Exercice II :

Synthèse d'une substance naturelle

- L'acide propanoïque, traité par le chlorure de thionyle, fournit un dérivé **F** qui est opposé au benzène en présence de chlorure d'aluminium anhydre.
- **G** est traité par un équivalent de brome en l'absence de tout catalyseur. On observe un dégagement gazeux de HBr et la formation d'un dérivé **H** de formule brute C_9H_9BrO qui présente les signaux suivants en RMN 1H :
  - ***** doublet, 3H, 1,5 ppm ;
  - * quadruplet 1H, 2,8 ppm ;
  - * massif, 5H, au-delà- de 7 ppm.
- Le dérivé **H** est soumis à une hydrogénation catalytique dans des conditions n'affectant pas le cycle benzénique. Il en résulte un dérivé **I**.
- On aurait pu également préparer **I** par action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium sur **H**. Toutefois l'utilisation de ce réactif conduit à l'isolement d'un produit secondaire **J** répondant à la formule brute $C_9H_{10}O$. **J** ne réagit pas avec le sodium et ne décolore pas une solution de brome.
- **I** est ensuite traité par excès de monométhylamine en solution dans l'éther. Après élimination d'un précipité de bromure de méthylammonium, on isole un mélange de stéréoisomères, dont l'un s'avère être identique à la substance naturelle **A**.

1- Quelle est la formule de constitution de **A** ?

2- Dénombrer et représenter les différents stéréoisomères obtenus en précisant la nature de l'isomérie qu'ils présentent entre eux. Comment séparer les diastéréoisomères ? les énantiomères.

3- Donner les mécanismes des réactions mises en jeu.

© EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Fichier généré pour Visiteur (), le 31/05/2021

Réactivité des composés aromatiques

Exercice 2

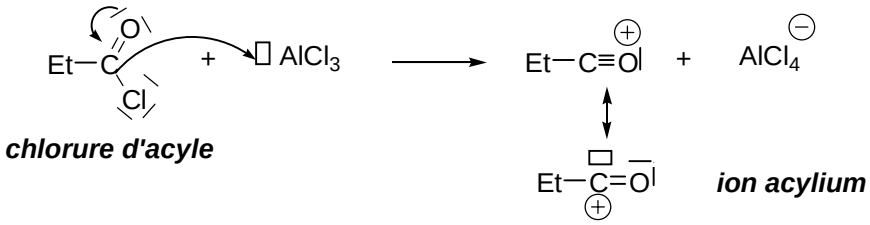
Correction :

La première étape la formation d'un chlorure d'acyle selon l'équation-bilan suivante :

$$R\text{-}COOH + SOCl_2 \rightarrow R\text{-}COCl + HCl + SO_2$$

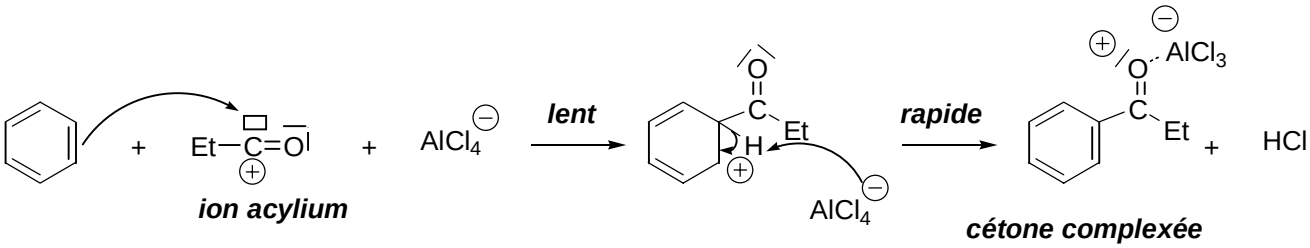
Le chlorure d'acyle réagit ensuite avec plus d'un équivalent de chlorure d'aluminium sur le benzène pour donner une cétone selon une réaction de substitution électrophile aromatique. Il s'agit d'une réaction d'acylation de Friedel et Crafts. Le mécanisme est le suivant :

La réaction d'acylation du benzène se fait à partir de chlorure d'acyle ou d'anhydride d'acide carboxylique en présence d'un catalyseur, le chlorure d'aluminium, $AlCl_3$, dont le rôle est de former l'ion acylium électrophile. Elle permet de former des cétones :



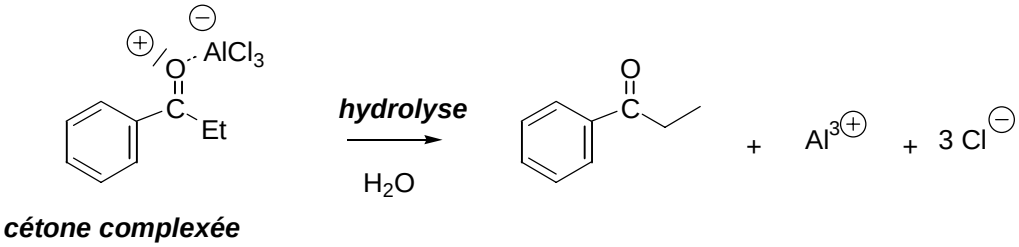
Formation de l'ion acylium RCO^+

L'étape cinétique déterminante de la substitution électrophile aromatique est la formation de l'intermédiaire de Wheland, la réaromatisation étant rapide :



Mécanisme de l'acylation à partir d'un chlorure d'acyle et de chlorure d'aluminium

Le catalyseur n'est pas régénéré car il reste complexé sur la cétone formé. Il faut donc en utiliser plus d'un équivalent (par rapport à la quantité de chlorure d'acyle utilisé). Une hydrolyse acide est alors nécessaire pour décomplexer la cétone :



Hydrolyse acide du complexe

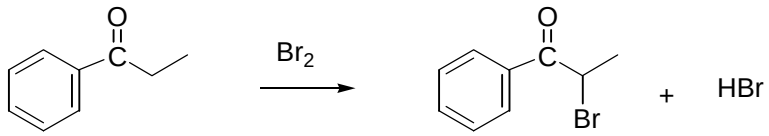
 © EduKlub S.A.
Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

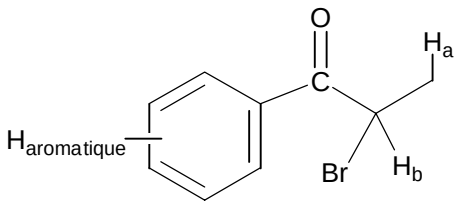
Fichier généré pour Visiteur (), le 31/05/2021

Les opérations suivantes sont alors nécessaires pour récupérer le produit formé :

- après hydrolyse acide, les phases aqueuse et organiques sont séparées par décantation à l'aide d'une ampoule à décanter ;
- la phase aqueuse est extraite avec un solvant d'extraction tel que l'éther (afin de récupérer le produit qui serait éventuellement de cette phase) ;
- les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (afin d'éliminer de cette phase tout composé inorganique soluble dans l'eau tel que les sels d'aluminium et l'acide chlorhydrique formé) ;
- puis lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, opération de relargage consistant à éliminer la quasi-totalité de l'eau contenue dans la phase aqueuse ;
- séchées sur sulfate de magnésium $MgSO_4$ ou de sodium anhydre Na_2SO_4 afin d'éliminer la totalité de l'eau ;
- le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif ;
- le produit est purifié par une technique habituelle : distillation (sous pression réduite si les températures d'ébullition sont élevées) ; chromatographie sur colonne, recristallisation….

La cétone formée est ensuite traitée par le dibrome. Il y a formation selon une réaction de substitution nucléophile d'un bromure d'alkyle en α de la cétone :





3 protons H_a équivalents, couplant avec le proton H_b : doublet, d'intégration 3H

1 proton H_b , couplant avec 3 proton H_a : quadruplet, d'intégration 1H

5 protons aromatiques, intégration 5, massif

Le mécanisme est le suivant :

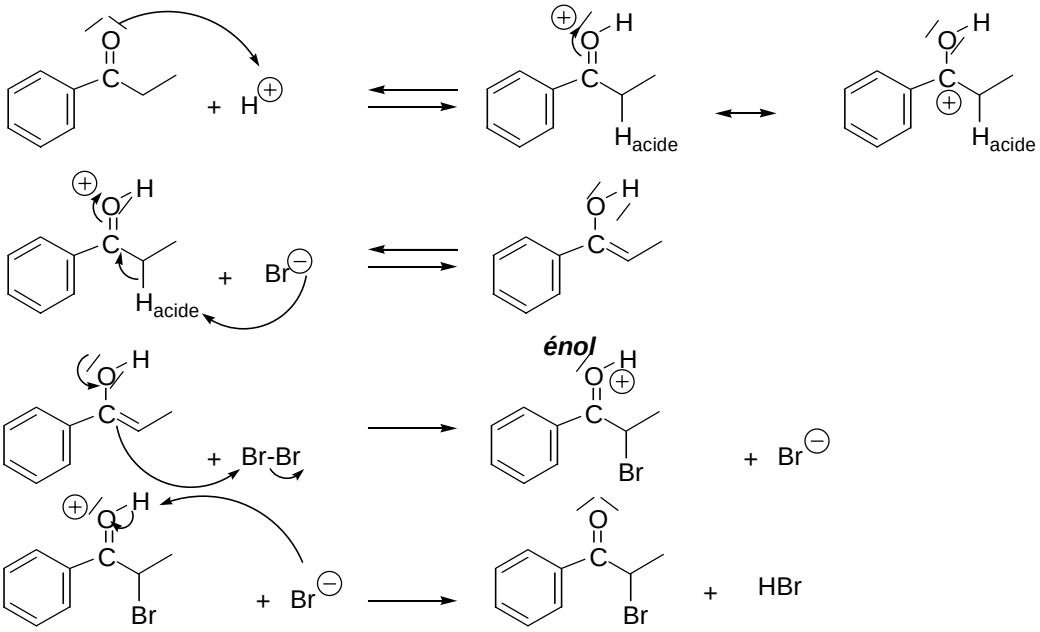
- la cétone est en équilibre avec la forme énol, cet équilibre est catalysé par l'acide bromhydrique HBr formé :

© EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

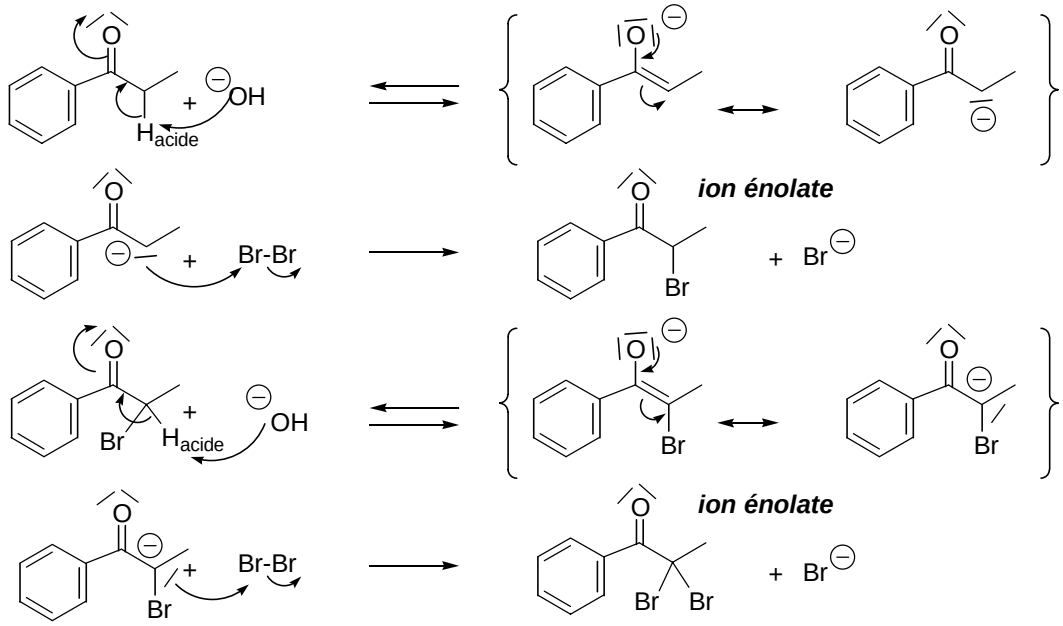
Fichier généré pour Visiteur (), le 31/05/2021

- l'énol est alors bromé selon une réaction de substitution nucléophile :



Bromation en α de la fonction cétone

En milieu basique, on observerait une polybromation. L'intermédiaire formé serait cette fois-ci, un ion énolate (proton acide en a de la fonction carbonyle C=O, car celle-ci exerce un effet inductif et mésomère attracteur rendant ce type de proton acide et de plus, l'ion énolate formé est stabilisé par mésomérie ; le pKa du couple cétone/ion énolate est de l'ordre de 23-25, la soude n'est donc pas suffisamment basique pour déprotonner de manière totale la cétone, mais l'ion énolate formé, réagit avec le dibrome, ce qui provoque un déplacement d'équilibre) :



Polybromation en milieu acide

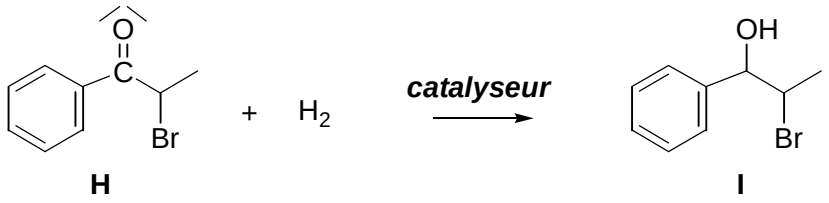
 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Fichier généré pour Visiteur (), le 31/05/2021

Le dérivé bromé formé présente un proton encore acide, l'acidité de ce proton est renforcé par la présence du brome (effet inductif attracteur, et ion énolate stabilisé par mésomérie avec la fonction C=O et présence du brome), le pKa du couple cétone bromée/ion énolate bromé est beaucoup plus faible, l'ion énolate se forme d'autant plus facilement, d'où la polybromation en milieu basique.

Il y a ensuite hydrogénation de la fonction carbonyle, puisque dans les conditions utilisées le noyau aromatique n'est pas affecté (étant très stable, il faudrait des conditions de températures et de pression en hydrogène beaucoup plus élevées que celles requises à l'hydrogénation de C=O !). On obtient l'alcool I, caractérisé en IR par une bande large entre 3600 et 3200 cm^{-1} :

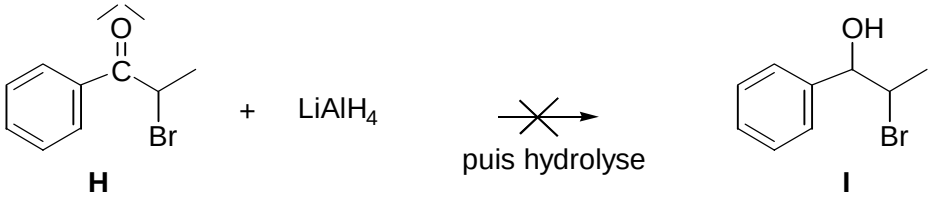


H **I**

Hydrogénation de H

On utilise comme catalyseur d'hydrogénation du palladium déposé sur charbon ou du nickel de Raney, obtenu à partir d'un traitement basique d'un alliage Ni-Al (le traitement basique oxyde l'aluminium en ion $Al(OH)_4^-$, entraînant un lessivage de ces ions et l'obtention d'un catalyseur très poreux).

L'action de $LiAlH_4$, donneur d'hydrure H^-, devrait permettre également une réduction de la fonction carbonyle selon une réaction d'addition nucléophile :



H **I**

J ne réagit pas avec le sodium : ce n'est donc pas un alcool car sinon on aurait un dégagement gazeux de dihydrogène :

$$R\text{-}OH + Na \rightarrow R\text{-}O^-, Na^+ + \tfrac{1}{2} H_2$$

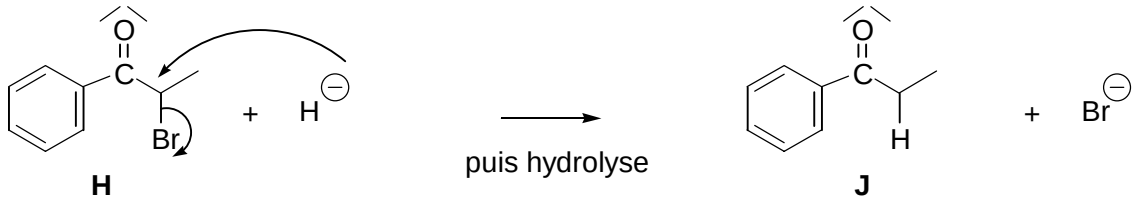
 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Fichier généré pour Visiteur (), le 31/05/2021

J réagit pas avec une solution de dibrome : ce n'est pas un alcène car sinon on observerait une dibromation et une décoloration de la solution de dibrome.

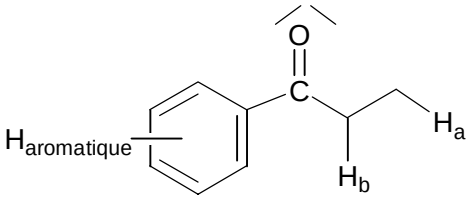
Il y a simplement substitution nucléophile (type SN2 car le carbocation secondaire serait fortement déstabilisé par l'effet électroattracteur, inductif et mésomère, de la fonction carbonyle C=O) :



H **J**

L'analyse RMN correspond à la structure proposée :

$H_{aromatique}$ au-delà de 7 ppm

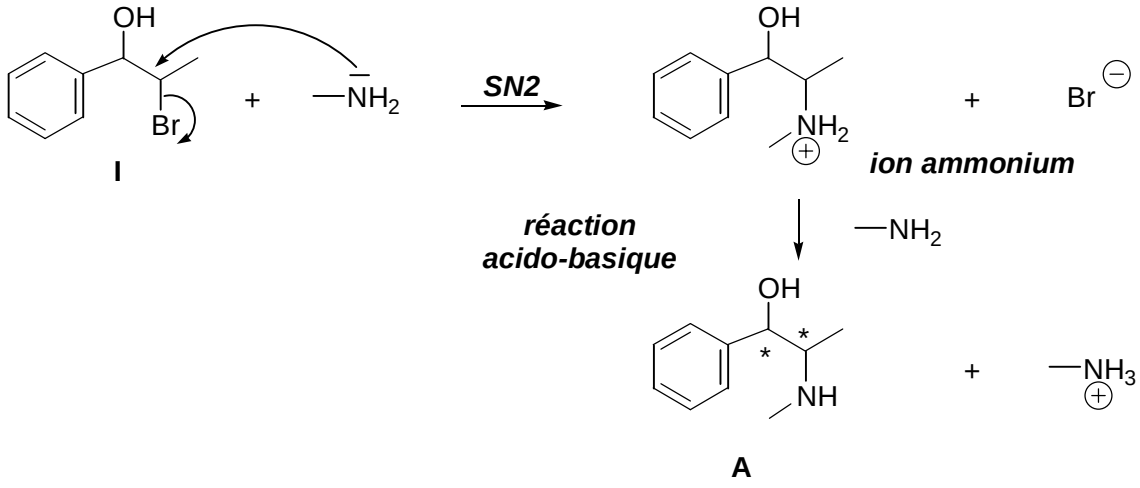


J

H_a : 3H équivalents couplant avec 2 H_b triplet

H_b : 2H équivalents couplant avec 3 H_a quadruplet déblindé

I est ensuite traité par la méthylamine pour donner une amine secondaire selon une réaction de substitution nucléophile (SN2 car le carbocation serait de classe secondaire, donc pas particulièrement stable). On utilise un excès de méthylamine afin d'éviter une polyalkylation de l'amine. De plus, cet excès d'amine permet de transformer l'ion ammonium initialement formé en amine secondaire selon une réaction acido-basique :



I

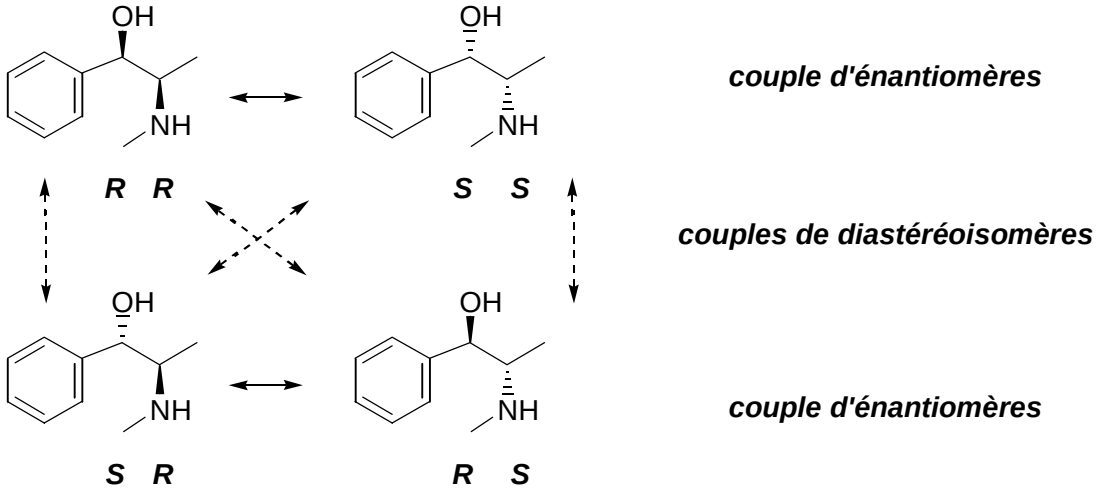
A

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Fichier généré pour Visiteur (), le 31/05/2021

2- **A** présente 2 centres asymétriques, pas de plan de symétrie donc 4 stéréoisomères de configuration :



Stéréoisomères de configuration de A

Les diastéréoisomères sont des composés aux propriétés physiques différentes : ils sont donc éparables par les techniques usuelles, distillation, chromatographie, recristallisation….

Au contraire, les énantiomères possèdent des propriétés physiques identiques, sauf en ce qui concerne leur action sur la lumière polarisée rectilignement (il dévie en effet le plan de polarisation ; l'un des énantiomères sera dextrogyre, l'autre lévogyre). Ils sont dits : chiraux (images l'un de l'autre dans un miroir, mais non superposables et présentant une action sur la lumière polarisée). Mais cette propriété ne peut permettre de les séparer ! Pour les séparer, il faut envisager de former une paire de diastéréoisomères à l'aide d'une copule chirale (composé énantiomériquement pur) : résolution d'un mélange racémique par formation de paires de diastéréoisomères.

 © EduKlub S.A.

Tous droits de l'auteur des œuvres réservés. Sauf autorisation, la reproduction ainsi que toute utilisation des œuvres autre que la consultation individuelle et privée sont interdites.

Fichier généré pour Visiteur (), le 31/05/2021