

TD 01**Interconversion de fonctions mettant en jeu
des dérivés éthyléniques / acétyléniques**

CAPACITES EXIGIBLES	ENTRAINEMENT
Discuter de la régiosélectivité d'une hydratation acido-catalysée d'alcène en prenant en compte la stabilité relative des ions carbénium intermédiaires (O10)	Exos <u>1</u>
Interpréter la régiosélectivité de l'hydroboration d'un alcène en prenant en compte les effets stériques (O12)	Exos <u>1, 5</u>
Analyser ou proposer des conditions réactionnelles pour une réaction d'hydratation régiosélective et/ou stéréosélective d'un alcène (O13)	Exos <u>1, 2, 5</u>
Interpréter la stéréospécificité <i>syn</i> de l'addition de H ₂ sur un alcène/alcyne, à l'aide d'un mécanisme catalytique (O15)	Exos <u>1, 3</u>
Analyser ou proposer des conditions réactionnelles pour l'hydrogénation chimiosélective d'un alcyne (O16)	Exos <u>3</u>
Analyser ou proposer des conditions réactionnelles pour l'élaboration d'un époxyde à partir d'un alcène, dont l'usage d'une base comme HCO ₃ ⁻ (O17)	Exos <u>4</u>
Discuter de la régiosélectivité de l'époxydation sur un polyène (O18)	Exos <u>4</u>
Justifier la régiosélectivité et la stéréosélectivité de l'ouverture nucléophile d'un époxyde en milieu basique aqueux (O19)	Exos <u>4, 5, 9</u>

WARNING ! LES ERREURS LES PLUS CLASSIQUES...

- On pourrait être tenté d'appliquer les réactions des dérivés éthyléniques aux dérivés du benzène. Attention : **la réactivité de doubles liaisons des cycles benzéniques est totalement différente de celles des alcènes**. Par exemple, les réactions d'additions, classiques sur les alcènes, sont très difficiles sur les dérivés du benzène...

- **Pour les réactions d'addition stéréospécifiques sur les liaisons doubles C=C**, on trouvera plus facilement le ou les produits obtenus en dessinant l'alcène dans un plan « horizontal », perpendiculaire au plan de la feuille.

- **Il est impossible de créer de l'activité optique *ex nihilo* en synthèse organique**. Si les réactifs sont tous achiraux, les produits obtenus ne seront jamais optiquement actifs (soit ils seront achiraux, soit on obtiendra des mélanges racémiques).

- Lors de l'étude d'une réaction chimique sur un substrat complexe contenant plusieurs fonctions, il faut bien garder en tête que les réactions intramoléculaires sont possibles et même souvent plus rapides que les réactions intermoléculaires...

QCM DE COURS

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

- 1/ L'hydratation des alcènes trisubstitués RCH=CR'R'' en milieu acide conduit toujours préférentiellement à des alcools tertiaires.
- 2/ La régiosélectivité de l'hydroboration des alcènes est principalement guidée par les effets électroniques des substituants, tout comme pour l'hydratation en milieu acide.
- 3/ L'hydroboration-oxydation et l'hydratation en milieu acide du 2-méthyl-1-phénylbut-1-ène conduisent au même produit.
- 4/ La réduction des alcènes par le dihydrogène en présence de nickel de Raney est stéréospécifique *syn*, alors que l'hydroboration des alcènes est stéréospécifique *anti*.
- 5/ L'hydrogénation catalytique du 1,2-diméthylcyclohexène conduit à deux énantiomères.
- 6/ L'oxydation d'un alcène par un peroxyacide conduit à un diol vicinal de stéréochimie *cis*.
- 7/ L'époxydation suivie d'une hydrolyse basique du propène et sa dihydroxylation à l'aide de N-méthylmorpholine (oxydant) en présence de tétraoxyde d'osmium conduisent à deux stéréoisomères.

EXERCICES DE COMPETENCES

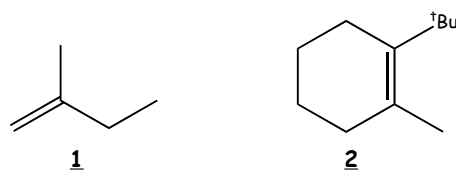
EXERCICE 1 (*) : BILAN DE REACTIONS SUR LES ALCENES

Donner la structure, stéréochimie comprise, du ou des produits obtenus par action sur le (Z)-3-méthylpent-2-ène de :

- 1/ solution aqueuse d'acide sulfurique à 1 mol L⁻¹
- 2/ a- B₂H₆ dans le THF, b- eau oxygénée en milieu basique
- 3/ D₂ en présence de Nickel de Raney dans le pentane
- 4/ a- *m*CPBA (acide *mé*ta-chloroperbenzoïque), b- hydrolyse basique
- 5/ a- ^tBuOOH en présence de OsO₄ (0,01 eq.), b- H₂O

EXERCICE 2 (*) : HYDROBORATION DES ALCENES

- 1/ Donner des conditions usuelles pour une réaction d'hydroboration-oxydation sur un alcène.
- 2/ Préciser la formule du ou des produit(s) majoritaire(s) issu(s) d'une réaction d'hydroboration-oxydation sur les substrats **1** et **2**, en précisant leur stéréochimie :



- 3/ Proposer un mécanisme complet pour l'hydroboration de **1** par le borane (3 équivalents d'alcène pour 1 équivalent de borane).

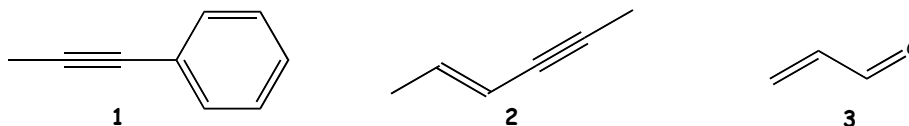
EXERCICE 3 ()** : REGIOSELECTIVITE D'UNE REACTION D'HYDRATATION

Justifier que l'hydratation acido-catalysée du 3,3-diméthylbut-1-ène conduit majoritairement au 2,3-diméthylbutan-2-ol.

EXERCICE 4 ()** : HYDROGENATION CATALYTIQUE

1/ Quel est le produit de la réaction d'hydrogénation du (*Z*)-but-2-ène, catalysée par le platine ? Représenter les étapes mécanistiques simplifiées permettant d'expliquer les caractéristiques stéréochimiques de cette réaction, que l'on précisera.

2/ Quel est (ou quels sont) le(s) produit(s) obtenu(s) par hydrogénation des trois hydrocarbures suivants :

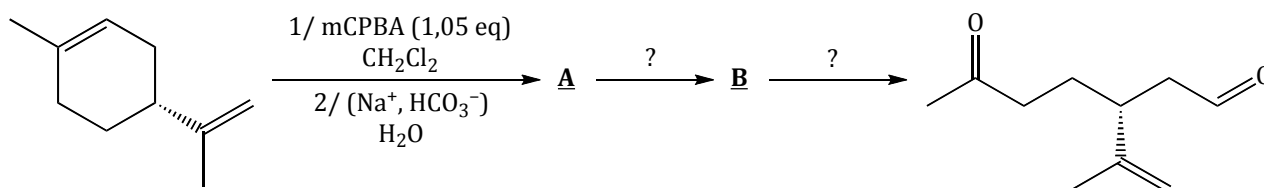


2.a/ si le catalyseur utilisé est le nickel de Raney ;

2.b/ si le catalyseur utilisé est le palladium de Lindlar.

EXERCICE 5 ()** : OXYDATION DES ALCENES EN SYNTHESE

Le (+)-limonène subit la suite de réactions suivante :



1/ A quel type de composés le *m*CPBA appartient-il ? Identifier **A** (stéréochimie comprise) et justifier la régiosélectivité de cette réaction.

2/ Quel est le rôle du traitement par l'hydrogénocarbonate de sodium ?

3/ Proposer des conditions réactionnelles permettant de convertir **A** en le produit final en deux étapes, en identifiant le diol **B** intermédiaire. Comment la dernière étape s'appelle-t-elle ?

4/ Proposer un mécanisme réactionnel pour le passage de **A** à **B**, en précisant bien la stéréochimie de la réaction.

5/ On pourrait être tenté par une synthèse du composé final à partir du (+)-limonène en une seule étape ; obtient-on exclusivement le produit souhaité si l'on traite le (+)-limonène par le periodate de sodium en quantité stœchiométrique, en présence de tétraoxyde d'osmium ? Si ce n'est pas le cas, quels sont les différents produits obtenus en plus du produit souhaité ?

EXERCICE 6 ()** : SYNTHESSES SELECTIVES D'ALCOOLS ET DE DIOLS

1/ Proposer des conditions expérimentales pour la synthèse des composés suivants :

1.a/ propane-1,2-diol à partir du 1-chloropropane, en plusieurs étapes ;

1.b/ (2*R*,3*R*)-butane-2,3-diol (+ énantiomère) à partir du (*E*)-but-2-ène ;

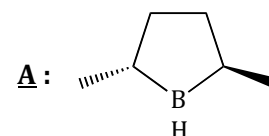
1.c/ (1R,2R)-1-méthylcyclohexane-1,2-diol (+ énantiomère) à partir du 1-méthylcyclohexène.

2/ Rétrosynthèse : Préciser l'alcène à partir duquel, par hydroboration-oxydation, on peut obtenir le (2R,3S)-3-méthylpentan-2-ol et son énantiomère.

EXERCICES DE REFLEXION

EXERCICE 7 (***) : HYDROBORATION ASYMETRIQUE

Le (*R,R*)-2,5-diméthylborolane **A** peut être utilisé comme réactif d'hydroboration.



1/ Montrer que le (*R,R*)-2,5-diméthylborolane est chiral.

Son utilisation pour l'hydroboration-oxydation du 1-méthylcyclopentène conduit à un alcool chiral de configuration absolue (*S,S*), **B**, avec un rendement de 89 % et un excès énantiomérique de 97 %.

2/ Expliquer la stéréosélectivité de la réaction, en examinant le mécanisme d'hydroboration par **A**.

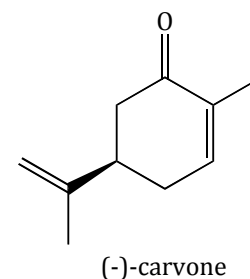
3/ Déterminer la proportion d'alcool **B** dans le produit brut.

EXERCICE 8 (***) : REACTIONS DE REDUCTION ET D'OXYDATION DE LA (-)-CARVONE

La (-)-carvone possède trois liaisons doubles susceptibles d'être réduites. Il peut être intéressant d'élaborer des procédés de réduction chimio- et régiosélectifs.

1/ Identifier le produit **A** issu de l'action du tétrahydroborate de sodium dans l'éthanol sur la (-)-carvone. Combien de stéréoisomères obtient-on ?

2/ La (-)-carvone, hydrogénée sous 1 bar de dihydrogène à 20 °C, en présence de palladium sur charbon, conduit à **B**, de formule $C_{10}H_{16}O$.



2.a/ Donner la structure de **B**.

2.b/ Comment peut-on qualifier cette réaction en terme de sélectivité ?

3/ L'action sur la (-)-carvone de poudre de zinc en présence de soude conduit à un composé **C** de formule brute $C_{10}H_{16}O$, distinct de **B**. Sur son spectre IR, la bande de vibration d'élongation $C=O$ n'a pas disparu, mais son nombre d'onde a augmenté de 19 cm^{-1} . Identifier le produit **C**, de configuration (*R,S*).

4/ Quel produit **D** obtient-on par action d'un équivalent de mCPBA sur la (-)-carvone ? Justifier la régiosélectivité de cette réaction.

EXERCICE 9 (***) : STEREOCHIMIE D'ADDITION DU DIHYDROGENE ET DU DIBROME

On considère le (*E*)-2,3-dibromobut-2-ène **A**.

1/ L'hydrogénation de **A** conduit à deux stéréoisomères **B₁** et **B₂**. Quelle est la stéréochimie de la réaction ? Donner les structures des deux produits. Quelle relation de stéréoisomérisation existe-t-elle entre eux ? Le mélange obtenu est-il optiquement actif ?

En présence d'un excès de dibrome, un alcène subit une addition de $Br-Br$ sur la liaison double $C=C$: c'est la réaction de bromation d'un alcène.

2/ Quel est le produit de bromation de l'éthylène ?

On observe une stéréospécificité pour cette réaction. En effet, la bromation du (*Z*)-but-2-ène conduit aux deux stéréoisomères **B₁** et **B₂** précédents. En revanche, la bromation du (*E*)-but-2-ène conduit à un unique produit **B₃**.

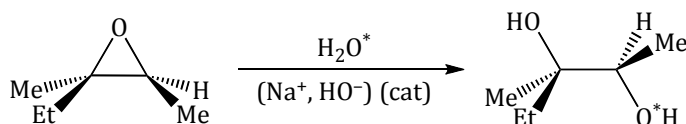
3/ A partir des résultats de la bromation du (*Z*)-but-2-ène, déterminer la stéréospécificité de la réaction de bromation.

4/ Pourquoi n'obtient-on qu'un seul produit dans la bromation du (*E*)-but-2-ène ?

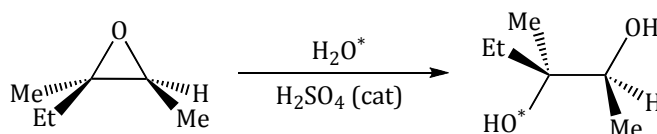
5/ Sachant que la première étape conduit à un ion ponté bromonium, dont la structure est similaire à celle d'un époxyde, écrire le mécanisme de la bromation du (*Z*)-but-2-ène permettant d'expliquer la stéréospécificité de la réaction.

EXERCICE 10 (***) : SELECTIVITE DE L'OUVERTURE D'UN EPOXYDE

1/ Expliquer la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction suivante, dans laquelle on a utilisé de l'eau isotopiquement marquée à l'oxygène 18 (O^*) :



2/ L'hydrolyse des époxydes peut également être menée sous catalyse acide, mais la sélectivité de cette réaction est différente :



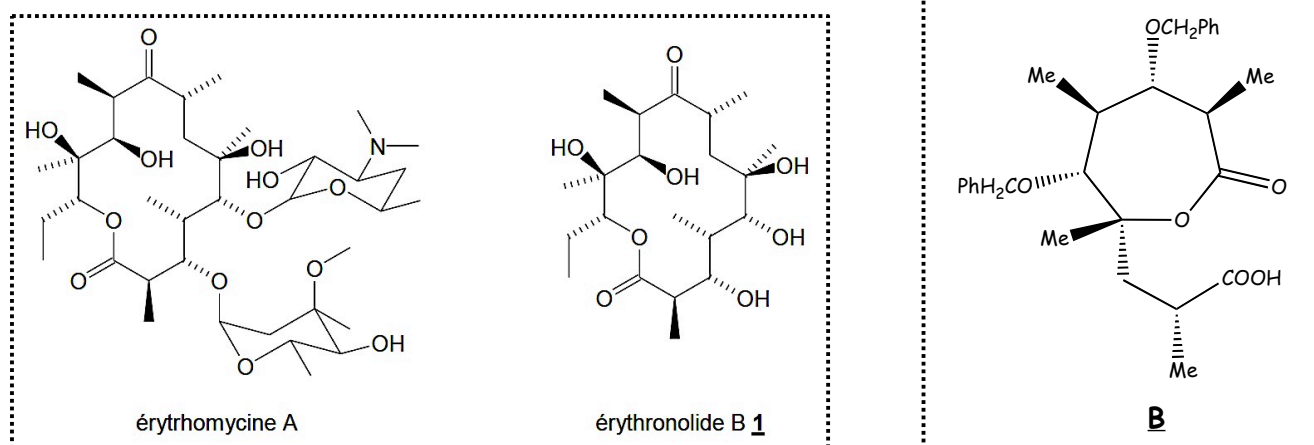
2.a/ Proposer un mécanisme pour l'hydrolyse acide tenant compte de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité observée, et expliquer les différences avec l'hydrolyse basique.

2.b/ L'hydrolyse acide est-elle sous contrôle stérique ? Proposer alors une explication possible aux résultats observés.

SYNTHESE ORGANIQUE

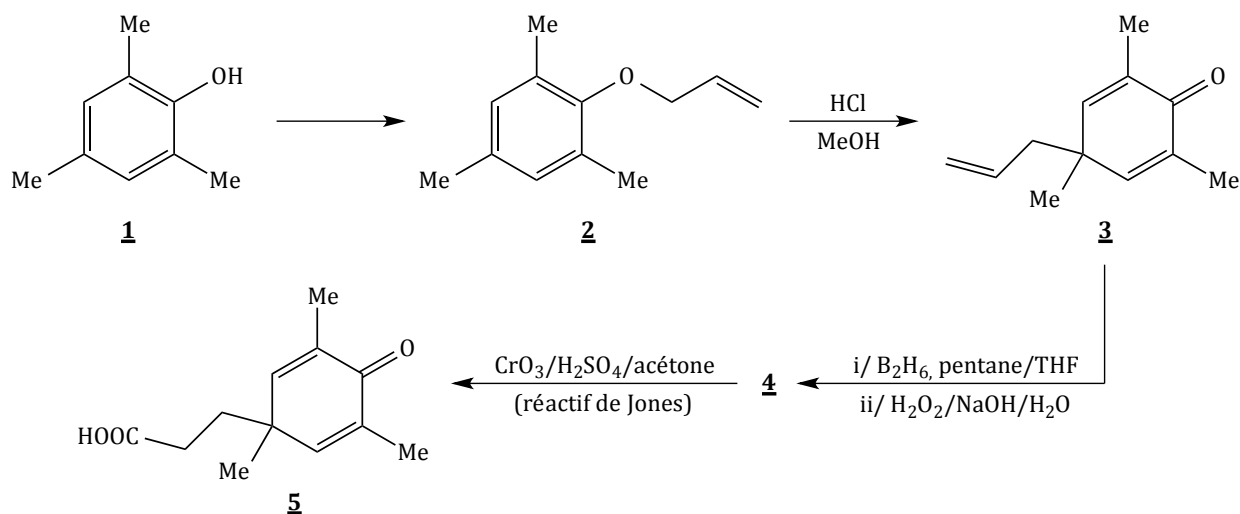
EXERCICE 11 (***) : SYNTHÈSE D'UN PRÉCURSEUR DE L'ÉRYTHRONOLIDE B (2) (D'APRÈS CCP PC 2008)

Le champignon *Streptomyces erythreus* est la source d'antibiotiques appelés érythromycines, qui ont une place importante en médecine. L'érythronolide B, notée **1**, est un précurseur dans la biosynthèse de toutes les érythromycines :



On s'intéresse à la synthèse d'un précurseur de l'érythronolide B, le composé **B**.

Le 2,4,6-triméthylphénol **1** conduit en deux étapes à la diénone **3**, composé qui subit une réaction sélective suivie d'une oxydation en acide carboxylique **5** :

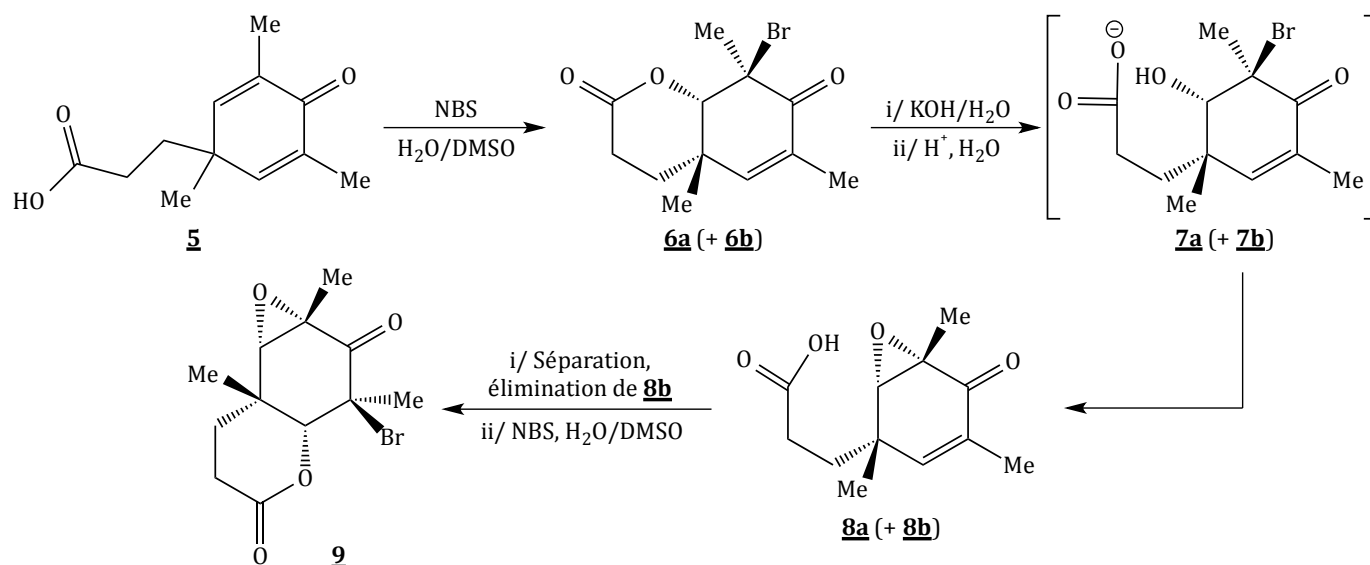


1/ Proposer des conditions expérimentales pour obtenir l'éther-oxyde **2**. On prendra en compte le pK_A du phénol.

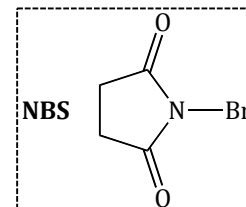
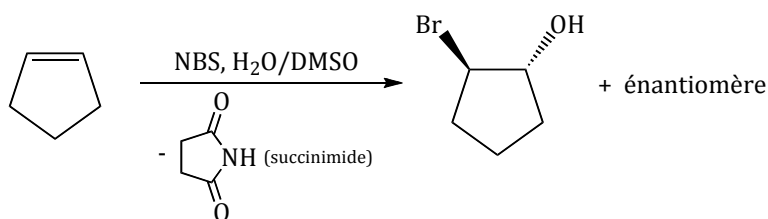
2/ Donner la structure de Lewis du borane BH_3 . Celui-ci peut être vendu dans le commerce sous la forme du dimère diborane B_2H_6 , dissout dans le pentane, mais sous quelle forme se retrouve-t-il si on le met en solution dans le THF ?

3/ Quel est le nom de la réaction permettant de transformer **3** en **4** ? Représenter le produit final **4**, en justifiant la régiosélectivité de la transformation. Quel est le rôle du traitement par l'eau oxygénée en milieu basique ?

5 est traité par une solution de NBS dans un mélange eau/DMSO et conduit à un mélange de bromolactone énantiomères **6a** et **6b**. L'hydrolyse basique de la fonction lactone (ester cyclique) conduit aux intermédiaires **7a** et **7b**, qui évoluent vers deux nouveaux composés fournissant, après hydrolyse acide, les époxy-acides **8a** et **8b**. Ceux-ci peuvent être séparés par dédoublement du mélange racémique. Le composé **8a**, de stéréochimie adaptée à la synthèse de **B**, est de nouveau soumis aux mêmes conditions que **5**, pour conduire à **9**, possédant cinq atomes de carbone asymétriques de configuration bien définie, et menant en plusieurs étapes au synthon **B**.



Le N-bromosuccinimide ou NBS est un réactif électrophile très utilisé en synthèse. Par exemple, dans un mélange homogène eau-DMSO, il permet de transformer le cyclopentène en une bromhydrine, selon la réaction suivante :



4/ Justifier que le NBS soit un donneur d'ion « Br⁺ ».

5/ Sachant que le mécanisme de cette réaction fait intervenir un intermédiaire carbocationique cyclique chargé, et que le pK_A du couple succinimide/succinimidate est voisin de 9,5, proposer un mécanisme pour cette réaction.

6/ Expliquer la stéréosélectivité de la réaction.

7/ Proposer alors un mécanisme de formation de **6a** permettant d'expliquer la stéréochimie du produit. Justifier la formation des deux énantiomères **6a** et **6b**. Le mélange est-il optiquement actif ?

8/ Comment aurait-on pu obtenir beaucoup plus directement **8a** et **8b** à partir de **5** ? Quels sont les intérêts du passage par les intermédiaires **6** et **7** ?

9/ Proposer un mécanisme pour la transformation de **7a** en **8a**.

9 est ensuite converti en plusieurs étapes en **B**.