

Chapitre ORG 09b

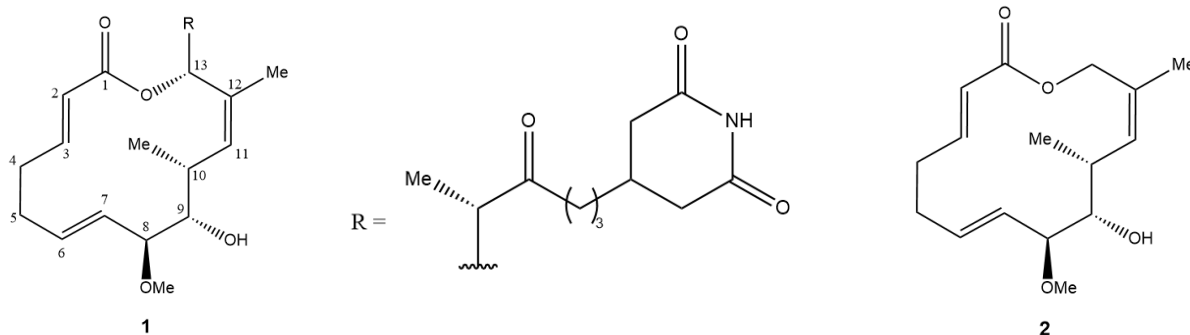
Réactivité des énolates - Création de liaisons C-C

Enoncés

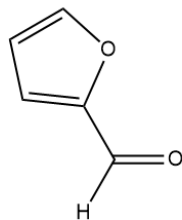
Entraînement 1

G2E 2021

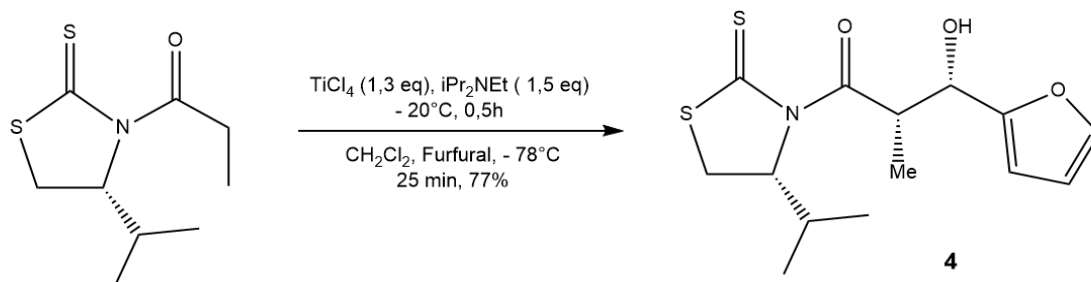
La migrastatine **1** est une macrolactone (un macrocycle contenant une fonction ester). La migrastatine a montré un pouvoir inhibiteur sur la migration des cellules cancéreuses et joue donc un rôle important lors des processus de chimiothérapie. Des recherches ont été développées sur les analogues de la migrastatine, notamment l'analogue **2**, qui présente un pouvoir plus important contre les cellules cancéreuses.



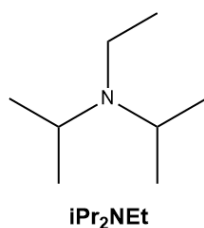
Une des synthèses développées de l'analogue **2** a été élaborée à partir du furfural :



Le furfural réagit avec le composé **3** pour conduire au composé **4** selon la réaction suivante :



Le diisopropyléthylamine iPr_2NEt , dont la structure est représentée ci-dessous, est utilisée en tant que base non nucléophile.

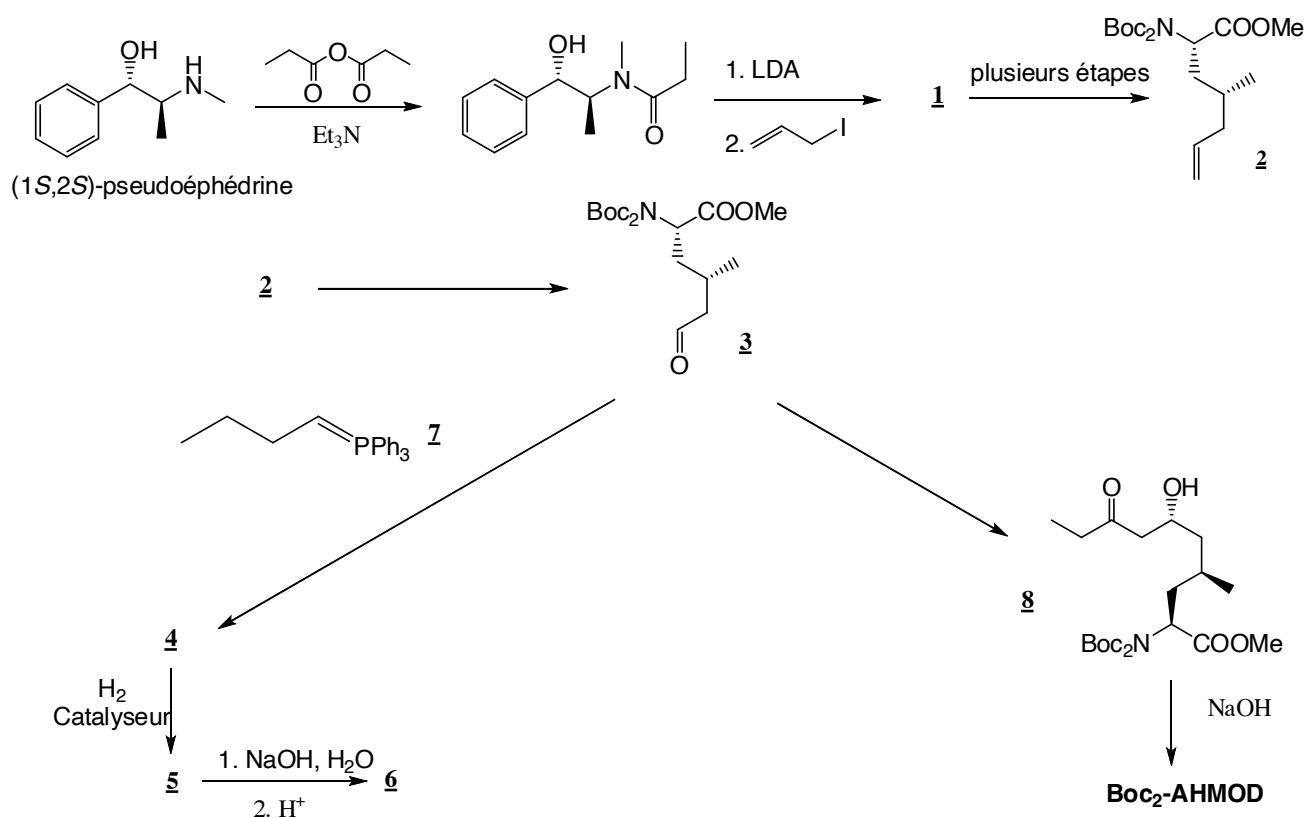


- Nommer la réaction permettant la transformation du composé **3** en composé **4**.
- Écrire le mécanisme correspondant au passage du composé **3** au composé **4**. On ne se préoccupera pas ici de l'intervention de $TiCl_4$ dans le mécanisme, ni des considérations stéréochimiques. Les notations des molécules pourront être simplifiées.

Entraînement 2

G2E 2017

La culicinine D est un polypeptide linéaire, isolé pour la première fois en 2006 par He *et al.* à partir du champignon *Culicinomyces clavisporus*. Cette molécule présente des propriétés anticancéreuses. Certains acides aminés entrant dans sa composition ne sont pas naturels et pour obtenir la culicinine D par voie synthétique, il convient donc de savoir synthétiser ces acides aminés. On propose dans ce problème l'étude de la synthèse de deux acides aminés utiles à la synthèse de la culicinine D : l'acide $(2S,4R)$ -2-amino-4-méthyl-décanoïque (noté AMD dans ce problème) et l'acide $(2S,6R,4S)$ -2-amino-6-hydroxy-4-méthyl-8-oxodécanoïque (noté AHMOD), à partir de la $(1S,2S)$ -pseudoéphédrine.



« Boc » désigne un groupement protecteur de l'azote du groupe caractéristique amino. Il n'est pas modifié par la séquence réactionnelle proposée.

Et₃N désigne la triéthylamine.

LDA désigne le diisopropylamidure de lithium. C'est la base conjuguée d'un couple acido-basique dont le pK_a vaut environ 33. On donne ci-dessous sa formule et les pictogrammes affichés sur une bouteille de LDA.



$pK_a(\text{ROH}/\text{RO}^-) \approx 16$ et $pK_a(\text{R-CO-CH}_3/\text{R-CO-CH}_2^-) \approx 20$ où R désigne un groupe alkyle.

1. Donner la structure du composé **1** ainsi que le mécanisme de sa formation sachant le spectre IR du composé **1** présente une bande intense aux environs de 3300 cm^{-1} assurant que le groupe hydroxyle n'a pas été modifié lors de la transformation.
2. En réalité, dans l'étape conduisant à la formation du composé **1**, les auteurs ont utilisé deux équivalents de LDA et ont réalisé, après l'action du dérivé iodé (3-iodopropène), une hydrolyse acide dans des conditions douces pour obtenir le composé **1**. Expliquer.
3. Rappeler la signification des pictogrammes affichés sur une bouteille de LDA. Quelles sont les précautions à prendre pour manipuler le LDA en sécurité ?
4. L'étape conduisant à la formation du composé **1** est diastéréosélective. Définir ce terme puis expliquer ce qui conduit à la diastéréosélectivité sans chercher à dessiner le stéréoisomère majoritaire.

Le composé **3** est transformé en composé **8** grâce à une aldolisation en le mettant à réagir avec un composé carbonyle en présence de base. Il existe deux types d'aldolisation :

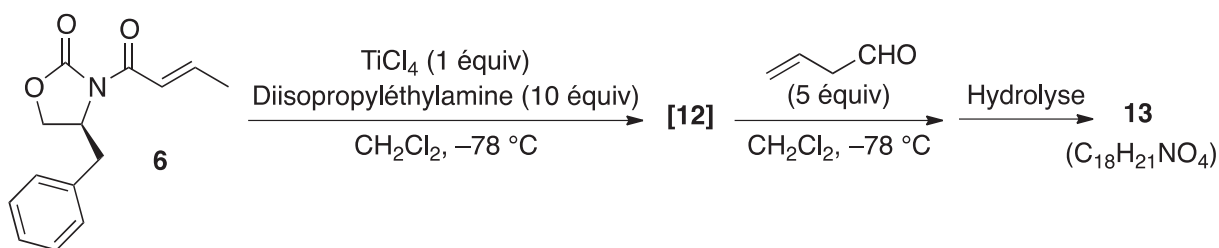
- les aldolisations non dirigées où la base est introduite en quantité catalytique en même temps que les deux composés carbonyles,
 - les aldolisations dirigées où la base est introduite en quantité stoechiométrique avec le premier composé carbonyle, puis le second composé carbonyle est ajouté.
5. Donner la structure du composé carbonyle à ajouter pour réaliser la transformation du composé **3** en composé **8**.
 6. Après avoir analysé les avantages et inconvénients de ces deux voies d'aldolisation, déterminer la voie à mettre en place pour réaliser la transformation du composé **3** en composé **8**, décrire les caractéristiques de la base à utiliser, puis donner le mécanisme de la réaction. On ne s'intéressera pas aux aspects stéréochimiques de cette transformation.

Entraînement 3

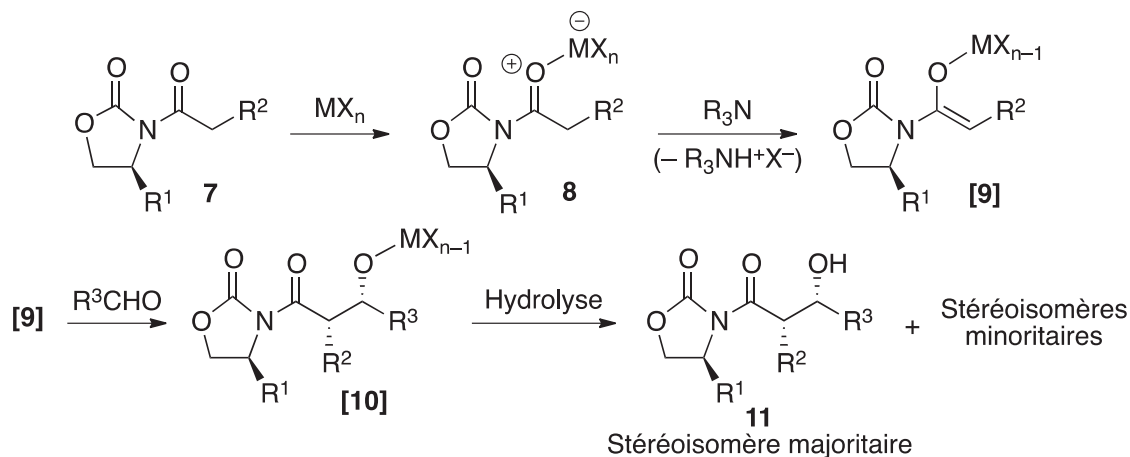
CCINP PC 2018

La (+)-lupinine et le (-)-épiquinamide sont deux alcaloïdes quinolizidiniques. La (+)-lupinine est présente dans les plantes de la famille des Fabacées comme le lupin. Le (-)-épiquinamide quant à lui est extrait de la peau de *Epipedobates tricolor*, petite grenouille de la forêt amazonienne. C'est un antagoniste des récepteurs nicotiques.

La synthèse de la (+)-lupinine débute par la préparation d'une oxazolidinone **6** obtenue à partir du (+)-phénylalaninol. La suite de la synthèse comporte une aldolisation stéréosélective d'Evans au cours de laquelle l'oxazolidinone **6** est transformée en composé **13**.



L'aldolisation st\u00e9ros\u00e9lective d'Evans, r\u00e9action tr\u00e8s utilis\u00e9e en synth\u00e8se organique, consiste en l'addition d'un \u00e9nolate d'oxazolidinone chirale de configuration Z sur un ald\u00e9de :



L'aldolisation d'Evans est conduite en pr\u00e9sence d'un acide de Lewis MX_n qui facilite la formation de l'\u00e9nolate Z [9] par d\u00e9protonation avec une amine tertiaire. Apr\u00e8s hydrolyse, le compos\u00e9 **11** est isol\u00e9 avec une excellente st\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9.

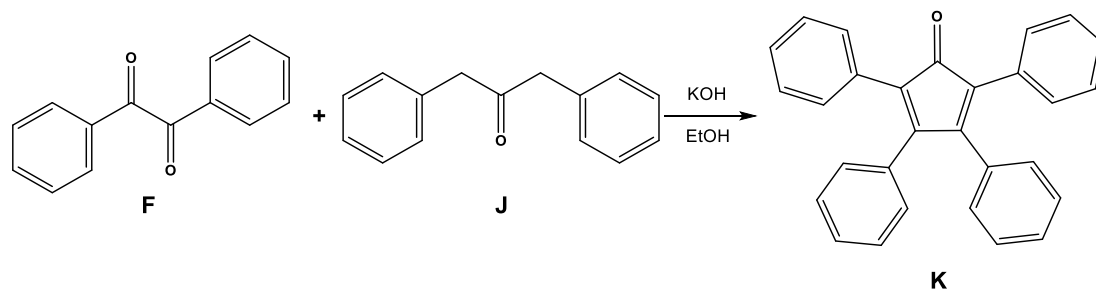
1. Quels sont les atomes d'hydrog\u00e8ne les plus acides de l'oxazolidinone **6** ? Justifier la r\u00e9ponse en \u00e9crivant les structures appropri\u00e9es.
2. Repr\u00e9senter l'\u00e9nolate [12].
3. Repr\u00e9senter le st\u00e9roisom\u00e8re **13** obtenu majoritairement. Proposer un sch\u00e9ma m\u00e9canistique rendant compte de sa formation \u00e0 partir de l'\u00e9nolate [12]. On ne s'int\u00e9ressera pas \u00e0 la st\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action.
4. Combien de st\u00e9roisom\u00e8res minoritaires sont obtenus lors de la formation du compos\u00e9 **13** ? Justifier la r\u00e9ponse. Les repr\u00e9senter et nommer leur(s) relation(s).
5. Quel st\u00e9roisom\u00e8re majoritaire serait obtenu selon la m\u00eame s\u00e9quence r\u00e9actionnelle en partant de l'\u00e9nantiom\u00e8re de l'oxazolidinone **6** ? Justifier la r\u00e9ponse.

Entra\u00eenement 4

X-ENS-ESPCI PC 2021

Le probl\u00e8me A porte sur la synth\u00e8se et l'utilisation de la t\u00e9tracyclone, un compos\u00e9 de formule brute $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{O}$ qui est un synthon de base pour de nombreuses esp\u00e8ces organiques et organom\u00e9talliques, comme des d\u00e9riv\u00e9s polym\u00e8res d\u00e9velopp\u00e9s pour la synth\u00e8se de membranes \u00e9changeuses de protons utilis\u00e9es dans les piles \u00e0 combustible.

A la fin de la synth\u00e8se, les compos\u00e9s **F** et **J** r\u00e9agissent en pr\u00e9sence de potasse pour former la t\u00e9tracyclone **K**.

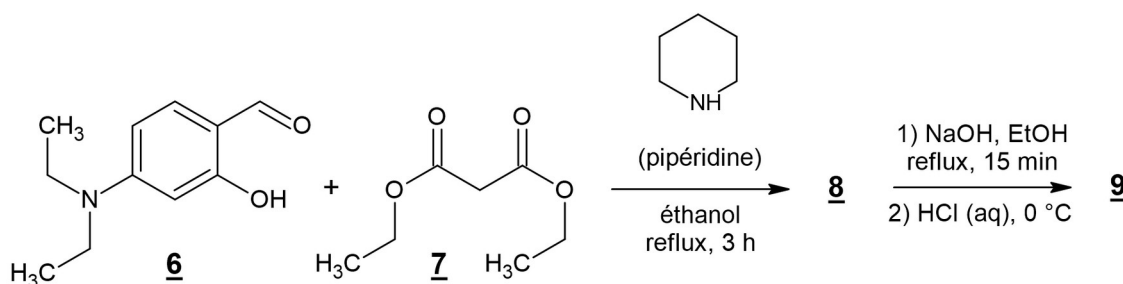


1. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du composé **K** à partir des composés **J** et **F**.
2. Indiquer en le justifiant si la tétracyclone **K** est une molécule plane.

Entraînement 5

ENS BCPST 2021

La détection de cations polluants peut être effectuée à l'aide de molécules possédant une partie qui réagit avec le cation (réaction de complexation) et une partie fluorescente, dont la fluorescence disparaît lors de la réaction avec le cation. La réaction suivante vise à synthétiser une partie fluorescente.



Les molécules **6** et **7** sont mises en présence de pipéridine dans de l'éthanol. Après un reflux d'une durée de 3 heures, un composé bicyclique **8** est obtenu et de l'eau est formée.

1. Déterminer la réactivité du composé **7** en présence de pipéridine. Donner le mécanisme de formation d'un intermédiaire monocyclique résultant de la réaction des composés **6** et **7** en présence de pipéridine, aboutissant à la libération d'une molécule d'eau.

Questions suivantes pour 5/2 uniquement

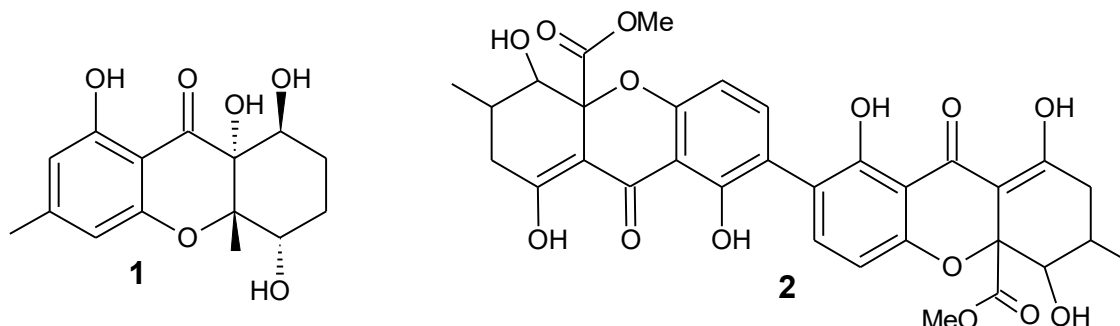
2. Montrer qu'à partir de l'intermédiaire étudié dans la question précédente, une réaction intramoléculaire aboutit à la formation du composé bicyclique **8** et donner le mécanisme réactionnel impliqué.

Le composé **8** est par la suite traité par de l'hydroxyde de sodium (10% en masse dans l'éthanol) et porté à reflux pendant 15 minutes. De l'acide chlorhydrique est ensuite ajouté au brut réactionnel de manière à ce qu'il atteigne un pH de 2. Le composé **9** est alors obtenu par filtration.

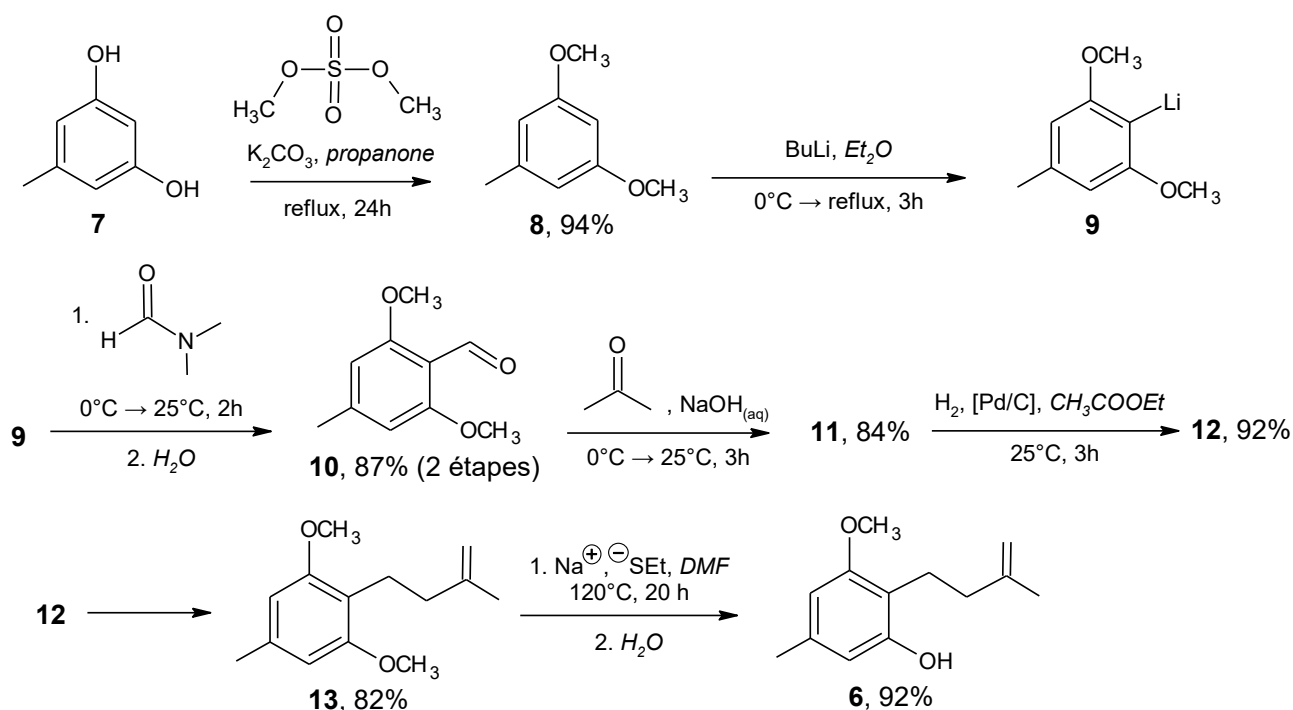
3. Donner la structure du composé **9** et préciser le mécanisme réactionnel conduisant à sa formation.
4. Préciser l'utilité du traitement par l'acide chlorhydrique. Justifier en particulier la valeur retenue pour le pH final.

Entraînement 6*e3a-Polytech PC 2018*

Le (+)-diversonol **1** est un métabolite isolé à partir des champignons *Claviceps purpurea* et *Penicillium diversum*. Son squelette s'apparente à celui de l'acide sécalonique **2** – issu lui aussi de *Claviceps purpurea* – qui présente des propriétés antibactériennes, cytostatiques et anti-VIH.



Le composé **6**, intermédiaire de la synthèse du diversonol **1**, est synthétisé en sept étapes à partir de l'orsinol **7** :



Le sulfate de diméthyle Me_2SO_4 est un agent méthylant ayant la même réactivité que l'iodométhane CH_3I et générant à l'issue de la synthèse des ions sulfate SO_4^{2-} .

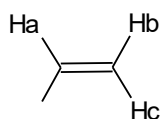
1. Proposer un mécanisme réactionnel rendant compte de la formation du composé **8** à partir du sulfate de diméthyle Me_2SO_4 et de l'orsinol **7** en spécifiant le rôle du carbonate de potassium K_2CO_3 .

La pureté du composé **11** est vérifiée par spectroscopie RMN ^1H dans le chloroforme deutéré CDCl_3 à 300 MHz. Les caractéristiques du spectre obtenu sont données dans le tableau suivant. Sur ce spectre deux singulets de déplacements chimiques égaux à 2,36 ppm se superposent.

protons	δ (ppm)	multiplicité	constante de couplage	intégration
H ₁	2,36	singulet		3 H
H ₂	2,36	singulet		3 H
H ₃	3,86	singulet		6 H
H ₄	6,38	singulet		2 H
H ₅	7,12	douplet	J = 16,7 Hz	1 H
H ₆	7,96	douplet	J = 16,7 Hz	1 H

- Proposer une formule topologique pour le composé **11**. Écrire le mécanisme réactionnel rendant compte de sa formation.
- À l'aide des tables RMN ¹H, attribuer chacun des signaux aux protons du composé **11** et montrer que la réaction dont il est issu est stéréosélective.

Protons	δ (ppm)	Protons	δ (ppm)
(CH ₃) ₄ Si (référence)	0	-CH-C(O)-	2,2 – 2,7
-C-CH ₃	0,8 – 1	-CH-O-	3,5 – 4,5
-O-H (alcool)	1 – 6 (large)	-CH=CH-	4,5 – 8,0
-CH-C=C-	1,6 – 2,4	C _{aromatique} -H	6,3 – 8,2
-CH-C _{benzénique}	2,0 – 3,0	-CHO (aldéhyde)	9,5 – 9,9



$$J_{H_a/H_c} = 12 - 18 \text{ Hz}$$

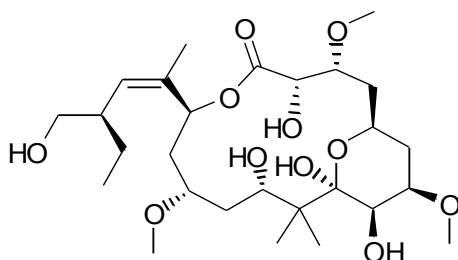
$$J_{H_a/H_b} = 6 - 12 \text{ Hz}$$

$$J_{H_b/H_c} = 0 - 3 \text{ Hz}$$

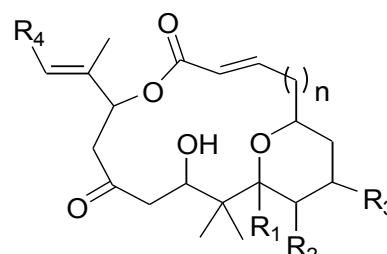
Entraînement 7

CCINP PC 2022

Un des axes de recherche du Cancéropôle Grand Ouest porte sur la "valorisation des produits de la mer" afin de les tester contre des cellules cancéreuses. L'un des objectifs du Cancéropôle est la synthèse de molécules telles que le péloruside A, isolé d'éponges *Mycales*. Cette synthèse se doit d'être la plus modulable possible afin de pouvoir offrir un grand nombre de molécules à tester, nommées analogues, représentés à droite sur la figure suivante (R_i sont des groupes variables).

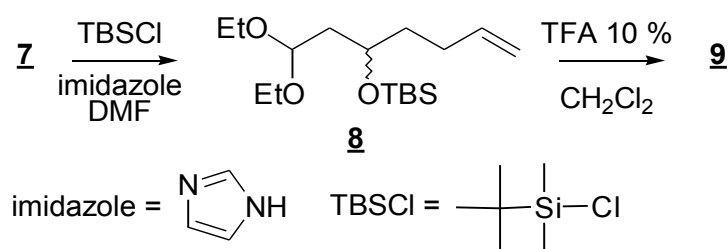


Péloruside A



**Analogue
n = 1 ou 2**

À une solution du composé **8** dans le dichlorométhane est ajouté, sous agitation vigoureuse, une solution aqueuse d'acide trifluoroéthanoïque (CF₃CO₂H ou acide trifluoroacétique ou TFA) à 10%. Au bout de 6 h de réaction, le composé **9** est isolé.

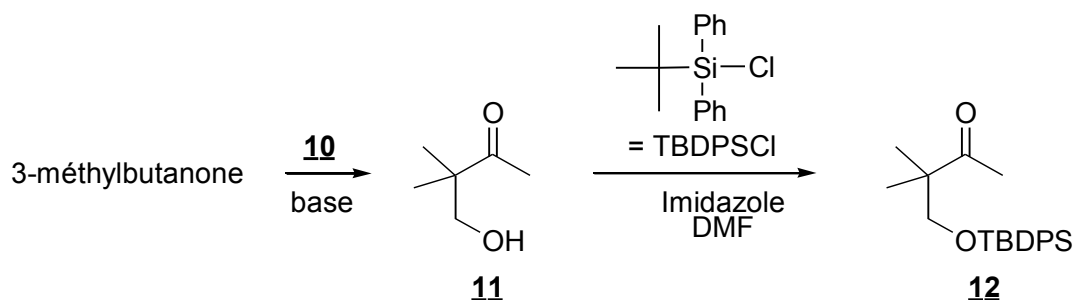


Le spectre RMN ^1H , enregistré dans le chloroforme deutéré CDCl_3 , du composé **9** présente, entre autres, un signal triplet à 9,71 ppm, intégrant pour 1 H. Son spectre IR présente une bande intense vers 1725 cm^{-1} .

1. Représenter la formule topologique du composé **9** en interprétant les données spectrales. Proposer un mécanisme pour sa formation.

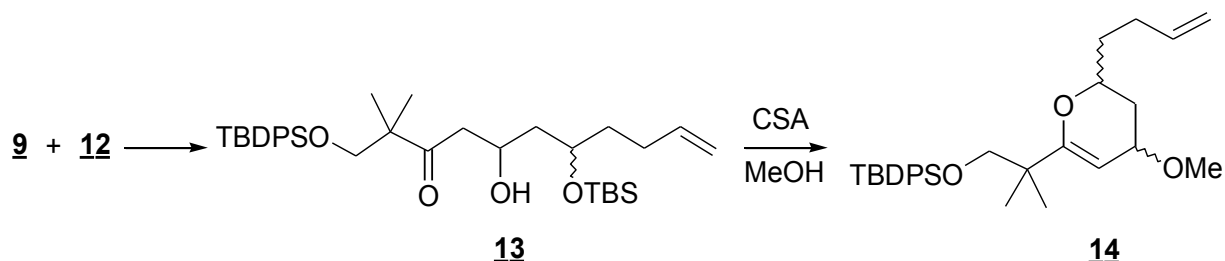
Le composé **12** est préparé selon la séquence réactionnelle présentée figure suivante :

- mise en solution aqueuse de la 3-méthylbutanone en présence de base ;
- ajout du composé **10**, de structure à identifier, pour obtenir le composé **11** ;
- action sur le composé **11** du chlorure de tert-butyldiphénylsilane, noté TBDPSCI, en présence d'imidazole dans le DMF ;

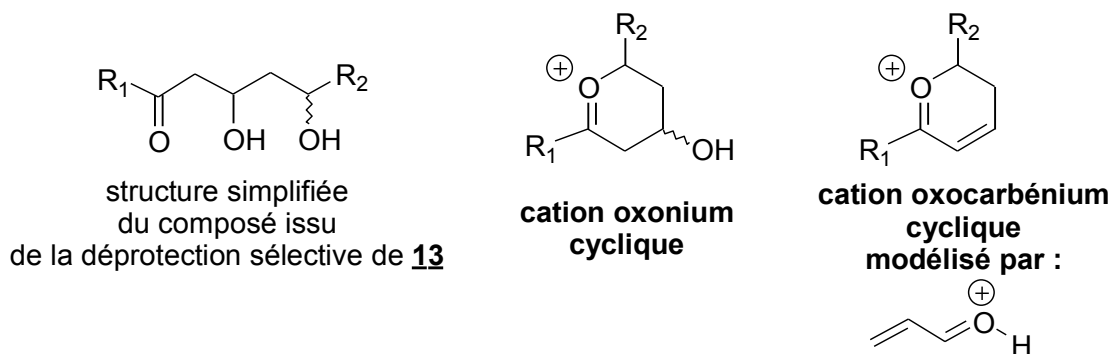


2. Nommer la réaction d'isomérisation de la 3-méthylbutanone ayant lieu en milieu basique. Identifier le composé **10** permettant de former **11**.

Le composé **9** est ensuite couplé au composé **12** pour former le composé **13**, représenté figure suivante. Une déprotection sélective, réalisée sur le composé **13** par de l'acide camphosulfonique (CSA) en quantité catalytique dans le méthanol anhydre, permet d'obtenir le dihydropyrane **14**.

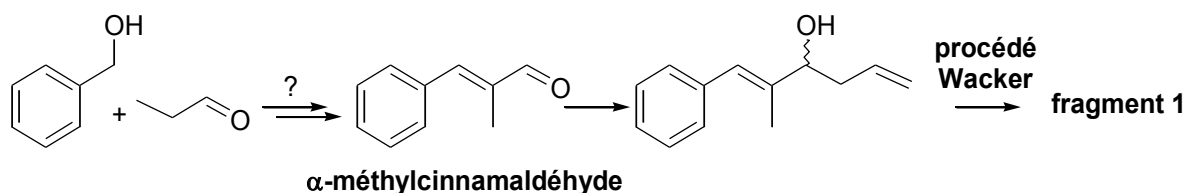


Le mécanisme proposé pour la transformation **13** \rightarrow **14** passe par la formation d'un cation oxonium cyclique à partir du composé issu de la déprotection sélective de **13**. La structure simplifiée du composé issu de la déprotection sélective de **13** est représentée figure suivante. Le cation oxonium cyclique est ensuite transformé en un cation oxocarbénium cyclique. Une addition de type Michaël du méthanol permet alors la formation du dihydropyrane **14**. Le cation oxocarbénium cyclique est modélisé par le pénéal - H^+ .



3. Proposer un mécanisme pour la formation du cation oxonium cyclique à partir du composé issu de la déprotection sélective de **13**. Indiquer l'élément "moteur" de la formation du cation oxocarbenium cyclique. Interpréter la formation du dihydropyrane **14**, à l'aide des orbitales frontalières à identifier, notées OF1 et OF2 et présentées en fin du problème.

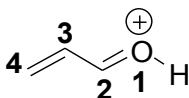
Le fragment 1 peut être préparé selon la séquence réactionnelle suivante :



4. Proposer une séquence réactionnelle en précisant les conditions opératoires requises pour réaliser la transformation de l'alcool benzylique et du propanal en α -méthylcinnamaldéhyde, représentés figure précédente.

Données :

- Orbitales frontalières :



Orbitales frontalières	Energie	O ₁	C ₂	C ₃	C ₄
OF ₁	- 4,2 eV	0,42	- 0,56	- 0,24	0,65
OF ₂	- 14,6 eV	- 0,33	- 0,05	0,71	0,62

- Déplacements chimiques δ du proton en RMN :

Proton H	-CH-C-	-CH-C=C-	H-C \equiv C-	-CH-C=O	-CH-OR	-CH=C-	-CH=O
δ (ppm)	0,9 – 1,3	1,6 – 2,5	1,8 – 3,1	2,0 – 3,0	3,3 – 3,7	4,5 – 6,0	9,5 – 10,0

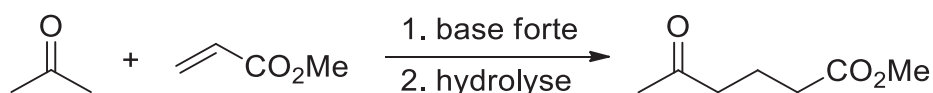
- Nombres d'onde σ de vibration de quelques liaisons :

liaison	OH	CH	C=C	C=O
σ (cm ⁻¹)	3 300 – 3 600	2 910 – 2 970	1 580 – 1 620	1 710 – 1 750

Entraînement 8

e3a-Polytech PC 2016

La synthèse de la culmorine (introduite dans le TD ORG 08) met en jeu une étape modélisée par la réaction simplifiée suivante entre l'ion énolate et l'acrylate de méthyle (ou propénoate de méthyle).



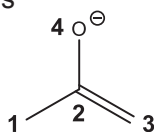
On donne dans le document 13 les coefficients des orbitales moléculaires et leurs énergies pour l'ion énolate et l'acrylate de méthyle.

DOCUMENT 13 – ORBITALES MOLECULAIRES ET NIVEAUX D'ENERGIE

Dans cette modélisation, les paramètres α et β sont tous deux négatifs. Les orbitales moléculaires notées Ψ sont données sous forme de combinaisons linéaires des orbitales atomiques de type p des atomes intervenant dans le système conjugué étudié.

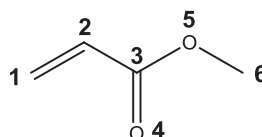
Les tableaux ci-dessous donnent en ligne les coefficients de ces combinaisons linéaires (C_i) dans les différentes orbitales moléculaires Ψ_i .

- Ion énolate : système conjugué à 6 électrons



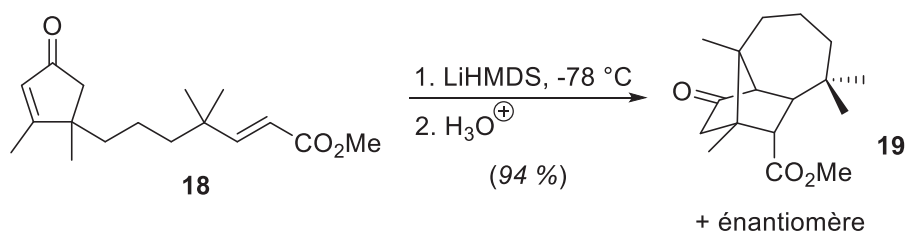
OM	énergies	C1	C2	C3	C4
Ψ_1	$\alpha + 2,39\beta$	0,81	0,45	0,19	0,32
Ψ_2	$\alpha + 1,53\beta$	-0,55	0,37	0,24	0,71
Ψ_3	$\alpha + 0,41\beta$	-0,14	0,32	0,77	-0,54
Ψ_4	$\alpha - 1,33\beta$	-0,16	0,75	-0,56	-0,32

- Acrylate de méthyle : système conjugué à 8 électrons



OM	énergie	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Ψ_1	$\alpha + 2,77\beta$	0,05	0,14	0,33	0,19	0,74	0,54
Ψ_2	$\alpha + 1,93\beta$	-0,17	-0,32	-0,45	-0,48	-0,08	0,65
Ψ_3	$\alpha + 1,34\beta$	0,19	0,26	0,15	0,45	-0,63	0,53
Ψ_4	$\alpha + \beta$	-0,58	-0,58	0	0,58	0	0
Ψ_5	$\alpha - 0,44\beta$	-0,67	0,29	0,54	-0,38	-0,19	0,04
Ψ_6	$\alpha - 1,60\beta$	0,39	-0,63	0,61	-0,24	-0,14	0,02

1. Proposer un mécanisme pour la réaction modèle et interpréter la régiosélectivité observée.
2. À partir des résultats précédents, proposer un mécanisme pour la formation du tricycle **19** à partir du composé **18**.

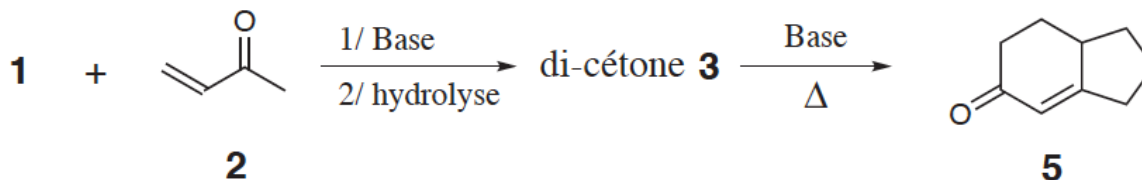


Entraînement 9

Légèrement adapté de Mines-Ponts PC 2017

L'annélation de Robinson est une méthode très efficace de construction des cycles à 6 atomes de carbone. Il n'est dès lors pas surprenant que ce procédé ait été largement employé pour la synthèse de stéroïdes.

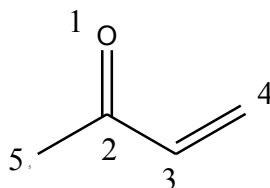
On s'intéresse à la réaction suivante :



La cyclopentanone **1**, de formule C_5H_8O , présente une bande intense à 1745 cm^{-1} en spectroscopie IR.

1. Donner la structure de **1** et attribuer la bande observée en spectroscopie IR.
2. A l'aide de l'écriture de 2 formules mésomères, mettre en évidence les 2 sites électrophiles de la but-3-én-2-one.

On étudie tout d'abord la réactivité de la but-3-én-2-one vis-à-vis d'une addition nucléophile. On adoptera la numérotation suivante pour les atomes de cette molécule.



On donne ci-dessous les orbitales HO et BV obtenues selon un calcul de Hückel simple sur le système π de la but-3-én-2-one. Les coefficients C_{ij} correspondent à l'orbitale atomique $2p$ centrée sur l'atome j dans l'orbitale moléculaire ϕ_i . On rappelle que $\beta < 0$.

OM ϕ_i	E_i	Coefficients C_{ij}				
		C_{i1}	C_{i2}	C_{i3}	C_{i4}	C_{i5}
ϕ_3	$\alpha + 1,000\beta$	0,58	0,00	-0,58	-0,58	0,00
ϕ_4	$\alpha - 0,413\beta$	0,39	-0,55	-0,27	0,67	0,16

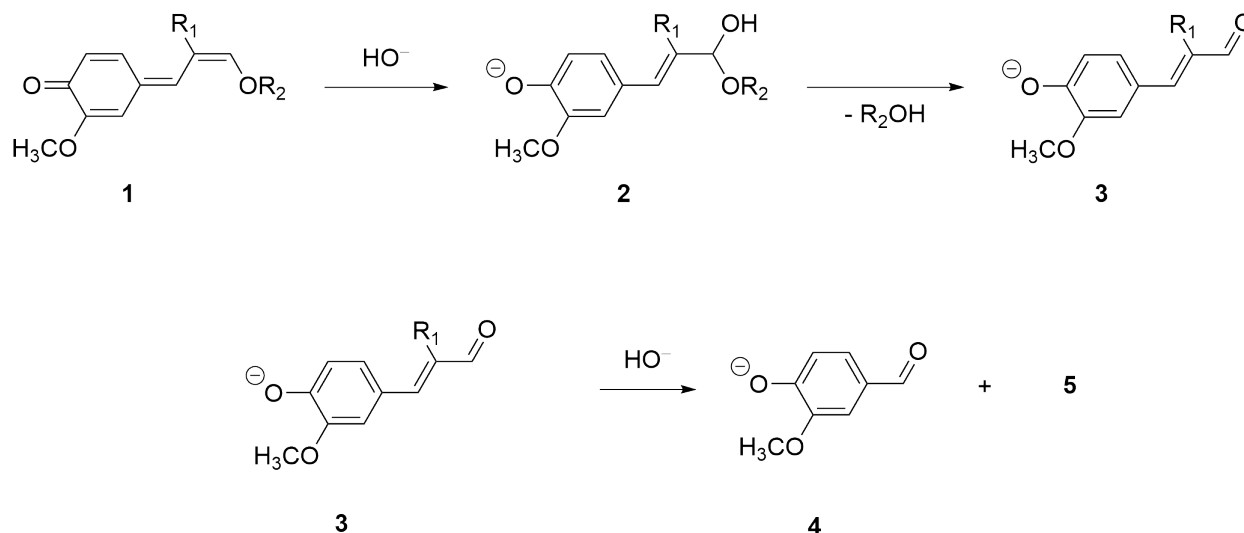
3. Par laquelle de ces 2 orbitales frontalières la but-3-én-2-one réagira-t-elle lors de la réaction d'un ion énolate sur cette molécule? Quel sera alors le site d'attaque privilégié lors d'une addition nucléophile, supposée sous contrôle exclusivement orbitalaire, sur la but-3-én-2-one?
4. En utilisant les résultats précédents, déterminer la formule de la di-cétone **3**. Ecrire le mécanisme complet de sa formation à partir de **1** et de la but-3-én-2-one.

A basse température en milieu basique dans l'éthanol, le composé **3** se cyclise en **4**, qui chauffé (toujours en présence de base) aboutit au produit **5**.

5. Représenter la structure de **4** et donner le mécanisme de sa formation.
6. Ecrire le mécanisme de la formation de la molécule **5**.

Entraînement 10*ENS Lyon PC 2022*

La lignine est un polymère phénolique qui est un des constituants principaux du bois. Sa dépolymérisation suit un mécanisme complexe. Le polymère est d'abord transformé par oxydation/hydrolyse pour donner le composé **1**. Ce composé conduit en solution alcaline (pH > 12) à la vanilline **4**. L'ensemble de ces étapes est représenté sur le schéma suivant. R₁ et R₂ désignent les autres parties du polymère.



1. Identifier le type de réaction correspondant à l'étape **1** → **2**.
2. Donner la représentation topologique des quatre autres régioisomères qu'il est possible d'obtenir lors de la première étape.

Les deux étapes suivantes sont des réactions inverses de réactions couramment utilisées en synthèse organique.

3. Donner le nom de la fonction qui a été formée dans le composé **2** puis dans le composé **3**. En déduire la nature de l'étape **2** → **3**.
4. Proposer un mécanisme pour l'étape **3** → **4** et donner le sous-produit formé **5**.