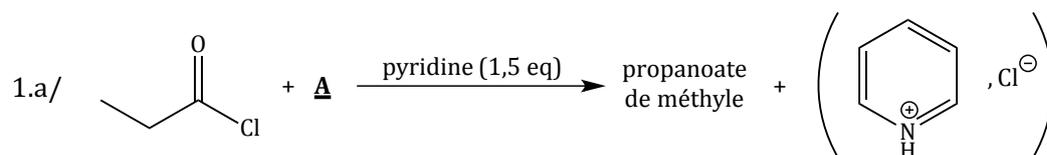
QCM DE COURS

Les propositions suivantes sont-elles vraies ou fausses ? Le cas échéant, les corriger.

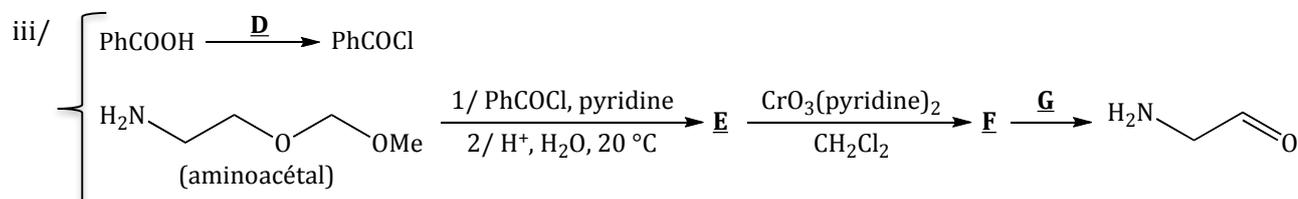
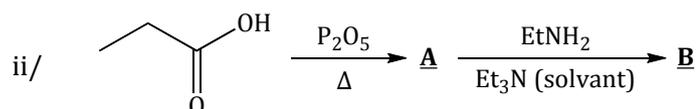
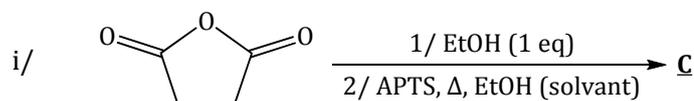
- 1/ Le butanoate de tertio-butyle peut être préparé par action du butanoate de sodium sur le 2-bromo-2-méthylpropane.
- 2/ Dans une réaction d'estérification de Fischer, le milieu réactionnel est chauffé afin d'augmenter le rendement de la synthèse.
- 3/ Dans la réaction de saponification d'un ester, la soude est introduite en quantité catalytique.
- 4/ On peut utiliser une amine secondaire pour empêcher la formation de HCl lors de l'acylation d'un alcool par un chlorure d'acyle.
- 5/ Les amides peuvent être synthétisés à partir des acides carboxyliques dans des conditions douces de catalyse acide.
- 6/ Lors d'une réaction d'acylation d'une amine par un anhydride d'acide, l'addition d'une base non nucléophile est absolument nécessaire.
- 7/ Les fonctions amines peuvent être protégées sous la forme d'amides. La déprotection peut se faire en milieu acide.
- 8/ Pour la synthèse d'un ester à partir d'un acide carboxylique et d'un alcool, une catalyse basique est possible.

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

1/ Compléter les schémas réactionnels suivants :



2/ On considère les mini-synthèses suivantes :



2.a/ Compléter les schémas réactionnels.

2.b/ Ecrire le mécanisme de formation de **C** (mécanisme en deux étapes réactionnelles).

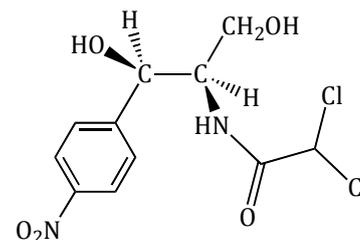
2.c/ Expliquer pourquoi, dans la séquence réactionnelle i/, les deux étapes se déroulent dans des conditions opératoires très différentes.

2.d/ Décrire les séquences réactionnelles ii/ et iii/ en terme de stratégie de synthèse (protection, déprotection, activation...).

2.e/ Quel est le mécanisme de formation de l'aminoéthanal à partir de **F** (séquence réactionnelle iii) ?

EXERCICE 2 (): SYNTHÈSE DU CHLORAMPHÉNICOL**

Le chloramphénicol ci-contre est le premier antibiotique possédant un large spectre d'action à avoir été synthétisé. Le stéréoisomère actif est représenté ci-contre.



1/ Déterminer les descripteurs stéréochimiques des atomes de carbone asymétriques.

2/ On pourrait obtenir le chloramphénicol à partir d'un mélange équimolaire d'une amine primaire et de l'acide dichloroéthanoïque. Quelle est cette amine **A** ? Pour quelles raisons la réaction entre ces deux partenaires ne fonctionne-t-elle pas ?

3/ Comment peut-on remédier à ce problème en remplaçant l'acide dichloroéthanoïque par un autre réactif ? Proposer des conditions expérimentales permettant ainsi d'obtenir le chloramphénicol avec un bon rendement.

4/ On observe alors également la formation de deux produits secondaires dont le spectre IR contient en particulier une bande d'absorption forte au-dessus de 1740 cm^{-1} . Quels sont-ils ? Pourquoi le chloramphénicol est-il le produit majoritaire ? Comment pourrait-on en principe obtenir sélectivement le chloramphénicol en modifiant le schéma de synthèse précédent ?

Extrait de table IR

| liaison | nature | nombre d'onde (cm^{-1}) | intensité |
|------------------------|---------|--|--------------|
| C=O anhydrides | valence | 1800-1850 1740-1790 | F ; 2 bandes |
| C=O chlorure d'acide | valence | 1790-1815 | F |
| C=O ester | valence | 1735-1750 | F |
| C=O aldéhyde et cétone | valence | 1700-1740 abaissement de 20 à 30 cm^{-1} si conjugaison | F |
| C=O acide carboxylique | valence | 1700-1725 | F |
| C=O amide | valence | 1650-1700 | F |
| C=C | valence | 1620-1690 | m |

EXERCICES DE REFLEXION**EXERCICE 3 (*+): ACTION DU DIAZOMÉTHANE SUR UN ACIDE CARBOXYLIQUE**

Le traitement de l'acide éthanoïque par une solution étherée de diazométhane conduit à un dégagement gazeux et au produit **A**, dont le spectre IR ne présente plus de bande au-delà de 3050 cm^{-1} , et présente une bande fine et intense vers 1740 cm^{-1} . Son spectre RMN ^1H consiste en deux singulets de même intégration relative.

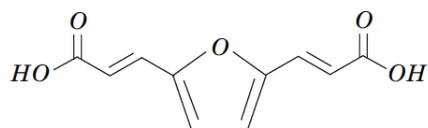
1/ Le diazométhane a pour formule $\text{CH}_2\text{-N}_2$. Proposer une formule de Lewis pour ce composé.

2/ La première réaction avec l'acide éthanoïque est une réaction acido-basique. Quel est l'intermédiaire formé lors de cette réaction ? En déduire le mécanisme de la réaction de transformation de l'acide éthanoïque en **A**, en justifiant sa facilité.

EXERCICE 4 (): POLYESTERS FURANIQUES (D'APRES CENTRALE)**

Les polyesters furaniques sont des polymères photosensibles (sensibilité aux radiations UV) utilisés en industrie graphique (plaques d'impression offset). Ils sont synthétisés à partir de dérivés du furane issus de la biomasse et constituent donc une alternative aux polymères issus de dérivés pétroliers.

Le diacide furanacrylique, représenté ci-dessous, est chauffé à reflux en présence de chlorure de thionyle (SOCl_2) dans le diméthylformamide (ou diméthylméthanamide, DMF) pendant 4h. Le produit obtenu (X) 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 (Y).



1/ Donner les formules semi-développées de (X) et (Y).

2/ Quel est le rôle de la triéthylamine ? Quel est le rôle du sulfate de sodium anhydre ?

Le composé (Y) peut ensuite participer à des polymérisations par *trans*-estérification en réagissant par exemple avec un diol comme l'hexane-1,6-diol, en quantité stœchiométrique, à chaud, dans un montage de distillation fractionnée.

3/ Quel est le produit de la réaction de transestérification du méthanol sur l'éthanoate d'éthyle. Quelles sont les conditions dans lesquelles cette réaction doit avoir lieu pour être suffisamment rapide et quantitative ?

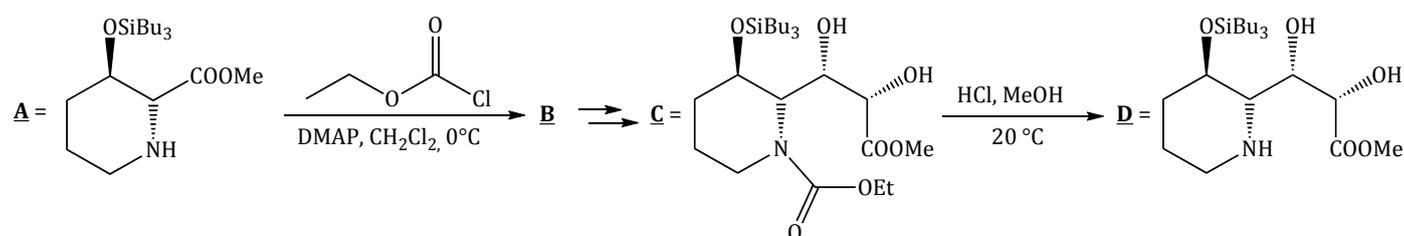
4/ Rappeler le mécanisme de cette réaction de transestérification.

5/ Donner l'équation de la réaction de polymérisation de (Y) avec l'hexane-1,6-diol, conduisant à un polyester linéaire, en précisant la formule topologique des produits. Pourquoi procède-t-on à chaud dans un montage de distillation fractionnée ?

6/ Pourquoi ne réalise-t-on pas cette réaction directement sur (X) ?

EXERCICE 5 (***) : PROTECTION D'UN GROUPEMENT AMINO SOUS FORME DE CARBAMATE (D'APRES CCP)

Le composé **A**, précurseur de la (-)-swainsonine (composé possédant des activités antitumorales et immunologiques), permet d'obtenir **B** par action du chloroformiate de benzyle en présence de 4-(N,N -diméthylamino)pyridine (DMAP) :



1/ La DMAP est une pyridine substituée en position 4 par le groupement $-\text{NMe}_2$. Représenter ce composé.

2/ Proposer une structure pour le composé **B** formé (fonction carbamate, qui permet de protéger la fonction amine), ainsi qu'un mécanisme pour sa formation. Quel est le rôle joué par la DMAP ?

Après un certain nombre d'étapes, le composé **C** est obtenu. Le carbamate subit une hydrolyse en milieu basique dans le méthanol, à température ambiante, permettant de déprotéger la fonction amine.

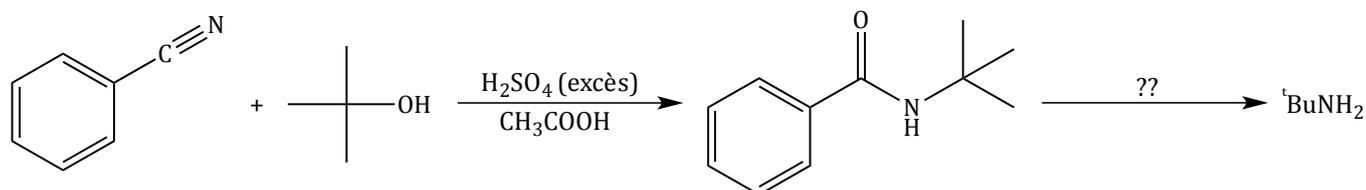
3/ Proposer un mécanisme pour cette réaction de déprotection. Quel est le sous-produit de cette réaction ? En quoi la déprotection est-elle chimiosélective ?

Le composé **D** n'est pas très stable et cyclise rapidement par chauffage, pour donner un lactame **E** (amide cyclique).

4/ Représenter **E** et le mécanisme de sa formation.

EXERCICE 6 (*) : METHODE DE RITTER**

On peut synthétiser grâce à cette méthode des amines primaire ayant un atome de carbone fonctionnel très substitué, à partir d'alcools tertiaires, en deux étapes. Voici un exemple de séquence utilisable pour synthétiser la 1,1-diméthyléthanamine :



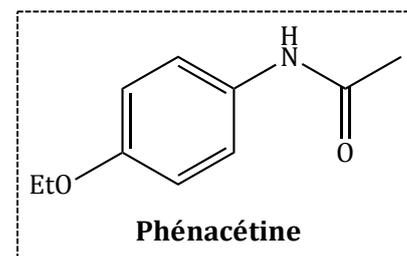
1/ Trouver un mécanisme permettant de rendre compte de la formation de l'amide.

2/ Comment peut-on obtenir ensuite l'amine visée ?

3/ Par quelle autre méthode a priori plus simple pourrait-on obtenir le même produit à partir de l'alcool tertiaire ? Cette méthode a un rendement beaucoup moins élevé que la méthode de RITTER : pour quelles raisons ?

SYNTHESE ORGANIQUE**EXERCICE 7 (**): SYNTHESE DE LA PHENACETINE**

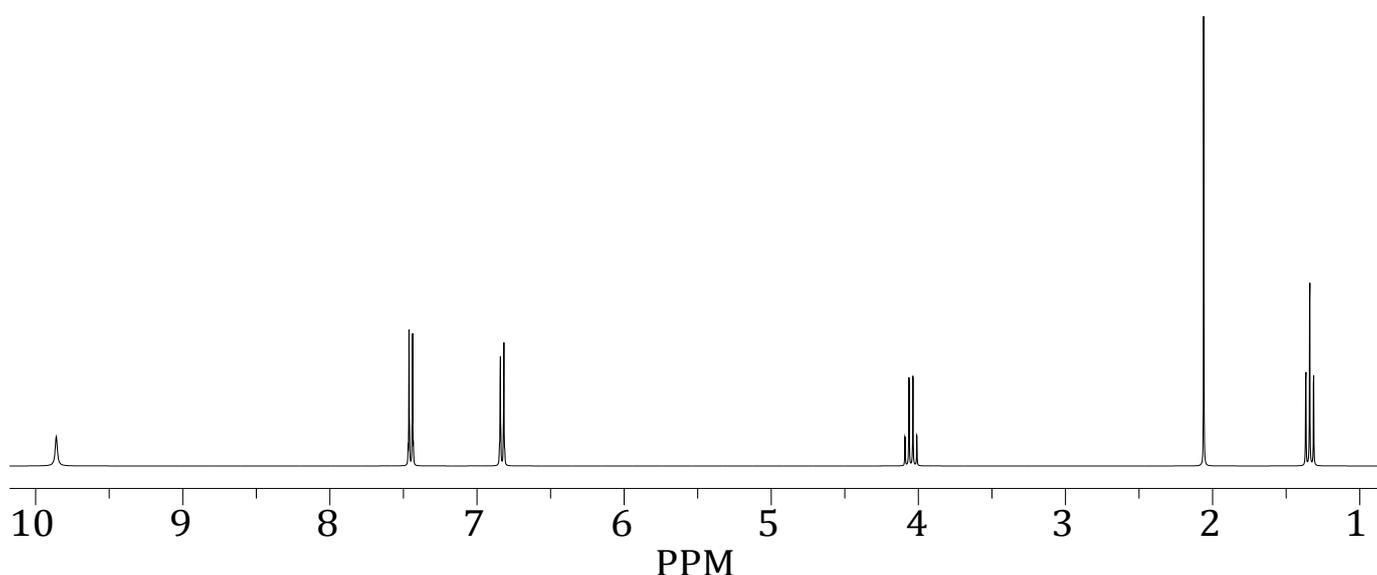
Découverte en 1887, la phénacétine est un composé organique utilisé principalement comme analgésique. Cependant, cancérigène suspectée, elle a été retirée du marché en 1983. On s'intéresse à sa synthèse à partir du *para*-aminophénol.



1/ Etude de la molécule de phénacétine

1.a/ Citer les fonctions chimiques présentes dans cette molécule.

1.b/ Interpréter le spectre de RMN ¹H de la phénacétine, en justifiant les attributions :



2/ On fait d'abord réagir le *para*-aminophénol (ou 4-aminophénol) selon le protocole suivant :

- Dans un ballon tricol de 250 mL, muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule de coulée isobare, introduire 10,0 g de *para*-aminophénol ;
- Sous agitation vigoureuse, ajouter 30 mL d'eau, puis 18 mL d'anhydride éthanoïque ;
- Porter le mélange à reflux pendant 30 minutes ;
- Refroidir, puis transvaser dans un bécher. Refroidir dans un bain de glace : le paracétamol précipite ;
- Essorer sur Büchner, puis laver avec plusieurs portions d'eau glacée ;
- Placer le produit à l'étuve à 90 °C pendant 30 minutes : on obtient $m = 10,2$ g de produit brut sec.

2.a/ Ecrire l'équation de la réaction de synthèse.

2.b/ L'anhydride éthanoïque aurait-il pu réagir différemment avec le *para*-aminophénol ? En tirer une conclusion quant à la réactivité comparée de deux fonctions chimiques.

2.c/ Pourquoi utilise-t-on l'eau comme solvant de cette réaction ? Quel est le risque pris dans ces conditions ? Commenter les masses de réactifs engagées dans la réaction de ce point de vue.

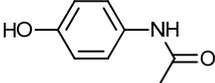
2.d/ Quel est l'intérêt du montage à reflux employé ?

2.e/ Donner le mécanisme de la réaction.

2.f/ Calculer le rendement en produit brut de cette première étape.

3/ Proposer des conditions opératoires permettant de transformer le paracétamol en phénacétine, en prenant en compte les propriétés spécifiques des phénols par rapport aux alcools.

Données :

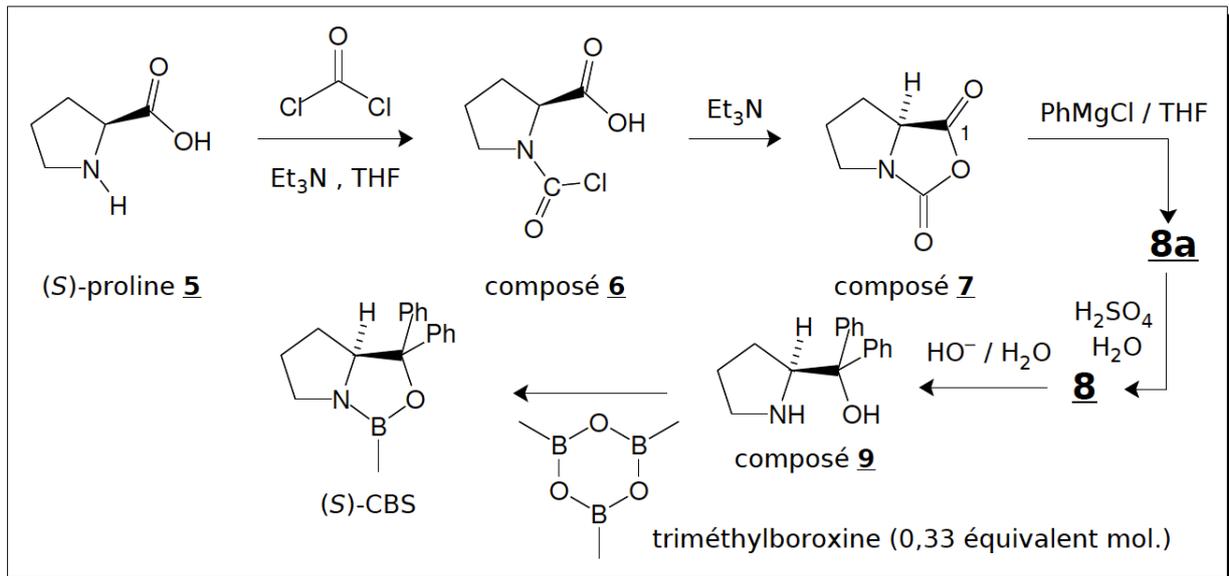
| | |
|--|--|
| <p>Para-aminophénol : $M = 109,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $T_{fus} = 187^\circ\text{C}$ Très peu soluble dans l'eau : 0,8 g dans 100 g d'eau à 20°C 8,5 g dans 100 g d'eau à 96°C Très soluble dans l'éthanol à chaud et à froid Toxique par contact et inhalation</p> | <p>Paracétamol : $M = 151,2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $T_{fus} = 170^\circ\text{C}$ Solubilité dans l'eau : 1,0 g dans 100 g d'eau à 20°C 25 g dans 100 g d'eau à 100°C Soluble dans l'éthanol à chaud et à froid</p>  |
| <p>Anhydride éthanoïque : $M = 102,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $T_{fus} = -73,1^\circ\text{C}$ $T_{éb} = 139,5^\circ\text{C}$ Densité : 1,08 Corrosif et inflammable</p> | |

EXERCICE 8 (***) : SYNTHÈSE DE L'OXAZABOROLIDINE (S)-CBS (OIC 2012)

L'oxazaborolidine, notée (S)-CBS, est un catalyseur synthétisé puis employé par E. J. Corey (prix Nobel de Chimie), R. K. Bakshi et S. Shibata (d'où le sigle CBS) dès 1987. On se propose d'étudier quelques éléments d'une synthèse optimisée de (S)-CBS, décrite dans la revue *Organic Syntheses*. Le premier précurseur de l'oxazaborolidine y est la (S)-proline, un acide α -aminé énantiopur naturel, abondant et peu coûteux.

On rappelle que le pK_A d'un couple (ion ammonium/amine) est voisin de 10 à température ambiante.

Dans un premier temps, la (S)-proline **5** est traitée, en solution dans du THF, par du phosgène COCl_2 (1,2 équivalents molaires), en présence d'un équivalent molaire de triéthylamine. Il se forme un composé intermédiaire **6** non isolé, qui est traité par de la triéthylamine (un équivalent molaire de nouveau). Après agitation, un solide est éliminé par filtration sous pression réduite. Le filtrat contenant le composé **7** est conservé pour l'étape suivante.



1/ Proposer un mécanisme schématique pour l'action du phosgène sur la (S)-proline. Quel est le rôle joué par la triéthylamine ? Commenter la régiosélectivité de la réaction.

2/ Par analogie avec la réaction précédente, proposer un mécanisme schématique pour le passage du composé **6**, non isolé, au N-carboxyanhydride **7**. Quel est le solide isolé par filtration sous pression réduite ?

Le composé **7** est traité, en solution dans le THF, par une solution de chlorure de phénylmagnésium (8 équivalents molaires), conduisant au composé **8a**. Après hydrolyse par une solution aqueuse diluée d'acide sulfurique, le milieu réactionnel est filtré (un solide inorganique est éliminé lors de cette étape), puis concentré sous pression réduite. Ceci provoque une cristallisation. On isole par essorage des cristaux d'un solide ionique **8** contenant un ion organique. Ce solide est remis en suspension dans un mélange homogène de THF et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium en excès. Du toluène est ajouté, la phase organique est récupérée, et on isole le composé **9**, dont la structure est indiquée.

3/ Expliquer pourquoi les deux groupements C=O du N-carboxyanhydride **7** ont une réactivité totalement différente, au point qu'un seul de ces groupements réagit dans les conditions d'une synthèse magnésienne.

4/ Proposer un mécanisme schématique pour la réaction du chlorure de phénylmagnésium avec le composé **7**. Donner la structure du composé **8a** obtenu avant l'hydrolyse acide.

5/ Lors de l'hydrolyse acide, on observe un dégagement gazeux qui trouble l'eau de chaux. Quelle en est la nature ? Proposer un mécanisme pour sa formation.

6/ En déduire la structure du composé ionique **8**.