

# Chapitre ORG 09a

## Réactivité des énolates - Création de liaisons C-C

### Enoncés

#### Entraînement 1

*e3a-Polytech PC 2017*

La 2-méthylcyclohexanone est placée pendant 30 min à  $-78^{\circ}\text{C}$  en présence de LDA (diisopropylamidure de lithium). Le bromure de benzyle ( $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{Br}$ ) dans du THF est ensuite additionné pendant 2 h. La même expérience est réalisée en présence de l'ion manganèse sous la forme  $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ .

On observe les résultats suivants :

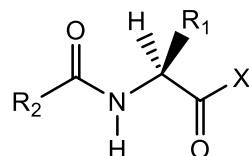
Absence d'ion manganèse :	produit cinétique : 76 %	produit thermodynamique : 24 %
Présence d'ion manganèse :	produit cinétique : 95 %	produit thermodynamique : 5 %

1. Préciser si les conditions opératoires favorisent le produit cinétique ou thermodynamique.
2. Donner les représentations topologiques des deux énolates obtenus dans les conditions cinétiques et thermodynamiques en justifiant la réponse. Quel rôle peut jouer l'ion manganèse ?

#### Entraînement 2

*AESP-C 2022*

Une racémisation peut être observée pour les acides aminés dont le groupe caractéristique amino est transformé en amide et dont le groupe carboxy est activé.

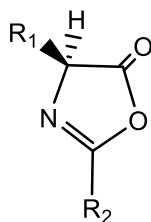


Un premier mécanisme de racémisation impliquant la formation d'un intermédiaire réactionnel énolate a été proposé.

1. Écrire ce premier mécanisme de racémisation. Justifier qu'il mène à racémisation.
2. On fournit les valeurs moyennes de pK<sub>a</sub> : pK<sub>a</sub> amide = 22 ; pK<sub>a</sub> du H en alpha de CO et d'un amide environ égal à 30. Justifier que ce premier mécanisme de racémisation ait été écarté dans la plupart des cas.

Suite de l'exercice uniquement pour les 5/2, ou après le chapitre ORG 10.

Le second mécanisme de racémisation proposé implique la formation d'un cycle à 5 atomes, appelé oxazolone et représenté ci-après.



3. Ecrire le mécanisme menant à la formation de l'oxazolone en milieu basique.
4. Justifier la formation de l'intermédiaire cyclique à 5 atomes résultant de la réaction intramoléculaire.
5. Proposer une explication rendant compte de la racémisation par ce mécanisme.

### Entraînement 3

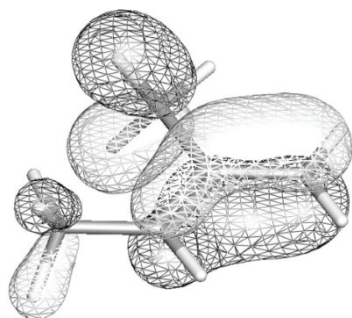
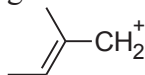
CCINP TPC 2016

Le discodermolide a été synthétisé en laboratoire pour pallier les insuffisances de sa synthèse naturelle par une éponge marine, aux fins d'en étudier son potentiel comme agent antitumoral. En 39 étapes et 17 purifications, 60 g de produit ont pu être obtenus en 20 mois par 43 chimistes de l'entreprise Novartis. Les essais cliniques ont malheureusement révélé une importante toxicité et le produit ne pourra pas être utilisé comme médicament. Toutefois, les synthèses mises en œuvre ont permis de faire progresser les techniques de la chimie organique.

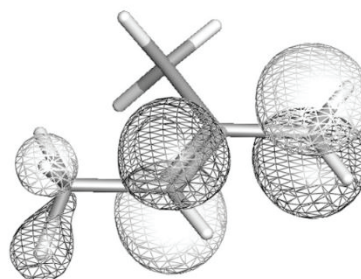
Le schéma rétrosynthétique proposé par Hung *et al*<sup>1</sup> est fourni en fin d'énoncé.

1. Pour joindre les synthons **3** et **4b** et former la liaison C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> du discodermolide **1**, on pourrait penser à réaliser une C-alkylation, X étant alors un halogène. Donner le mécanisme de cette C-alkylation.
2. Montrer à l'aide des données suivantes que cette méthode peut poser des problèmes de sélectivité.

Orbitales frontalières d'un carbocation conjugué :

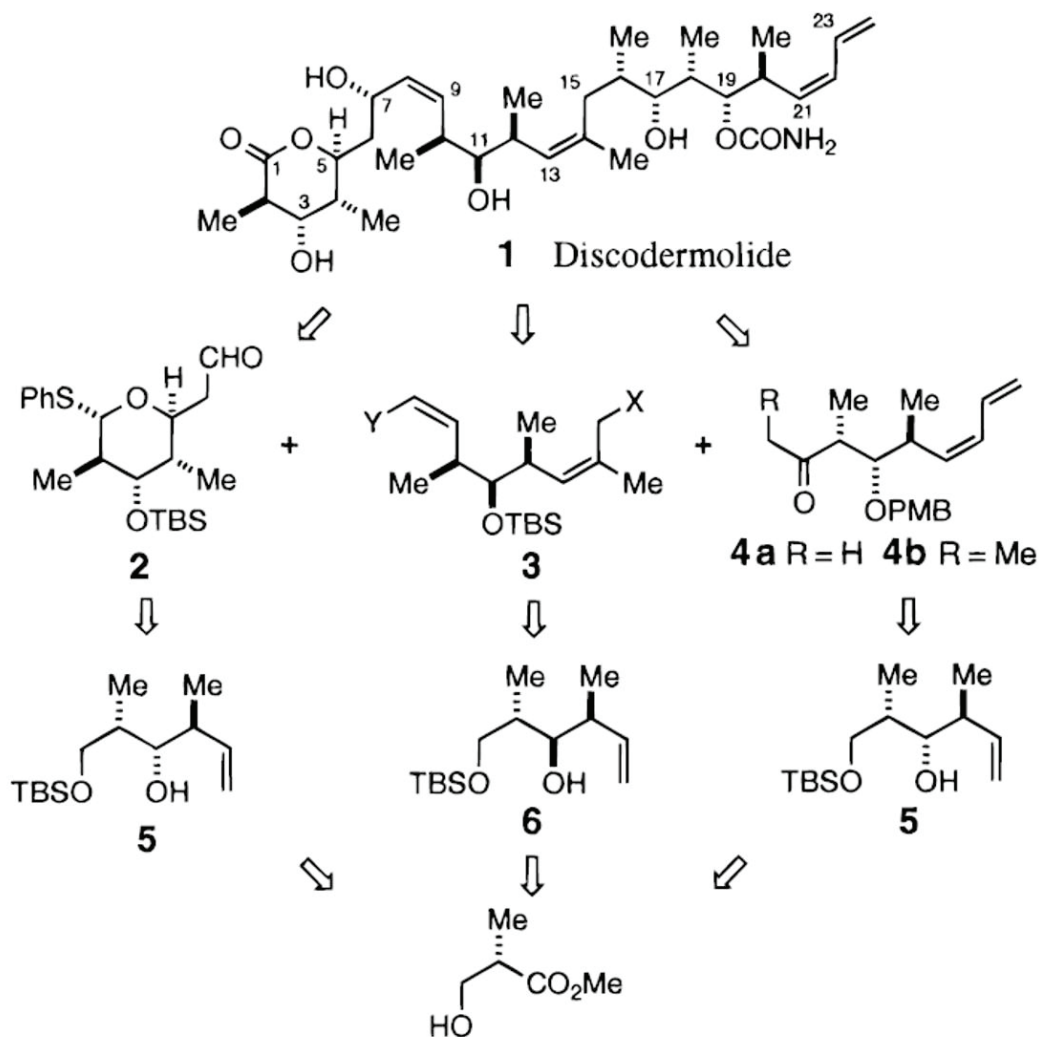


HO



BV

1. Hung *et al.* J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 11054)



### Entraînement 4

Mines-Ponts PC 2020

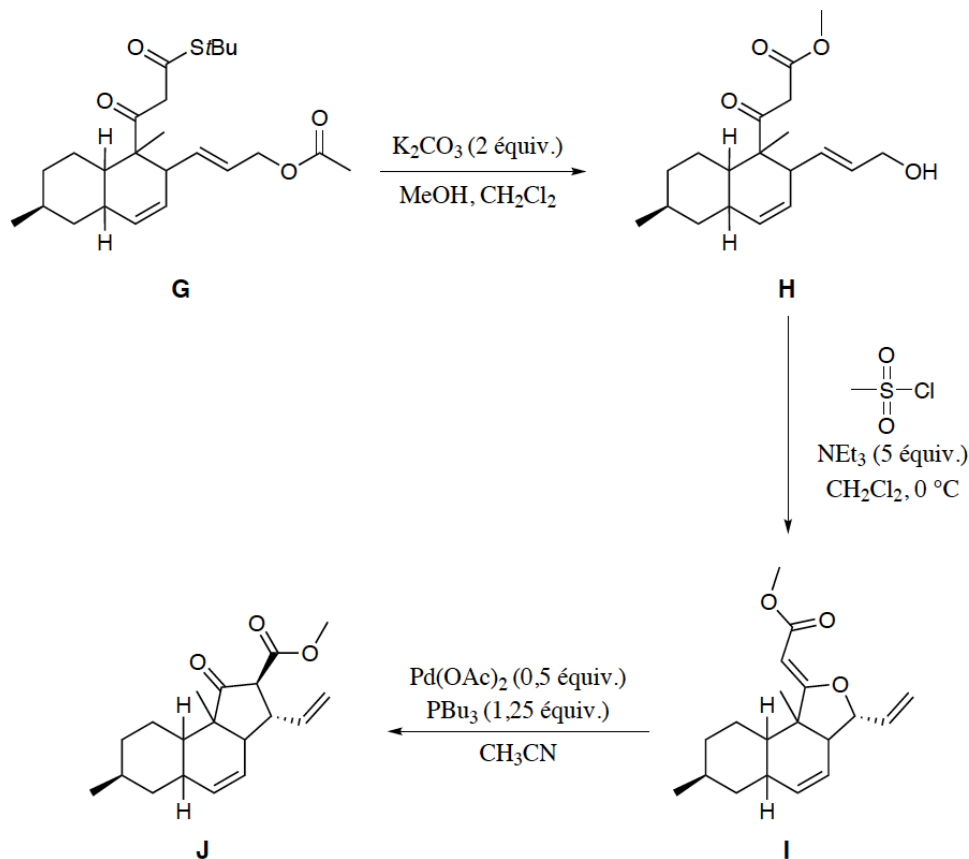
En 2011, l'équipe du professeur Ahn a isolé un composé naturel, la fusarisétine A, à partir d'un champignon terricole, le *Fusarium* sp. FN080326. La fusarisétine A a suscité l'intérêt pour ses propriétés anticancéreuses, sans être cytotoxique.

Au cours de la synthèse, l'ester **G** (séquence en fin d'énoncé) est traité par du carbonate de potassium dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane pour conduire après hydrolyse au cétoester **H**. L'analyse RMN du proton du produit **H** dans le chloroforme deutéré à température ambiante indique qu'il existe sous deux formes dans ces conditions. En plus des pics attendus pour la forme majoritaire (95 %) du cétoester **H**, on relève dans le spectre RMN obtenu deux signaux supplémentaires, un singulet intégrant pour un proton à  $\delta$  égal à 12,3 ppm, et un singulet intégrant pour un proton à  $\delta$  égal à 5,12 ppm.

1. Comment s'appellent les deux formes dont il est question pour le cétoester **H**? Dessiner la structure de la forme minoritaire du composé **H**.

Le cétoester **H** est solubilisé dans le dichlorométhane. À la solution obtenue sont successivement ajoutés de la triéthylamine et le chlorure de l'acide méthanesulfonique. On suppose qu'il se forme transitoirement dans le mélange réactionnel un composé, noté **I1**, qui réagit *in situ* pour conduire à l'ester tricyclique **I**.

- Quel composé est habituellement préparé par action du chlorure de l'acide méthanesulfonique sur un alcool, et quel est son intérêt ? Proposer alors une structure pour l'intermédiaire réactionnel **I1**.
- Proposer un mécanisme schématisé pour la transformation de **I1** en **I**.



### Entraînement 5

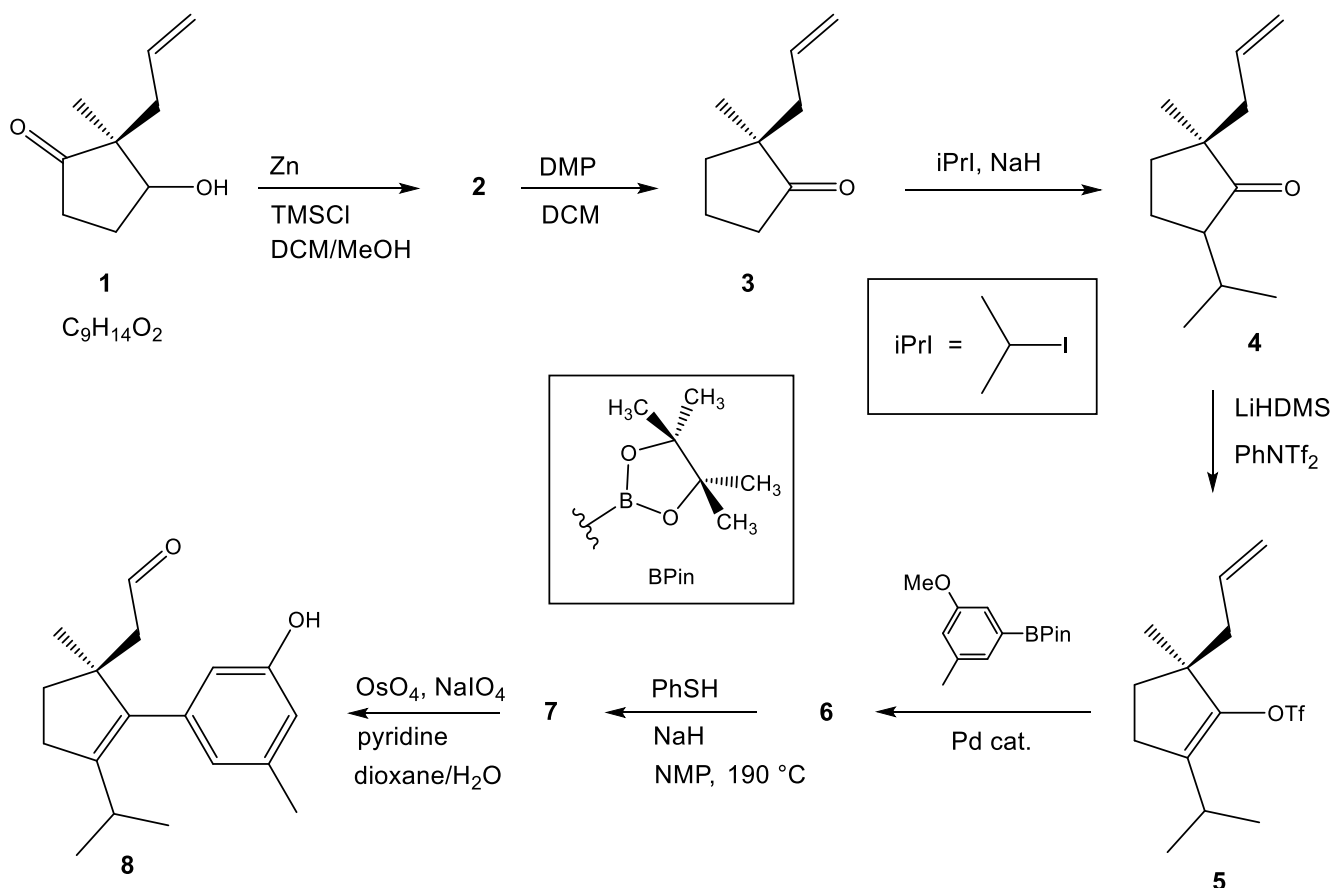
*Agro-Véto 2022*

L'hamigera B 14 est une molécule isolée dans les éponges marines vivant dans les eaux peu profondes au large de la Nouvelle-Zélande. Cette molécule fait l'objet de nombreuses recherches car elle constitue un agent antiviral puissant en raison de son activité inhibitrice prononcée contre la polio et le virus de l'herpès. Un extrait de la séquence réactionnelle est représenté page suivante.

Une masse  $m_3 = 5,75$  g de cétone **3** est mise à réagir avec un excès d'hydrure de sodium et de 2-iodopropane. Après hydrolyse acide, on obtient  $m_4 = 5,15$  g de cétone **4**.

- Calculer le rendement de cette étape **3**  $\rightarrow$  **4**.
- Proposer un mécanisme pour la transformation **3**  $\rightarrow$  **4**. On précise que cette transformation suit une loi cinétique d'ordre 2.
- Quel est le rôle probable de LiHMDS dans l'étape **4**  $\rightarrow$  **5** ?

Élément	H	C	O
Masse molaire $M$ ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	1,0	12,0	16,0

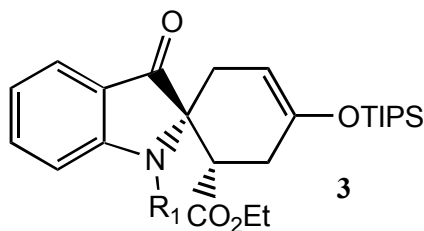


### Entraînement 6

Inspiré de X-ENS-ESPCI PC 2020

Difficile, seulement pour préparation PC\*

Le composé **3**, issu d'une réaction de Diels-Alder, comporte un groupe protecteur TIPS (-TIPS = -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).



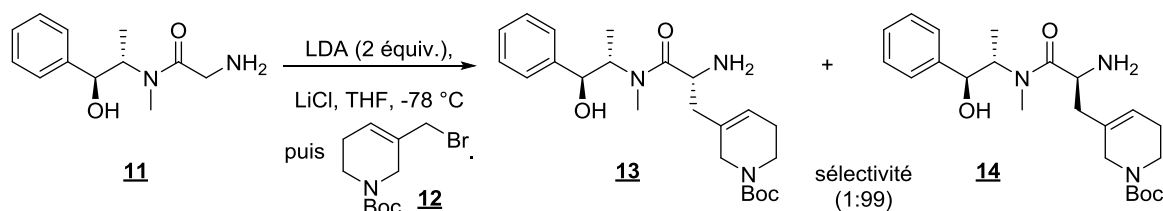
Ce composé est mis à réagir en présence d'ions fluorure  $\text{F}^-$ , puis d'un milieu acide. Cette étape de déprotection convertit un alcool protégé  $\text{R-OTIPS}$  en alcool libre  $\text{R-OH}$ . On donne dans le tableau ci-dessous quelques énergies moyennes de liaison.

Liaison	C-H	O-Si	Si-Si	O-H	Si-F
$E_{\text{liaison}}$ ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	413	398	222	366	610

Proposer un mécanisme pour cette réaction, et justifier le choix de l'ion fluorure. Représenter le produit **4** obtenu après acidification du milieu.

**Entraînement 7***Inspiré de ENS BCPST 2020**Difficile, seulement pour préparation PC\**

La manzamine A est un produit naturel isolé d'une éponge marine trouvée au large d'Okinawa. Son activité biologique et sa faible disponibilité naturelle ont incité les scientifiques à concevoir une route de synthèse. Un extrait de sa synthèse est représenté ci-dessous.



1. Expliquer la chimios\u00e9lectivit\u00e9 de l'alkylation observ\u00e9e lors de la transformation  $\text{11} + \text{12} \rightarrow \text{13} + \text{14}$ . Quel(s) serai(en)t le(s) produit(s) observ\u00e9(s) si deux \u00e9quivalents de compos\u00e9  $\text{12}$  \u00e9taient introduits ?
2. Repr\u00e9senter le m\u00e9canisme limite par lequel cette liaison C-C est form\u00e9e.
3. Qualifier la relation d'isom\u00e9rie entre les deux produits de cette transformation.