

DEVOIR
SURVEILLE

7

Synthèse Organique

Problème 1

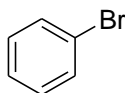
Synthèse d'une molécule à l'odeur de rose, en laboratoire, en trois étapes

L'objectif de ce problème est l'étude de la synthèse d'une molécule cible (notée **A**) effectuée par un étudiant, en laboratoire, à partir de composés commerciaux.

Cette molécule A est également synthétisée industriellement mais elle est naturellement présente dans les essences de rose, de géranium et de néroli et dans certains vins comme le Gewurztraminer. Cette molécule est largement utilisée dans l'industrie de la parfumerie pour son odeur aromatique de rose. En plus de son odeur, elle a un goût légèrement amer puis sucré rappelant la pêche et elle est parfois utilisée comme arôme alimentaire.

Il existe plusieurs méthodes de synthèse de la molécule **A**. La synthèse étudiée ici va nécessiter trois réactions, dont la première est la préparation d'un organomagnésien.

- 1) Quel chimiste français a reçu un prix Nobel en 1912 pour ses travaux sur les organomagnésiens ?
- 2) Ecrire l'équation de la synthèse du bromure de phénylmagnésium à partir de bromobenzène (ci-dessous).

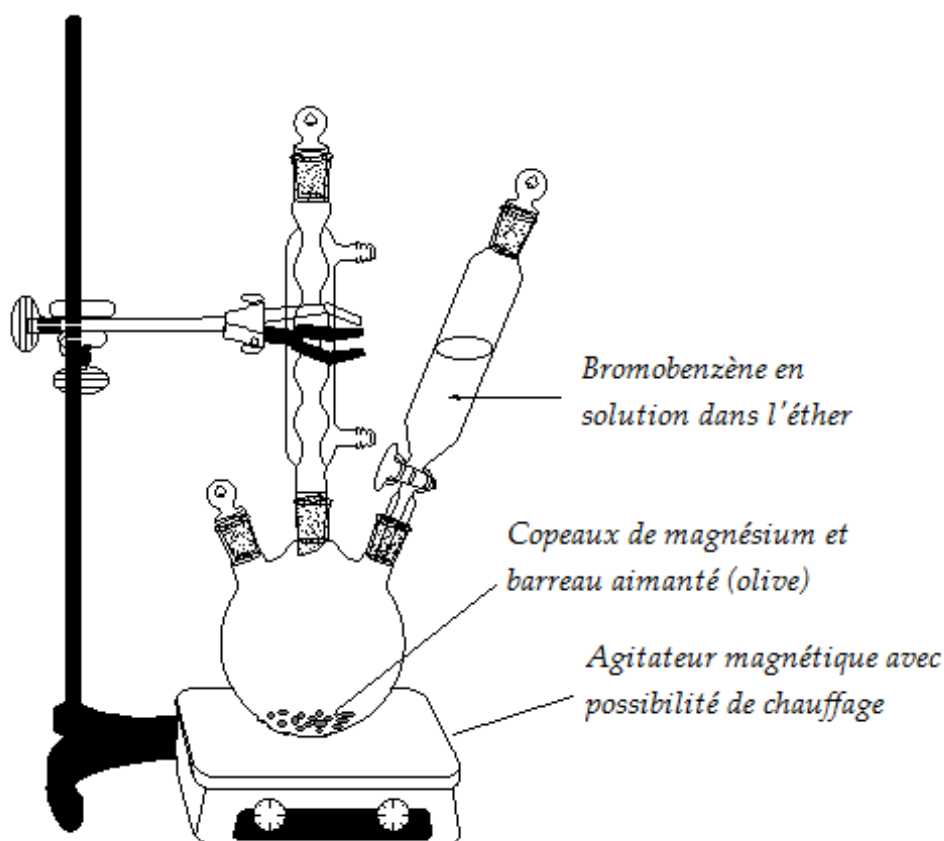


bromobenzène

Pour bien faire, il faudrait effectuer cette synthèse sous atmosphère inerte mais l'étudiant ne dispose pas du matériel nécessaire au laboratoire.

- 3) Pourquoi est-ce un problème de faire la synthèse d'un organomagnésien à l'air libre ? Quel gaz nous permettrait d'obtenir une atmosphère inerte ?
- 4) Quelles autres précautions faut-il prendre lors de la préparation du montage ?

Le montage préparé par l'étudiant est présenté sur le schéma ci-dessus. Pour alléger le schéma, seuls les tuyaux du réfrigérant (correctement reliés) ne sont pas représentés.



- 5) Analyser le montage : faire une liste complète de toutes les erreurs commises par l'étudiant et expliquer très succinctement ce qu'il faudrait faire (ou faire un schéma du montage qu'il faudrait faire).

Une fois le montage modifié, l'étudiant ajoute un peu de solution de bromobenzène sur le magnésium et agite. Une fois la réaction amorcée (trouble et ébullition), il ajoute goutte à goutte le reste de la solution.

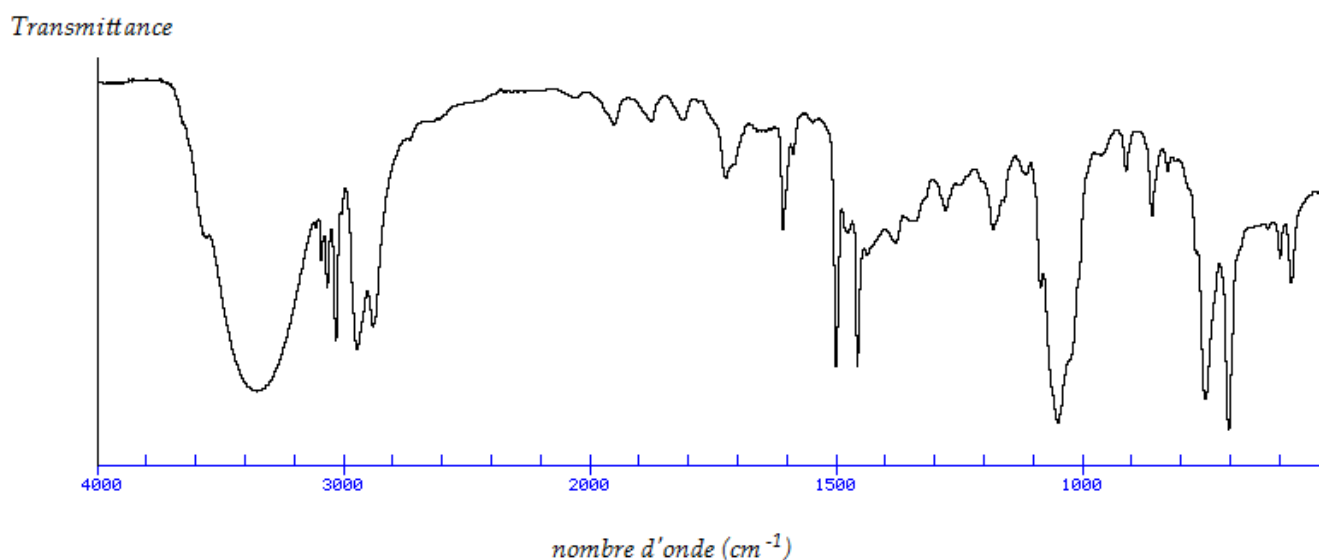
- 6) Que faire si la réaction ne s'amorce pas ?
- 7) Pourquoi ajouter la solution de bromobenzène goutte à goutte ?

Une fois la synthèse de l'organomagnésien terminée, l'étudiant ajoute goutte à goutte par l'ampoule de coulée une solution d'oxyde d'éthylène dans l'éther.

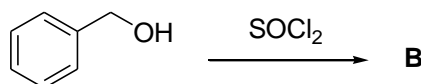


oxyde d'éthylène

- 8) Ecrire le mécanisme de la réaction entre l'organomagnésien et l'oxyde d'éthylène.
- 9) La dernière réaction est une hydrolyse acide. Ecrire la structure du composé **A** obtenu.
- 10) Nommer la molécule **A** ainsi obtenue.
- 11) Le spectre infrarouge du liquide obtenu expérimentalement est présenté ci-dessous. Ce spectre est-il satisfaisant ? Interpréter les bandes observées.



- 12) Le composé **A** pur est commercial. Quelle(s) autre(s) méthode(s) de caractérisation peut-on envisager pour le liquide obtenu ?
- 13) Comme expliqué dans l'introduction, il existe plusieurs voies de synthèse pour obtenir la molécule **A**. Une autre voie de synthèse commence ainsi :

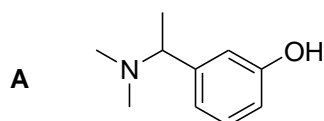


- a) Préciser la structure du produit **B** obtenu par action du chlorure de thionyle $SOCl_2$ sur l'alcool benzylique $PhCH_2OH$. Ecrire l'équation de la réaction.
- b) Quelles réactions proposer pour obtenir la molécule **A** à partir de **B** ?

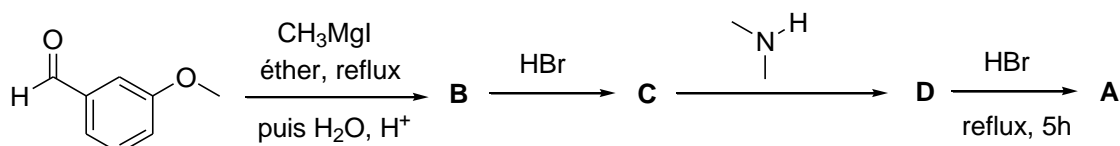
Problème 2

Synthèse de la rivastigmine

La rivastigmine commercialisée depuis 2000 sous le nom d'Exelon® par la société Novartis est une molécule utilisée pour traiter les formes de démences (légères à modérées) dues à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson. Cette molécule a démontré son efficacité sur l'amélioration de l'autonomie et des fonctions cognitives (pensée et mémoire) et sur la diminution des problèmes comportementaux couramment associés à la maladie d'Alzheimer. La première synthèse de cette molécule date de 1986 (R.M. Weinstock, M. Chorev et Z. Tashma, EP 193926) et implique la synthèse du composé intermédiaire **A** représenté ci-dessous, selon une méthode développée par Ellen et Edgar Stedman en 1929.



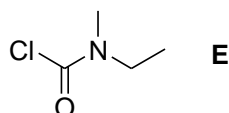
La préparation du composé **A** se fait en quatre étapes à partir du *méto*-méthoxybenzaldéhyde.



Données complémentaires : le composé **C** a pour formule brute $C_9H_{11}BrO$ et ne présente aucune bande intense au-delà de 3000 cm^{-1} en infrarouge. Le composé **D** est isolé après passage en milieu basique (on note B^- la base employée).

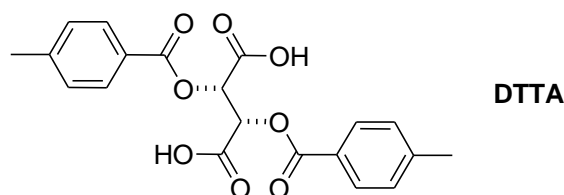
- 1) Ecrire la structure et le mécanisme de formation de **B**. La réaction est-elle stéréosélective ? Justifier.
- 2) Ecrire (sans justifier pour l'instant) la structure des composés **C** et **D**.
- 3) Ecrire les mécanismes de formation des composés **C**, **D** et **A**. Dans chaque cas, expliquer soigneusement le choix du mécanisme.

En présence d'hydrure de sodium (on rappelle que l'ion hydrure H^- est une base forte), la fonction phénol du composé **A** réagit avec un équivalent du chlorure de carbamoylé **E** selon un mécanisme comparable à l'action d'un équivalent d'organomagnésien sur un chlorure d'acyle.



- 4) Rappeler le mécanisme de la réaction d'un équivalent d'organomagnésien (par exemple CH_3CH_2MgBr) sur un chlorure d'acyle (par exemple CH_3COCl).
- 5) Proposer un mécanisme pour la réaction de **A** sur **E** en présence d'hydrure de sodium et en déduire la structure de la rivastigmine.
- 6) La (*S*)-rivastigmine présente une plus grande efficacité thérapeutique. La représenter.
- 7) La synthèse proposée à partir du *méto*-méthoxybenzaldéhyde est-elle stéréosélective ? Justifier. Comment se nomme le mélange obtenu ?

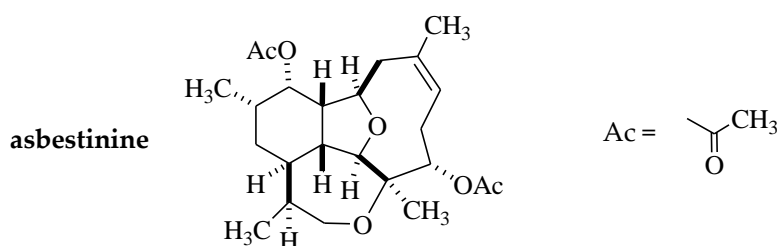
- 8) Pour isoler le stéréo-isomère (S) les auteurs de la publication proposent de faire réagir le mélange avec un acide, le DTTA (di-*para*-toluyl-D-tartrate) représenté ci-dessous. Expliquer pourquoi la séparation des deux énantiomères de la rivastigmine est alors possible.



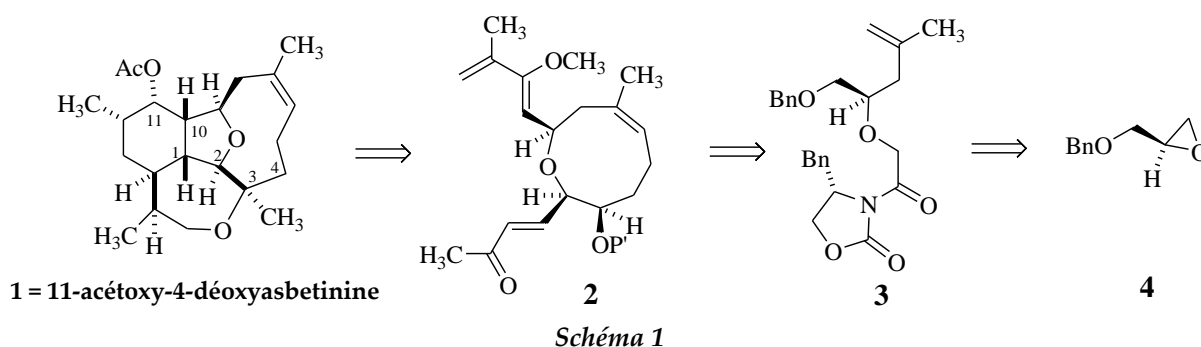
Problème 3

Premières étapes de la synthèse d'une asbestinine

Les C2-C11 cembranoides cyclisés sont des métabolites secondaires d'une variété de coraux qui incluent les asbestinines (voir un exemple ci-dessous), les eunicellines, les briarellines et les sarcodictines.



Plusieurs synthèses totales de ces composés ont été réalisées ces dernières années. Nous allons nous intéresser à la synthèse d'une asbestinine, la 11-acétoxy-4-déoxyasbestinine, mise au point par M.T. Crimmins et J.M. Ellis (*J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1649-1660). La rétrosynthèse est présentée dans le **schéma 1** ci-dessous. Elle aboutit à l'époxy alcool protégé **4**.



Note : la rétro-synthèse d'une molécule cible représente sur le papier la stratégie déployée pour la synthétiser, à partir des molécules précurseurs si possible peu coûteuses, en plusieurs étapes. Elle est donc présentée « à l'envers » de la synthèse et dans le formalisme habituel chaque grande étape de la rétrosynthèse est indiquée par une flèche \Rightarrow .

Dans ce problème, on se propose d'étudier les premières réactions de la synthèse qui vont nous permettre d'accéder au composé **4** puis au composé **3**.

Partie 1 – Synthèse de 4

Une synthèse du composé **4** est présentée dans le **schéma 2** ci-dessous.

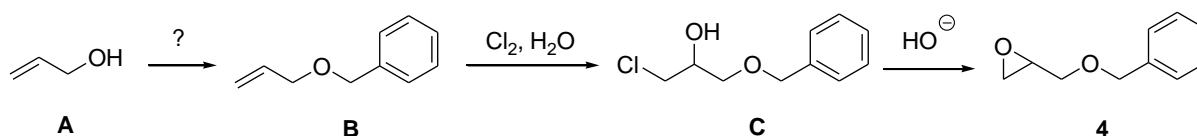


Schéma 2

- 1) Proposer une méthode (en une ou plusieurs étapes) pour obtenir le composé **B** à partir du composé **A**. Tout composé organique ou inorganique nécessaire est supposé disponible. Donner le mécanisme des différentes réactions en jeu.
- 2) Proposer un mécanisme pour la réaction de formation de **C** et proposer une justification pour la sélectivité observée.
- 3) Proposer un mécanisme pour la formation de **4**.

Partie 2 – Synthèse de 3 à partir du stéréo-isomère (S) du composé 4

L'addition du bromure d'isopropénylmagnésium sur l'époxy alcool protégé **4** conduit au composé **5** qui est ensuite alkylé par l'acide 2-bromoacétique en présence d'hydrure de sodium NaH pour former le composé **6**. Le traitement de **6** par la (S)-benzyl-1,3-oxazolidin-2-one (**E**), dans des conditions qui ne seront pas précisées, fournit le produit **3** (Schéma 2).

Données : dans les schémas ci-dessous, Bn représente le groupe benzyle $-CH_2 - Ph$; le THF et le DMF sont des solvants. On précise enfin que l'ion H^- est une base forte. La valeur extrapolée du pK_a de son couple acide-base est de 40.

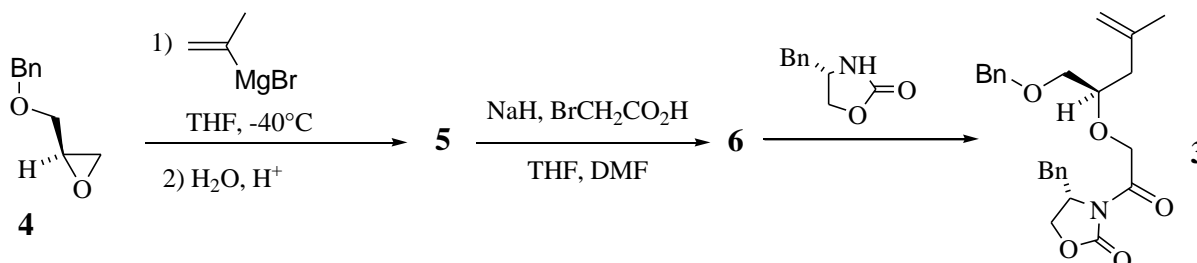


Schéma 2

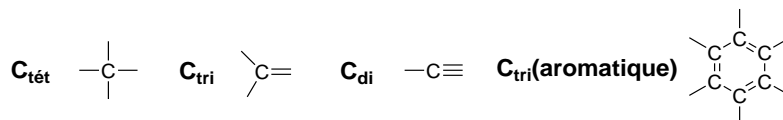
- 4) Représenter le composé **5**. Proposer un mécanisme pour les réactions qui conduisent au composé **5** et justifier les éventuelles sélectivités.
- 5) Représenter le composé **6** et donner le nom de la fonction créée. Proposer des mécanismes pour les réactions conduisant à la formation du composé **6** à partir de **5**. Préciser à chaque fois la nature des réactions mises en jeu. Pourquoi faut-il absolument utiliser deux équivalents d'hydrure de sodium pour cette étape ?
- 6) Donner le stéréodescripteur des atomes de carbone asymétriques du composé **3** en justifiant.

- Fin de l'énoncé -

Table infrarouge simplifiée

Légende :

- pour les intensités : F = forte ; m = moyenne ; f = faible.
- pour les liaisons : nature des atomes de carbone



liaison	nature	nombre d'onde (cm ⁻¹)	intensité
O-H alcool libre	élongation	3580 - 3670	F
O-H alcool lié	élongation	3200 - 3400	F ; large
N-H amine ou imine	élongation	3100 - 3500	m
N-H amide	élongation	3100 - 3500	F
$C_{\text{di}}\text{-H}$	élongation	3300 - 3310	m ou f
$C_{\text{tri}}\text{-H}$	élongation	3000 - 3100	m
$C_{\text{tri}}\text{-H}$ aromatique	élongation	3030 - 3080	m
$C_{\text{tét}}\text{-H}$	élongation	2800 - 3000	F
$C_{\text{tri}}\text{-H}$ aldéhyde	élongation	2720 - 2900	m, 2 bandes
O-H acide carboxylique	élongation	2500 - 3200	F à m ; large
$C\equiv C$ non conjuguée*	élongation	2100 - 2250	f
$C\equiv N$ non conjuguée*	élongation	2120 - 2260	F ou m
$C=O$ anhydride non conjuguée*	élongation	1700 - 1840	F ; 2 bandes
$C=O$ chlorure d'acyle non conjuguée*	élongation	1770 - 1820	F
$C=O$ ester non conjuguée*	élongation	1700 - 1740	F
$C=O$ aldéhyde et cétone non conjuguée*	élongation	1650 - 1730	F
$C=O$ acide carboxylique non conjuguée*	élongation	1680 - 1710	F
$C=O$ amide non conjuguée*	élongation	1650 - 1700	F
$C=C$ non conjuguée*	élongation	1625 - 1685	m
$C=C$ aromatique non conjuguée*	élongation	1450 - 1600	variable ; 3 ou 4 bandes
$N=O$ (groupe $-\text{NO}_2$) non conjuguée*	élongation	1510 - 1580 1325 - 1365	F ; 2 bandes
$C=N$ non conjuguée*	élongation	1600 - 1680	F
N-H amine ou amide	déformation	1560 - 1640	F ou m
$C_{\text{tét}}\text{-H}$	déformation	1415 - 1470	F
$C_{\text{tét}}\text{-H}$ (CH_3)	déformation	1365 - 1385	F ; 2 bandes
C-O	élongation	1050 - 1450	F
C-C	élongation	1000 - 1250	F

* la conjugaison abaisse le nombre d'onde d'absorption de 20 à 40 cm⁻¹.