

Chapitre ORG 06

Protection et stratégie de synthèse

Enoncés

Entraînement 1

Repérer dans les exercices du TD ORG 05 les réactions de protection/déprotection.

Entraînement 2

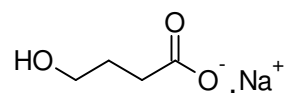
Adapté de CCINP PC 2015

La γ -butyrolactone, ester cyclique de formule brute $C_4H_6O_2$, est saponifiée, à température ambiante, à l'aide d'hydroxyde de sodium dans l'éthanol. On isole un solide ionique **4**, de formule $C_4H_7O_3Na$, dont le spectre RMN 1H , réalisé dans l'eau deutérée D_2O , présente les signaux regroupés dans le tableau ci-dessous :

Protons	Déplacement chimique δ (ppm)	Multiplicité	Constante de couplage en Hz	Intégration
H_a	1,8	multiplet		2 H
H_b	2,5	triplet	7,5	2 H
H_c	3,8	triplet	6,1	2 H

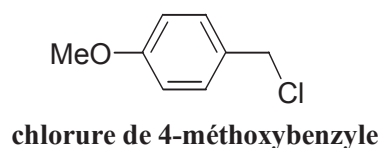
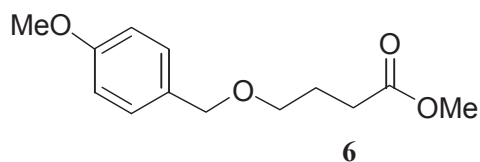
Le spectre infrarouge de **4** présente, entre autres, deux bandes larges centrées vers 3320 cm^{-1} et 2950 cm^{-1} ainsi qu'une bande vers 1560 cm^{-1} .

La formule topologique proposée pour le composé **4** est la suivante :

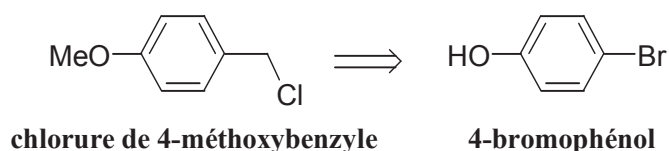


1. Quel est le proton de **4** dont le signal n'est pas observé en RMN 1H dans un solvant tel que D_2O ? Ecrire l'équation de la transformation chimique à l'origine de ce résultat expérimental.
2. Attribuer les bandes IR aux liaisons concernées. Expliquer pourquoi la bande à 1560 cm^{-1} est observée à un si faible nombre d'onde.
3. 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, $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$], est traité par l'iodométhane. On obtient le composé **5**, non isolé, qui après ajout d'hydrure de sodium (NaH, base forte) et observation d'un dégagement gazeux, est transformé en **6** par le chlorure de 4-méthoxybenzyle. Ces deux derniers composés sont représentés ci-après :



- Représenter la formule topologique du composé **5**. Proposer un mécanisme pour la réaction de transformation de **4** en **5** et le nommer.
- Indiquer la nature du gaz formé lors de la transformation de **5** en **6**.
- 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 :



Données RMN ^1H : gamme de déplacements chimiques δ 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 σ de vibration de quelques liaisons

liaison	OH	CH	C=C	C=O	SO
σ (cm^{-1})	3 300 - 3 600	2 910 - 2 970	1 580 - 1 620	1 710 - 1 750	1 030 - 1 050

Entraînement 3

Proposer une méthode de synthèse du nonane-2,8-diol à partir de tout réactif organique de 7 atomes de carbone ou de 3 atomes de carbone ou moins, et de tout réactif inorganique.

Entraînement 4

La synthèse étudiée ici est celle du cyclophellitol, un inhibiteur de la β -glucosidase, par Ken-Ichi *et al.*¹, reproduite en annexe.

1. Proposer un mécanisme pour la cinquième étape. Sachant que NaBr est peu soluble dans l'acétone, expliquer pourquoi la réaction est favorisée dans le sens direct.
2. Le DBU est une base. Proposer un mécanisme pour la sixième étape.
3. La triéthylamine NEt_3 est une base. Proposer une analyse pour la huitième étape.
4. Montrer que la neuvième étape est une réduction.
5. Montrer que la douzième étape est une oxydation.
6. Cette synthèse comporte deux protections/déprotections. Indiquer quelles sont les étapes de protection, et les étapes de déprotection.

Entraînement 5

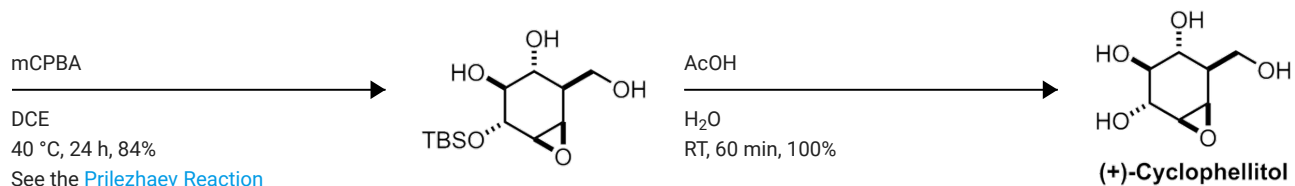
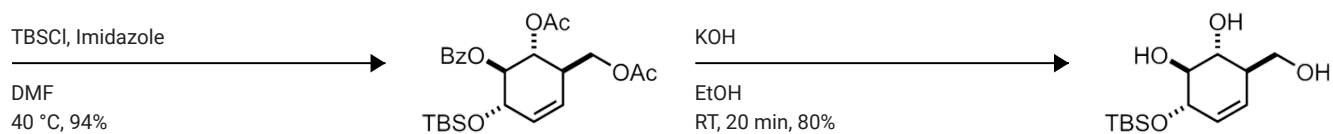
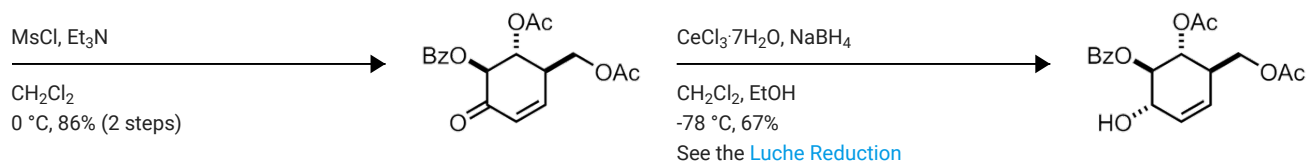
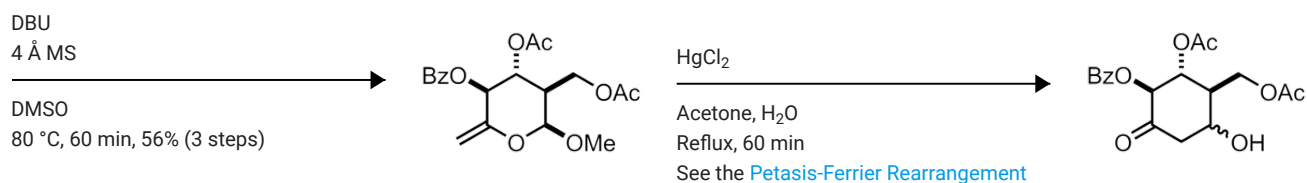
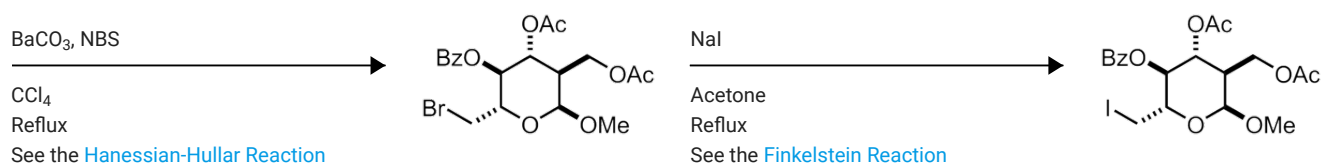
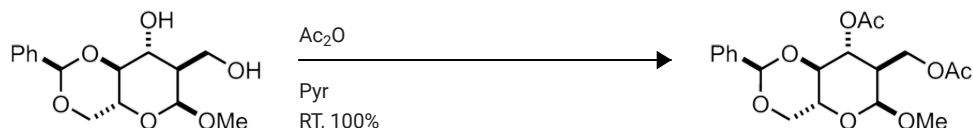
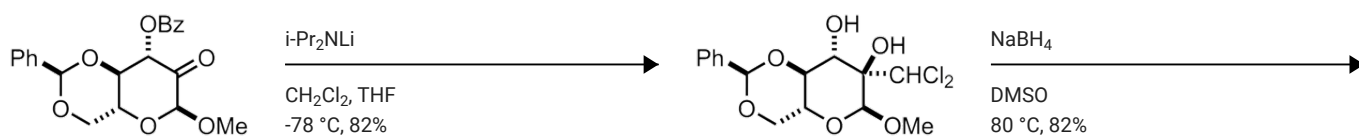
Un extrait de la synthèse de l'érythromycine A, un antibiotique, par P. Deslongchamps *et al.*² est reproduit en annexe.

1. Le début de la synthèse met en jeu plusieurs protections de groupe hydroxyle.
 - (a) Identifier ces étapes de protection.
 - (b) Justifier l'ordre de réactivité pour les groupements hydroxyles.
 - (c) Identifier les étapes de déprotection associées.
2. La synthèse comporte une oxydation ménagée d'alcool primaire. Indiquer à quelle étape, et la nature du réactif oxydant.
3. ** Proposer un mécanisme pour l'étape mettant en jeu ClCO_2Ph .
4. * Proposer un mécanisme pour l'étape dont les conditions opératoires sont HCl, acétone, H_2O , RT, 24 h, 68 %.
5. Identifier la liaison rompue lors de l'étape dont les conditions opératoires sont DMAP, Ac_2O , CH_2Cl_2 , RT, 20 h, 74 %.
6. Indiquer la nature de la réaction mise en jeu avec NaBH_4 . Commentez la sélectivité.
7. Préciser l'objectif de la réaction avec MsCl.
8. * Représenter les formes limites de résonance de l'ion azoture N_3^- qui respectent la règle de l'octet. Proposer un mécanisme pour l'étape mettant en jeu LiN_3 .
9. * Proposer une structure de Lewis pour le diazométhane CH_2N_2 . Proposer un mécanisme de formation de l'ester RCO_2Me à partir de RCO_2H , sachant que la première étape est une réaction acido-basique entre l'acide carboxylique et le diazométhane.

1. Sato Ken-ichi, Bokura Masayuki, Moriyama Hironori, Igarashi Tetsutaro, *Chem. Lett.*, **1994**, 23, 37-40

2. Bruno Bernet, Paul M. Bishop, Maurice Caron, Takeshi Kawamata, Bernard L. Roy, Luc Ruest, Gilles Sauvé, Pierre Soucy, and Pierre Deslongchamps. *Canadian Journal of Chemistry*. **1985** 63(10) : 2810-2820.

Annexe : Synthèse du cyclophellitol (1 page)



Annexe : Synthèse de l'erythromycine (2 pages)

