
ICHO 2024 - Chimie organique

TD Acides carboxyliques et dérivés d'acides

Marine Labro (marine.labro@ens-lyon.fr)
Mathieu Cancade (mathieu.cancade@ens-lyon.fr)

1 Synthèse malonique

La synthèse malonique permet d'obtenir un acide carboxylique fonctionnalisé à partir de l'acide malonique et de composés halogénés (Figure 1).

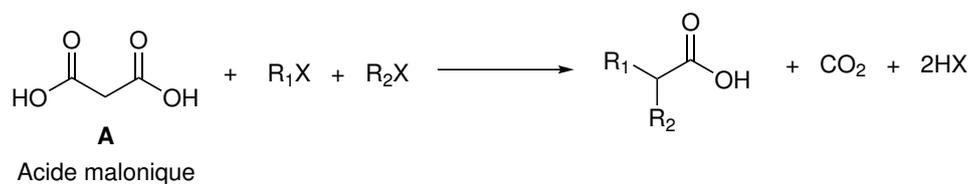


FIGURE 1 – Bilan de la synthèse malonique.

Cette transformation se fait en cinq étapes consécutives comme montré figure 2.

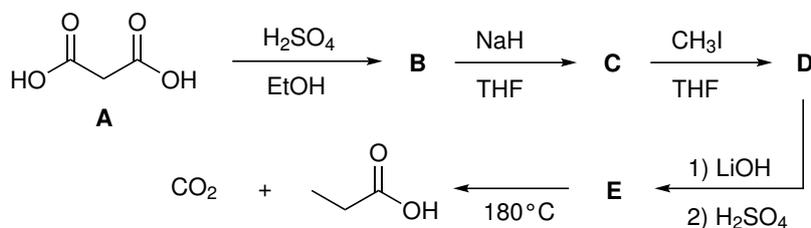


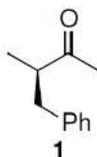
FIGURE 2 – Suite réactionnelle de la synthèse malonique.

Donner les structures manquantes ainsi que les mécanismes mis en jeu. Nommer les différentes étapes.

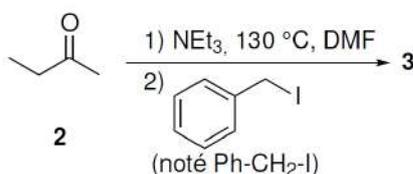
2 Épreuve de présélection des IChO 2017

1 Utilisation de copules chirales d'EVANS (total : 45 points ; 30 %)

Dans ce problème, nous étudions une voie de synthèse stéréosélective de la molécule **1**.



Nous nous intéressons dans un premier temps à la transformation présentée ci-dessous :



1. 1.1 La butanone **2** est un composé acide. Justifier cette observation (2 points).

- 1.2 La butanone **2** est déprotonée au moyen de triéthylamine (notée NEt₃) à 130 °C dans le diméthylformamide (DMF). L'action d'un équivalent d'iodure de benzyle Ph-CH₂-I fournit **3**, dont le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton est décrit ci-après : RMN ¹H (500 MHz, Chloroforme-d) : $\delta = 7,31 - 7,20$ ppm (massif, 5H), $\delta = 2,97 - 2,89$ ppm (doublet, 2H), $\delta = 2,89 - 2,74$ ppm (multiplet, 1H), $\delta = 1,97$ ppm (singulet, 3H), $\delta = 1,21$ ppm (doublet, 3H).

Donner la formule semi-développée du composé **3** et interpréter son spectre de RMN (on justifiera en particulier la multiplicité des signaux) (3 points).

1.3 Quels sont les intermédiaires réactionnels susceptibles de se former par action de la triéthylamine sur le composé **2** (1 point) ?

1.4 Justifier la régiosélectivité observée en vous appuyant sur les conditions opératoires utilisées. Quel produit aurait-on majoritairement obtenu par action du diisopropylamide de lithium (LDA), base forte encombrée, sur la cétone **2** à -78°C (3 points) ?

2. 2.1 Combien le composé **3** admet-il de stéréoisomères de configuration (1 point) ?

2.2 On considère un mélange d'énantiomères A et B de concentrations respectives c_A et c_B . L'excès énantiomérique (ee) d'un tel mélange est défini par :

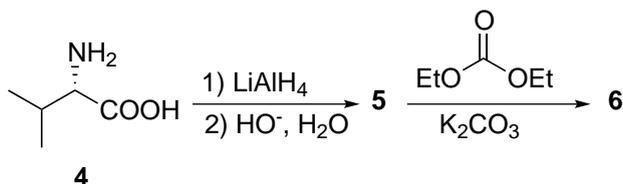
$$ee = \left| \frac{c_A - c_B}{c_A + c_B} \right|$$

Calculer l'excès énantiomérique du mélange obtenu lors de la réaction menant au composé **3**. Cette réaction est-elle stéréosélective (1 point) ?

2.3 ∞ Quels peuvent être les inconvénients de l'obtention d'un mélange de stéréoisomères dans l'industrie pharmaceutique (1 point) ?

Pour pallier ce problème, il est courant d'utiliser des auxiliaires de réaction chiraux. Ces composés, temporairement incorporés dans une synthèse organique, permettent de contrôler la stéréochimie du produit final.

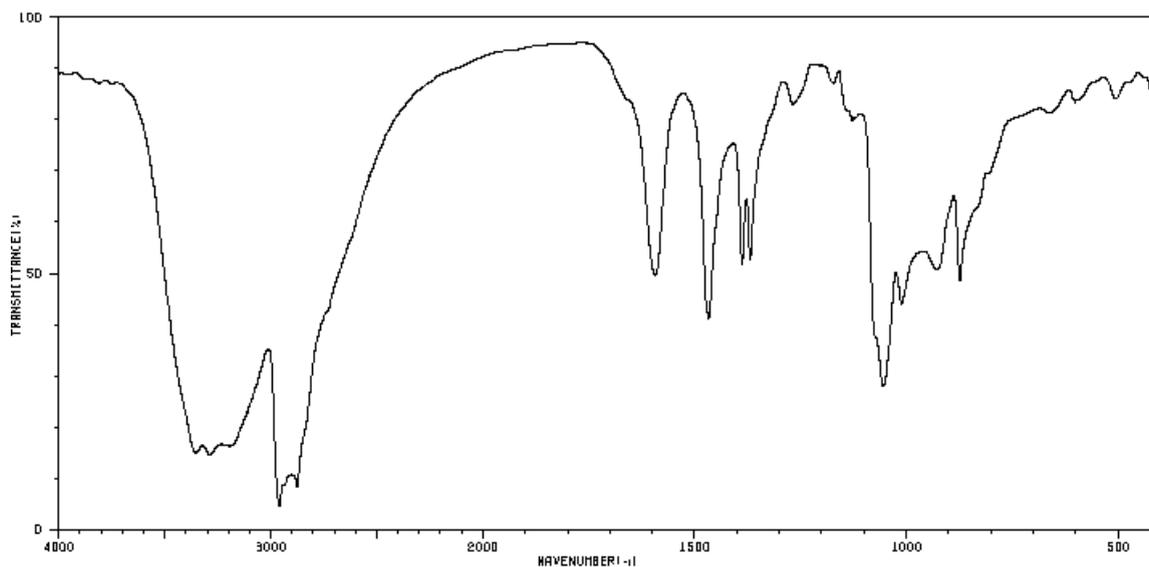
Nous nous intéressons ici aux oxazolidinones, aussi appelées copules chirales d'EVANS, qui permettent de créer des centres stéréogènes de façon contrôlée. La synthèse ci-dessous illustre l'obtention d'une copule chirale d'EVANS à partir de la (*S*)-valine **4**.



3. 3.1 Justifier l'attribution du descripteur stéréochimique *S* à la valine **4** (1 point).

3.2 Quels descripteurs de la configuration des acides aminés utilise-t-on dans la nomenclature usuelle (1 point) ?

L'action de deux équivalents de tétrahydroaluminate de lithium sur la (*S*)-valine **4** suivie d'une hydrolyse basique conduit au composé **5**, de formule brute $C_5H_{13}NO$ et dont le spectre infra-rouge est donné ci-dessous.



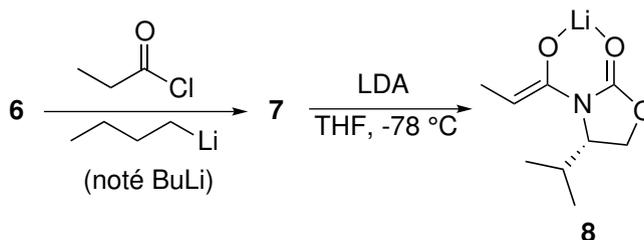
4. Indiquer la structure de **5** (1 point).

Le composé **5** est traité par le carbonate de diéthyle ($\text{CO}(\text{OEt})_2$) en présence de carbonate de potassium pour donner le composé cyclique **6** de formule brute $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$.

5. 5.1 Proposer la structure du composé **6** et le mécanisme de sa formation à partir de **5** (4 points).

- 5.2  Quel est le nom de la fonction chimique créée dans la molécule **6** (1 point) ?

Les auxiliaires chiraux peuvent être utilisés dans un grand nombre de réactions, mais l'une des plus classiques est l'alkylation des énolates. Le composé **6** est mis à réagir avec du chlorure de propanoyle en présence de *n*-butyllithium (noté BuLi), qui est une base très forte, pour donner le composé **7**. Ce dernier donne **8** après addition de LDA.

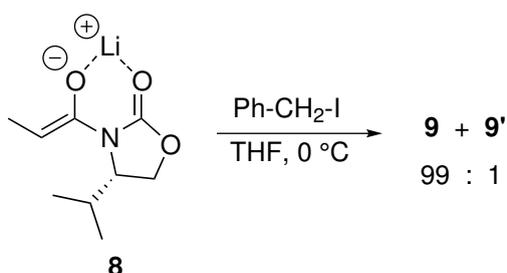


6. Proposer des conditions d'obtention du chlorure de propanoyle à partir de l'acide carboxylique correspondant (1 point).

7. 7.1 Proposer la structure de **7** (2 points).

7.2 Pourquoi avoir utilisé le chlorure de propanoyle plutôt que l'acide carboxylique correspondant pour la synthèse de **7** (1 point)?

L'action de l'iodure de benzyle sur le composé **8** conduit aux composés diastéréoisomères **9** et **9'** dans un rapport 99 : 1.



8. 8.1 Par analogie avec la définition de l'excès énantiomérique donnée à la question 2.2, calculer l'excès diastéréoisomérique du mélange de **9** et **9'**, obtenu à partir de **8** (1 point).

8.2 Schématiser les deux possibilités d'approche de l'iodure de benzyle sur le composé **8** (4 points).

8.3 Proposer la structure des composés **9** et **9'** (2 points).

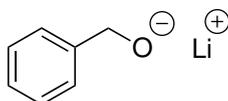
8.4 En considérant un état de transition précoce, dessiner un profil réactionnel permettant de justifier l'obtention majoritaire du composé **9** (2 points).

9. En modifiant la nature de l'électrophile, on observe parfois une diminution de la sélectivité de la réaction (tableau ci-dessous). Interpréter ces observations (1 point).

| Électrophile | Rapport des diastéréoisomères |
|---|-------------------------------|
| Ph-CH ₂ -I | 99 : 1 |
| CH ₂ =CH-CH ₂ -Br | 98 : 2 |
| CH ₃ -CH ₂ -I | 94 : 6 |

Une fois le centre stéréogène créé, il est nécessaire de séparer la copule chirale de la molécule afin d'obtenir le composé d'intérêt **1** sous forme énantiomériquement pure. Il existe plusieurs méthodes pour régénérer la copule. L'une d'entre elles consiste à former un ester.

Le composé **9** est mis en présence de phénylméthanolate de lithium, le composé **10** ainsi que la copule chirale **6** sont formés après hydrolyse.

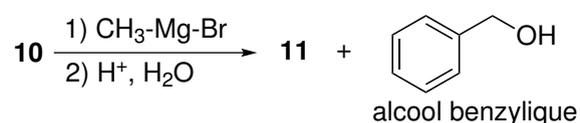


phénylméthanolate de lithium

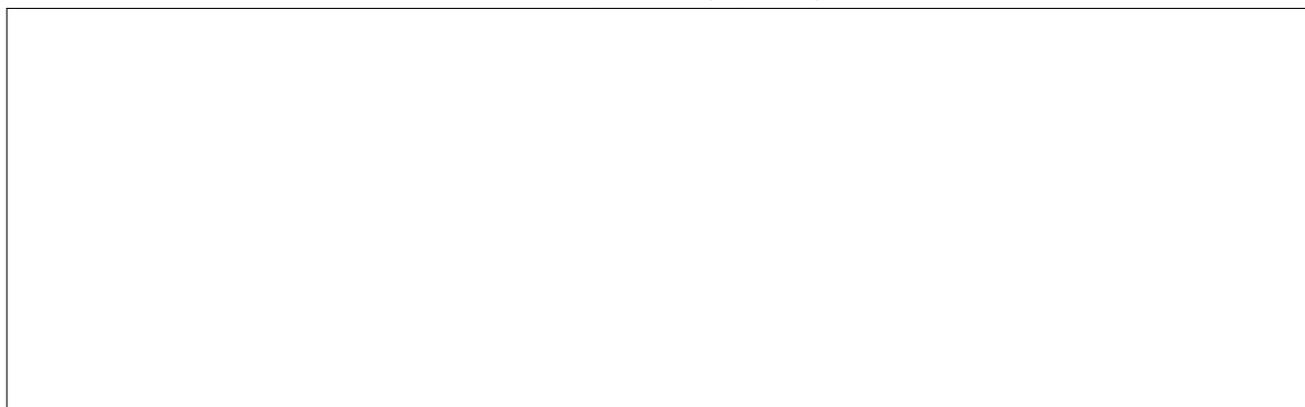
10. Indiquer la structure du composé obtenu **10** (1 point).



L'action de bromure de méthylmagnésium sur le composé **10** suivie d'une hydrolyse conduit au composé **11** et à des sous-produits, dont de l'alcool benzylique dont la structure est donnée ci-dessous.



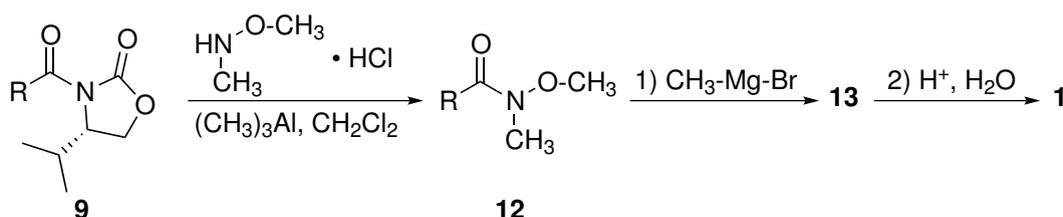
11. 11.1 Rappeler le mécanisme d'addition d'un excès d'organomagnésien sur un ester, suivie d'une hydrolyse. En déduire la structure du composé **11** (2 points).



11.2 L'action d'un seul équivalent de bromure de méthylmagnésium sur **10** aurait-elle pu permettre l'obtention du composé d'intérêt **1**? Justifier (2 points).



La formation d'un amide de WEINREB (*N*-méthoxy-*N*-méthylamide, composé **12**) constitue une autre méthode de séparation de la copule chirale (le groupe noté R ci-dessous est explicité à la question 8.3, garder la notation R si la réponse à cette question n'a pas été trouvée). Afin d'obtenir le composé d'intérêt **1**, l'amide de WEINREB ainsi obtenu réagit d'abord avec le bromure de méthylmagnésium pour donner un intermédiaire réactionnel **13**. Le composé **1** est ensuite obtenu après hydrolyse acide de ce dernier.



12. L'étape d'addition de l'organomagnésien sur l'amide de WEINREB conduit à un intermédiaire réactionnel **13** possédant une géométrie tétraédrique autour de l'atome de magnésium.

12.1 Proposer la structure de l'intermédiaire réactionnel **13** (3 points).

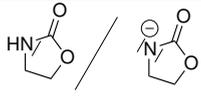
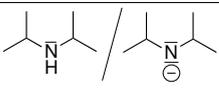


12.2 Expliquer l'intérêt de passer par un amide de WEINREB (3 points).



Données

Ordres de grandeur de pKa de quelques couples acide/base utiles :

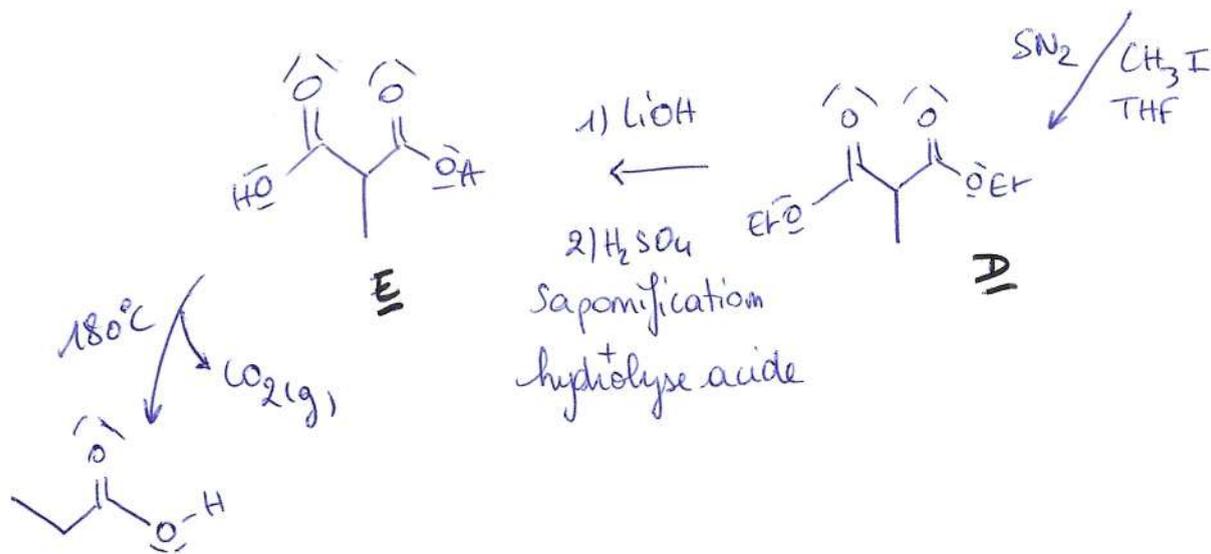
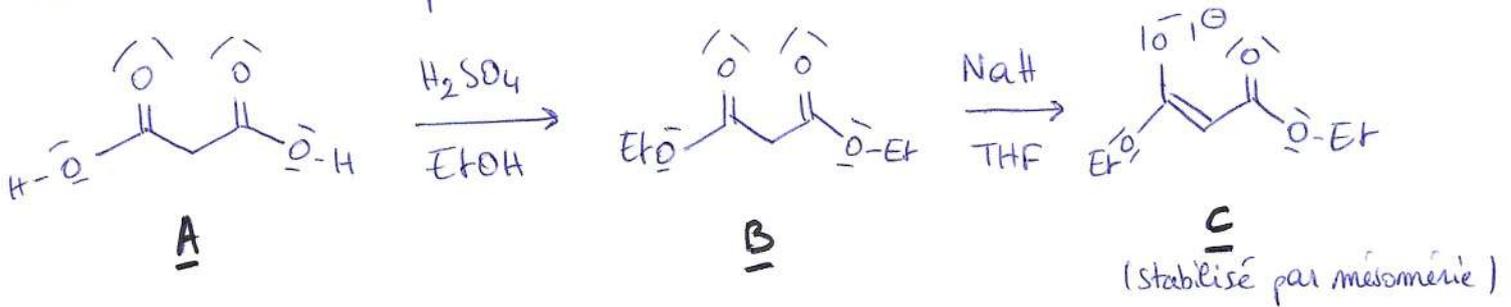
| | | | | |
|------------|---|---|--|--|
| Acide/Base | $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_3^{2-}$ | $\text{HNEt}_3 / \text{NEt}_3$ | $\text{R}^1\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^2 / \text{R}^1\text{C}^-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ |  |
| pKa | 10 | 11 | 20 | 21 |
| Acide/Base |  |  | | |
| pKa | 35 | 45 | | |

ICHO 2024

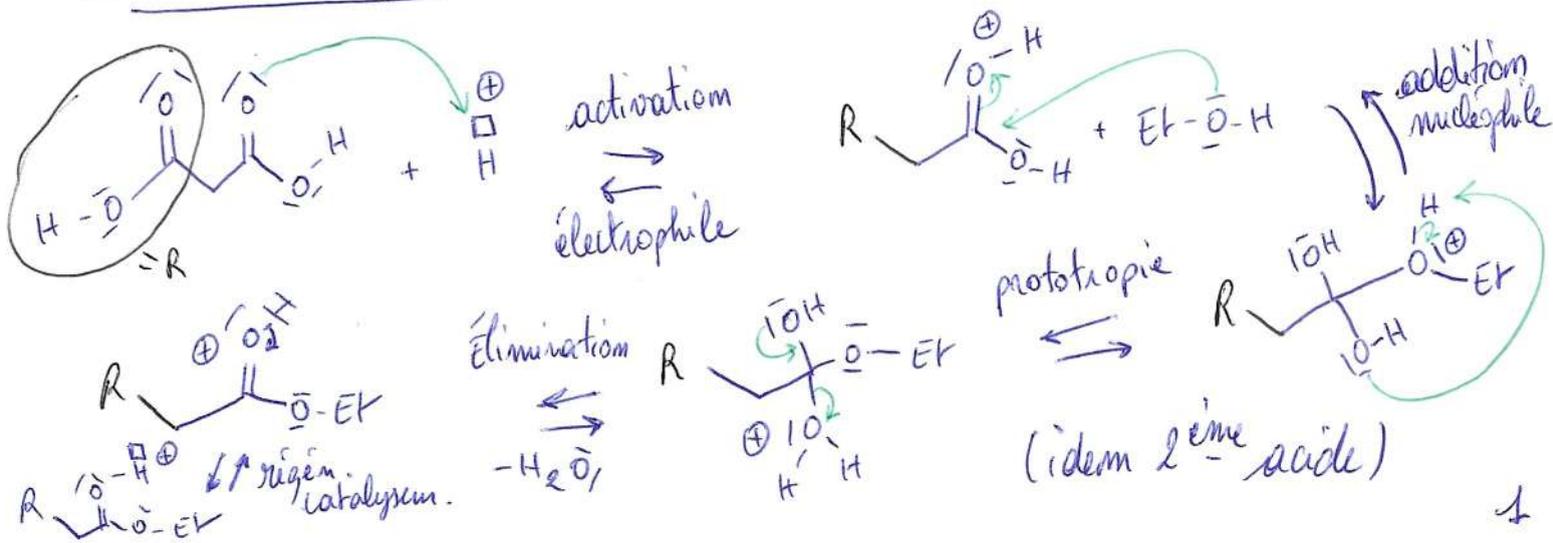
TD - Acides carboxyliques et dérivés

1) Synthèse malomique

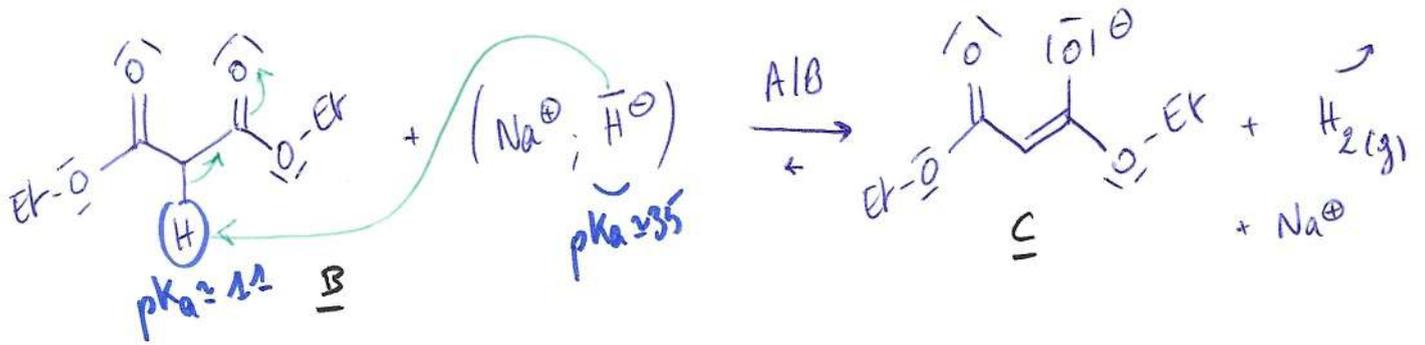
Structures manquantes du mécanisme :



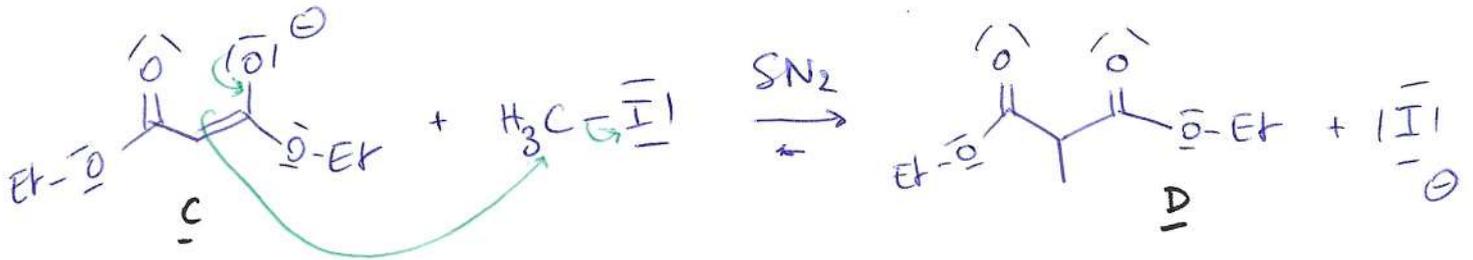
Mécanisme A → B :



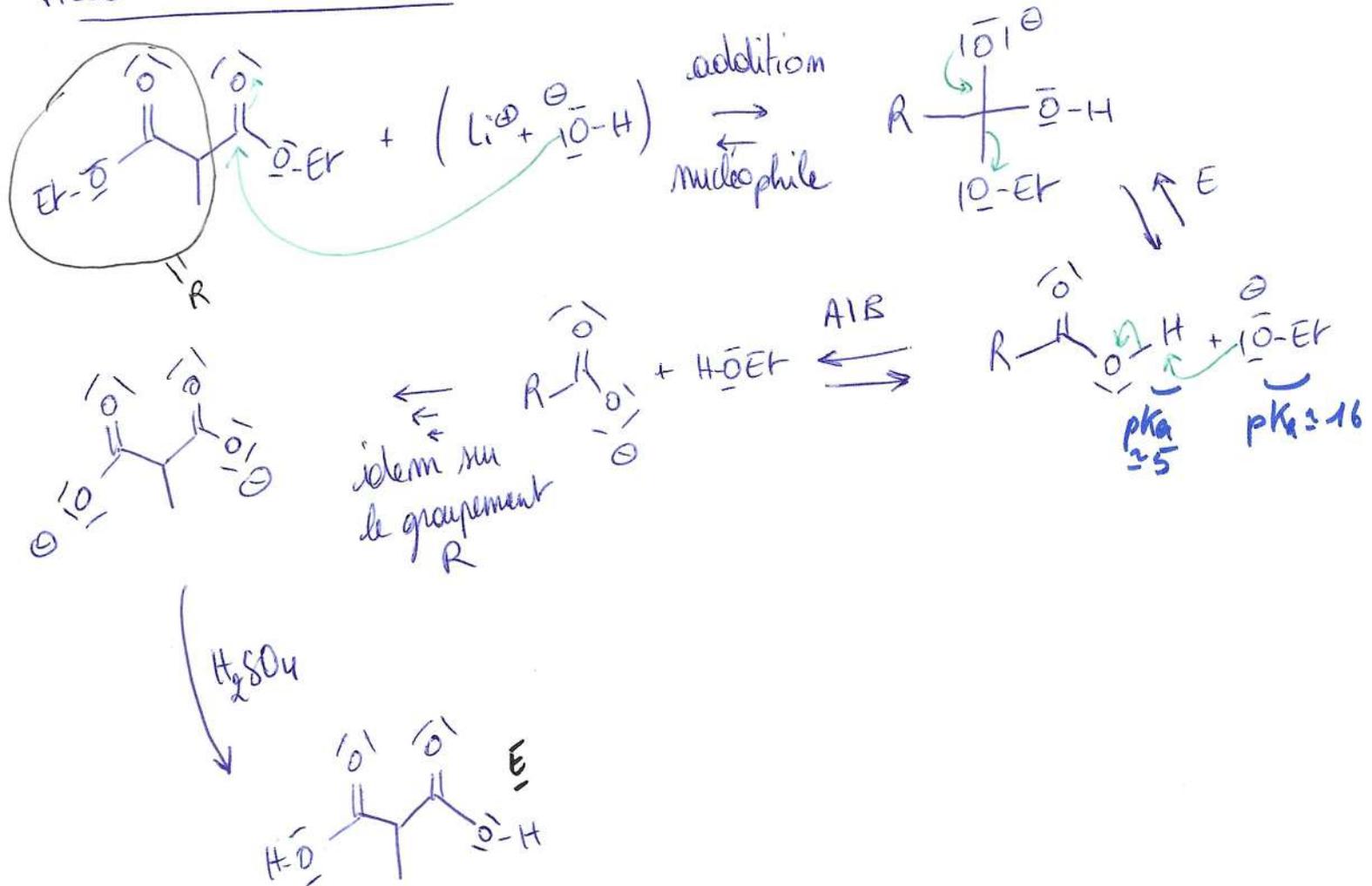
Mécanisme B → C :



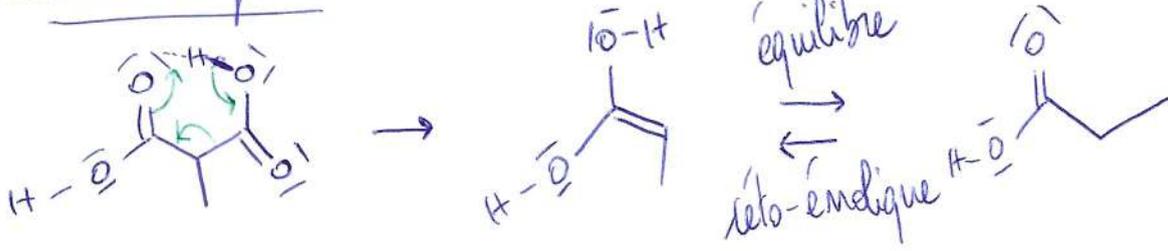
Mécanisme C → D :



Mécanisme D → E :



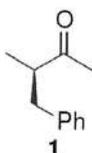
Mécanisme final:



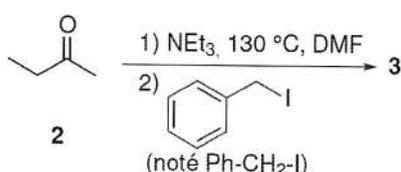
2 Épreuve de présélection des IChO 2017

1 Utilisation de copules chirales d'EVANS (total : 45 points ; 30 %)

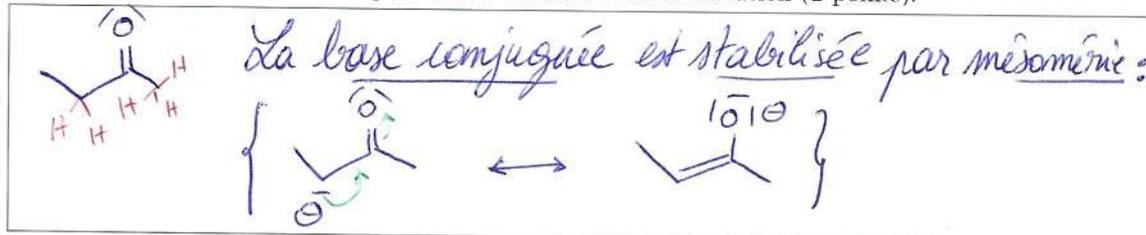
Dans ce problème, nous étudions une voie de synthèse stéréosélective de la molécule **1**.



Nous nous intéressons dans un premier temps à la transformation présentée ci-dessous :

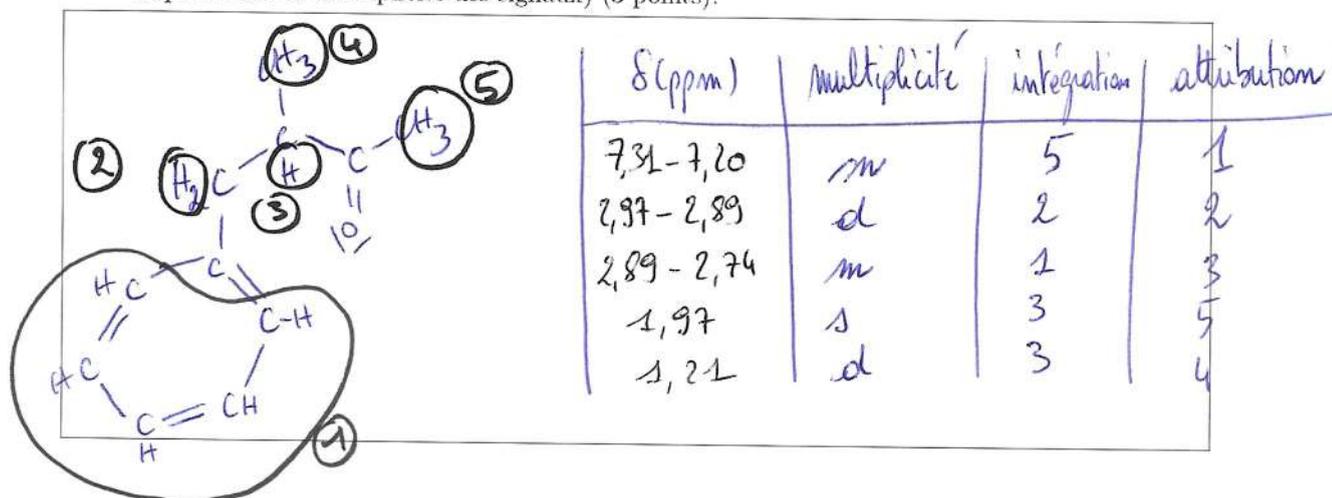


1. 1.1 La butanone **2** est un composé acide. Justifier cette observation (2 points).



1.2 La butanone **2** est déprotonée au moyen de triéthylamine (notée NEt₃) à 130 °C dans le diméthylformamide (DMF). L'action d'un équivalent d'iodure de benzyle Ph-CH₂-I fournit **3**, dont le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton est décrit ci-après : RMN ¹H (500 MHz, Chloroforme-d) : $\delta = 7.31 - 7.20$ ppm (massif, 5H), $\delta = 2.97 - 2.89$ ppm (doublet, 2H), $\delta = 2.89 - 2.74$ ppm (multiplet, 1H), $\delta = 1.97$ ppm (singulet, 3H), $\delta = 1.21$ ppm (doublet, 3H).

Donner la formule semi-développée du composé **3** et interpréter son spectre de RMN (on justifiera en particulier la multiplicité des signaux) (3 points).



1.3 Quels sont les intermédiaires réactionnels susceptibles de se former par action de la triéthylamine sur le composé **2** (1 point) ?



1.4 Justifier la régiosélectivité observée en vous appuyant sur les conditions opératoires utilisées. Quel produit aurait-on majoritairement obtenu par action du diisopropylamide de lithium (LDA), base forte encombrée, sur la cétone **2** à -78°C (3 points) ?

On obtient **2'** en se plaçant dans les conditions d'un contrôle thermodynamique : haute température, base faible et peu encombrée (énolate le plus stable).
Avec le LDA, base forte et encombrée, à basse température, on favorise un contrôle cinétique et on forme **2''**, l'énolate le plus rapide / facile à former (moins encombré).

2. 2.1 Combien le composé **3** admet-il de stéréoisomères de configuration (1 point) ?

Le composé **3** comporte un unique centre stéréogène (1 carbone asymétrique), il admet $2^1 = 2$ stéréoisomères de configuration.

2.2 On considère un mélange d'énantiomères A et B de concentrations respectives c_A et c_B . L'excès énantiomérique (ee) d'un tel mélange est défini par :

$$ee = \frac{c_A - c_B}{c_A + c_B}$$

Calculer l'excès énantiomérique du mélange obtenu lors de la réaction menant au composé **3**. Cette réaction est-elle stéréosélective (1 point) ?

L'énolate admet deux faces équivalentes. L'approche de l'iodure de benzyle peut donc se faire de façon équiprobable, par l'une ou l'autre. Donc $c_A = c_B$ soit $ee = 0\%$, la réaction n'est pas stéréosélective.

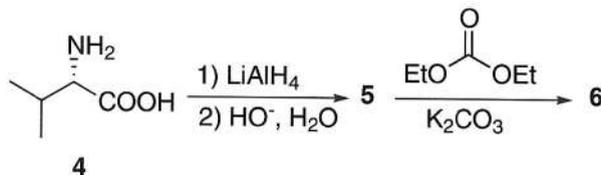
2.3 \square Quels peuvent être les inconvénients de l'obtention d'un mélange de stéréoisomères dans l'industrie pharmaceutique (1 point) ?

La plupart des récepteurs et entités biologiques sont chiraux (ex. protéines...), les 2 énantiomères n'interagissent donc pas de la même manière, l'un pouvant être bénéfique et l'autre néfaste...

Pour pallier ce problème, il est courant d'utiliser des auxiliaires de réaction chiraux. Ces composés, temporairement incorporés dans une synthèse organique, permettent de contrôler la stéréochimie du produit final.

DERNIÈRE
SÉANCE

Nous nous intéressons ici aux oxazolidinones, aussi appelées copules chirales d'EVANS, qui permettent de créer des centres stéréogènes de façon contrôlée. La synthèse ci-dessous illustre l'obtention d'une copule chirale d'EVANS à partir de la (S)-valine 4.



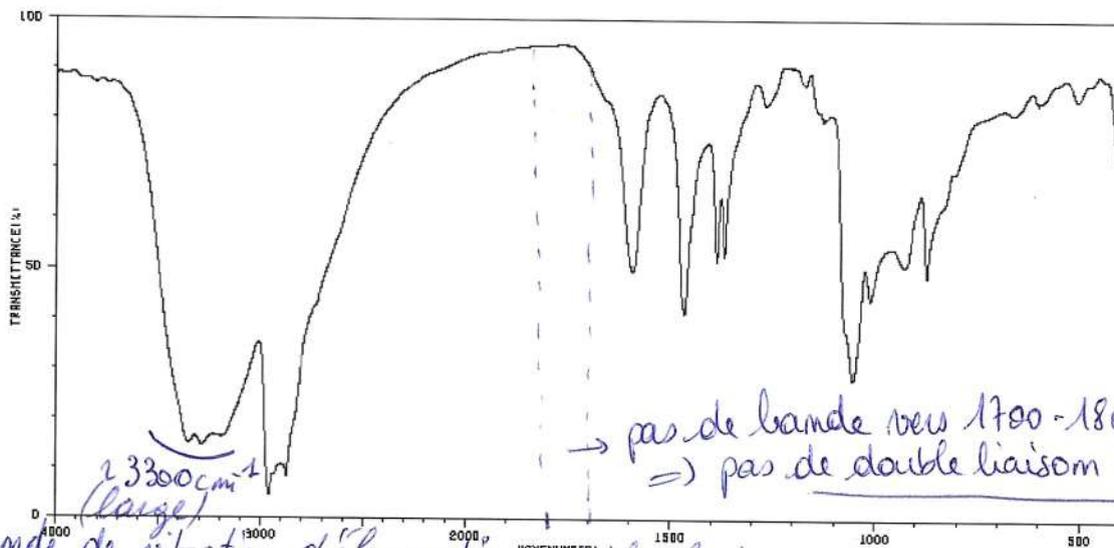
3. 3.1 Justifier l'attribution du descripteur stéréochimique *S* à la valine 4 (1 point).

D'après les règles CIP, on classe les substituants portés par le carbone asymétrique de la manière suivante:
Le stéréodescripteur est donc S.

3.2 ☐ Quels descripteurs de la configuration des acides aminés utilise-t-on dans la nomenclature usuelle (1 point)?

Dans la nomenclature officielle, la configuration des acides aminés est spécifiée par les descripteurs L et D (représentation de Fisher).
Req. La plupart des acides aminés sont L.

L'action de deux équivalents de tétrahydroaluminate de lithium sur la (S)-valine 4 suivie d'une hydrolyse basique conduit au composé 5, de formule brute $C_5H_{13}NO$ et dont le spectre infra-rouge est donné ci-dessous.



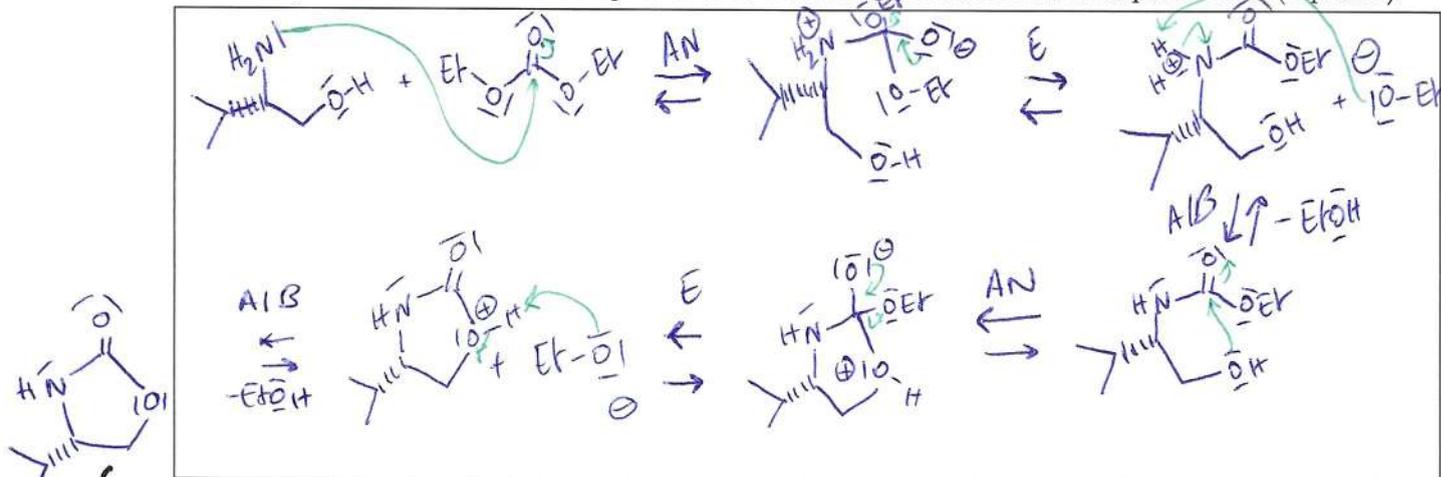
→ bande de vibration d'élongation de la liaison O-H.

4. Indiquer la structure de 5 (1 point).

La réduction de l'acide carboxylique a mené à l'alcool :

Le composé 5 est traité par le carbonate de diéthyle (CO(OEt)₂) en présence de carbonate de potassium pour donner le composé cyclique 6 de formule brute C₆H₁₁NO₂.

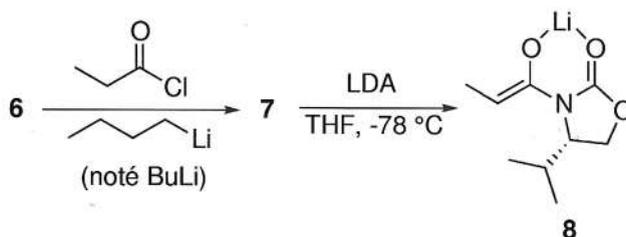
5. 5.1 Proposer la structure du composé 6 et le mécanisme de sa formation à partir de 5 (4 points).



5.2 \square Quel est le nom de la fonction chimique créée dans la molécule 6 (1 point) ?

On forme un carbamate $\left(\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ N \\ | \\ R_1 \end{array} - C(=O) - O - R_3 \right)$

Les auxiliaires chiraux peuvent être utilisés dans un grand nombre de réactions, mais l'une des plus classiques est l'alkylation des énolates. Le composé 6 est mis à réagir avec du chlorure de propanoyle en présence de *n*-butyllithium (noté BuLi), qui est une base très forte, pour donner le composé 7. Ce dernier donne 8 après addition de LDA.



6. Proposer des conditions d'obtention du chlorure de propanoyle à partir de l'acide carboxylique correspondant (1 point).

Le chlorure de propanoyle est un chlorure d'acide, il peut être obtenu en faisant réagir l'acide propanoïque avec du chlorure de thionyle (SOCl₂) dans du DNF.

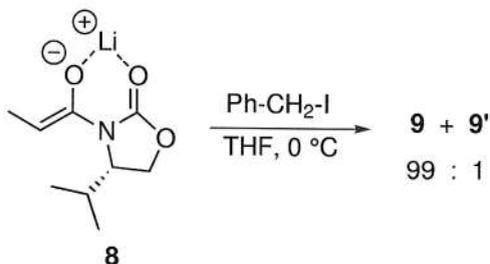
7. 7.1 Proposer la structure de 7 (2 points).

Le composé 7 est issu d'une séquence réactionnelle addition / élimination du composé 6 sur le chlorure de propanoyle :

7.2 Pourquoi avoir utilisé le chlorure de propanoyle plutôt que l'acide carboxylique correspondant pour la synthèse de **7** (1 point) ?

La réaction avec l'acide carboxylique aurait lieu mais serait lente et équilibrée. Le chlorure d'acide, plus réactif, mène à une réaction totale et rapide.

L'action de l'iodure de benzyle sur le composé **8** conduit aux composés diastéréoisomères **9** et **9'** dans un rapport 99 : 1.



DERNIÈRE
SÉANCE

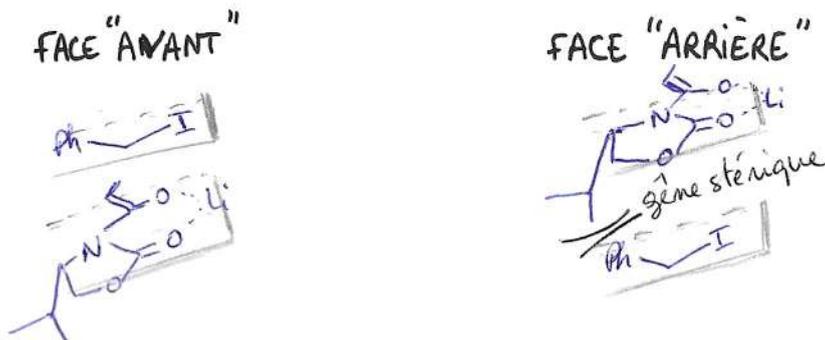
8. 8.1 Par analogie avec la définition de l'excès énantiomérique donnée à la question 2.2, calculer l'excès diastéréoisomérique du mélange de **9** et **9'**, obtenu à partir de **8** (1 point).

Par analogie avec l'excès énantiomérique, on définit l'excès diastéréoisomérique :

$$ed = \frac{|C_9 - C_{9'}|}{|C_9 + C_{9'}|} = \frac{|99 - 1|}{|99 + 1|} = 0,98 \rightarrow \text{Excès diastéréoisomérique de } 98\%$$

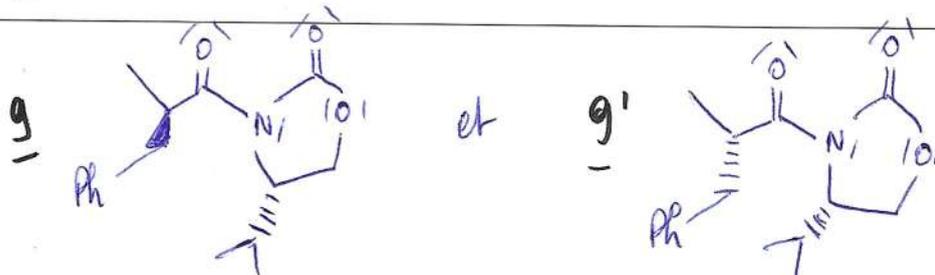
8.2 Schématiser les deux possibilités d'approche de l'iodure de benzyle sur le composé **8** (4 points).

Les deux approches possibles pour l'iodure de benzyle sont :

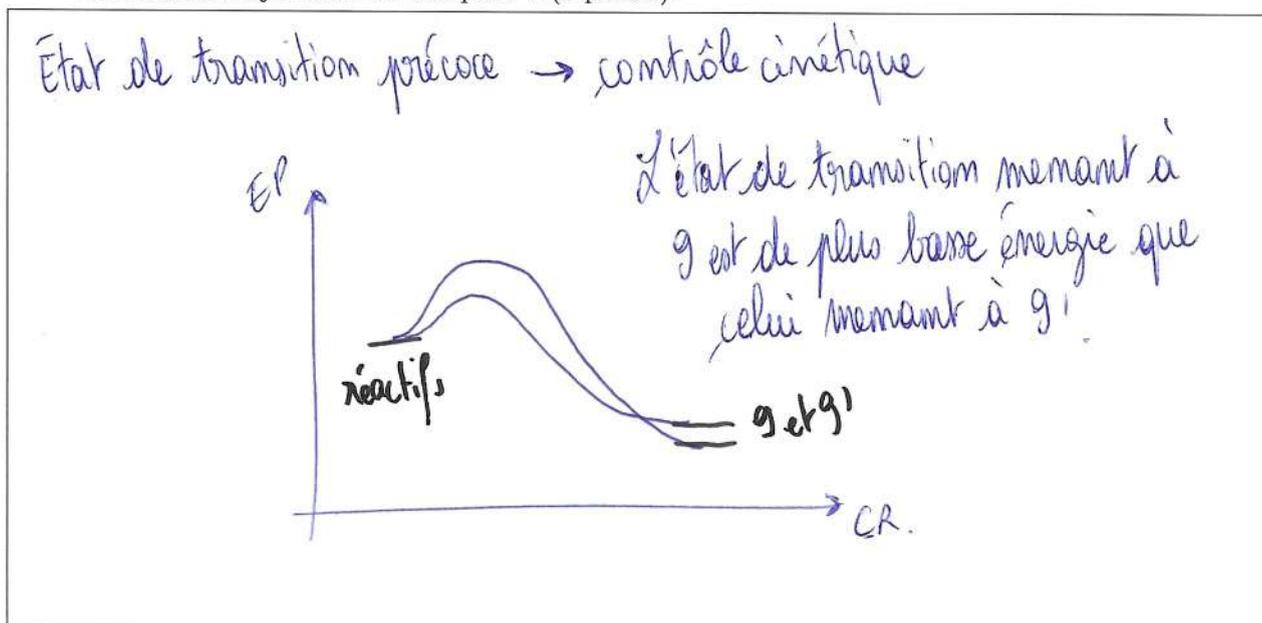


8.3 Proposer la structure des composés **9** et **9'** (2 points).

Le composé **9**, très majoritaire, correspond à l'approche par la face la moins encombrée.
On a donc :



8.4 En considérant un état de transition précoce, dessiner un profil réactionnel permettant de justifier l'obtention majoritaire du composé **9** (2 points).



9. En modifiant la nature de l'électrophile, on observe parfois une diminution de la sélectivité de la réaction (tableau ci-dessous). Interpréter ces observations (1 point).

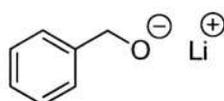
Un électrophile encombré rend d'autant plus difficile l'approche par la face la plus encombrée.
On observe donc une meilleure sélectivité pour ces électrophiles.

| Électrophile | Rapport des diastéréoisomères |
|---|-------------------------------|
| Ph-CH ₂ -I | 99 : 1 |
| CH ₂ =CH-CH ₂ -Br | 98 : 2 |
| CH ₃ -CH ₂ -I | 94 : 6 |

encombrement ↑

Une fois le centre stéréogène créé, il est nécessaire de séparer la copule chirale de la molécule afin d'obtenir le composé d'intérêt **1** sous forme énantiomériquement pure. Il existe plusieurs méthodes pour régénérer la copule. L'une d'entre elles consiste à former un ester.

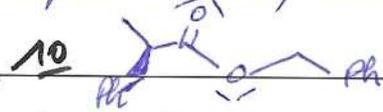
Le composé **9** est mis en présence de phénylméthanolate de lithium, le composé **10** ainsi que la copule chirale **6** sont formés après hydrolyse.



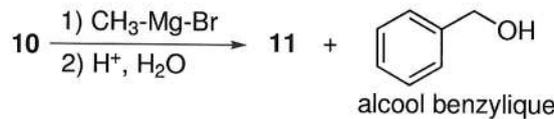
phénylméthanolate de lithium

10. Indiquer la structure du composé obtenu **10** (1 point).

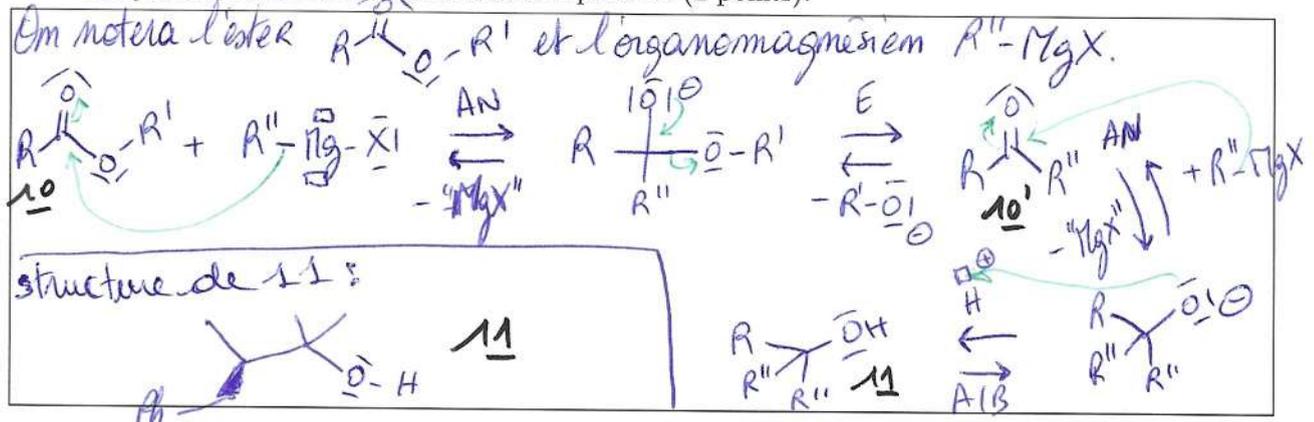
On réalise une séquence réactionnelle addition (de l'aldolate) puis élimination (de la copule chirale) donnant **10** :



L'action de bromure de méthylmagnésium sur le composé **10** suivie d'une hydrolyse conduit au composé **11** et à des sous-produits, dont de l'alcool benzylique dont la structure est donnée ci-dessous.



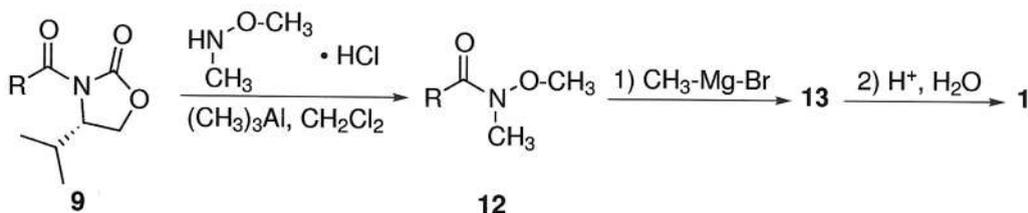
11. 11.1 Rappeler le mécanisme d'addition d'un excès d'organomagnésien sur un ester, suivie d'une hydrolyse. En déduire la structure du composé **11** (2 points).



11.2 L'action d'un seul équivalent de bromure de méthylmagnésium sur **10** aurait-elle pu permettre l'obtention du composé d'intérêt **1** ? Justifier (2 points).

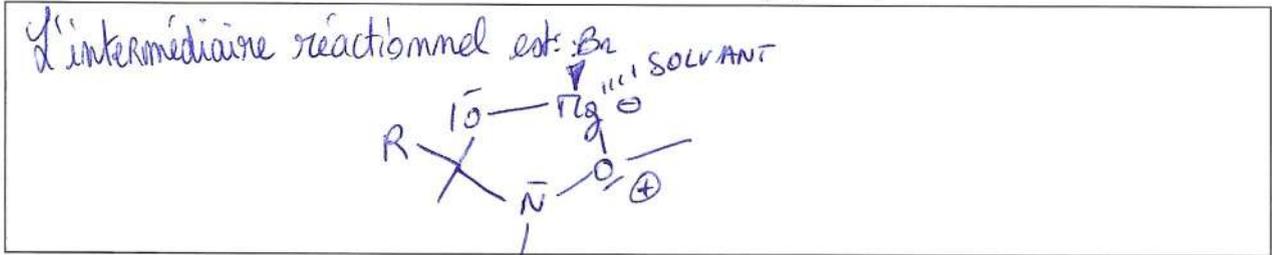
La cétone **10'** est un meilleur électrophile que l'ester **10**. Un seul équivalent d'organomagnésien aurait donc mené à un mélange ester / cétone / alcool (**10/10'/11**).

La formation d'un amide de WEINREB (*N*-méthoxy-*N*-méthylamide, composé **12**) constitue une autre méthode de séparation de la copule chirale (le groupe noté R ci-dessous est explicité à la question 8.3, garder la notation R si la réponse à cette question n'a pas été trouvée). Afin d'obtenir le composé d'intérêt **1**, l'amide de WEINREB ainsi obtenu réagit d'abord avec le bromure de méthylmagnésium pour donner un intermédiaire réactionnel **13**. Le composé **1** est ensuite obtenu après hydrolyse acide de ce dernier.



12. L'étape d'addition de l'organomagnésien sur l'amide de WEINREB conduit à un intermédiaire réactionnel **13** possédant une géométrie tétraédrique autour de l'atome de magnésium.

12.1 Proposer la structure de l'intermédiaire réactionnel **13** (3 points).



12.2 Expliquer l'intérêt de passer par un amide de WEINREB (3 points).

Le passage par un amide de Weinreb permet de n'utiliser qu'un seul équivalent d'organomagnésien par amide pour former le composé 1.

Données

Ordres de grandeur de pKa de quelques couples acide/base utiles :

| | | | | |
|------------|--|---|--|--|
| Acide/Base | $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_3^{2-}$ | $\text{HNEt}_3 / \text{NEt}_3$ | $\text{R}^1\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^2 / \text{R}^1\text{C}^-(\text{O}^-)\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ | $\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} / \text{N}^- \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array}$ |
| pKa | 10 | 11 | 20 | 21 |
| Acide/Base | $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{H} \\ \diagdown \end{array} / \text{N}^- \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2 / \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^-$ | | |
| pKa | 35 | 45 | | |