

EXERCICES

OBTENTION DES ESTERS ET DES AMIDES, MECANISME AN+E

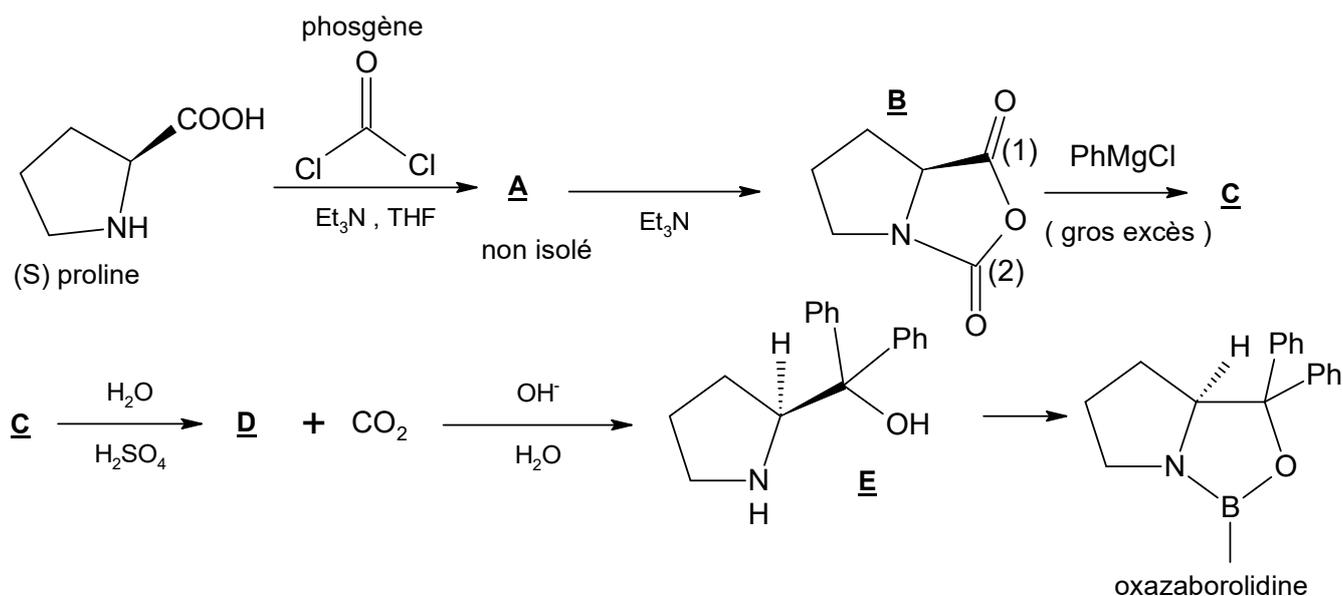
● **Exercice 1** : Par action de l'anhydride phtalique (anhydride benzène dioïque) sur le butan 1,4 diol, en catalyse acide, on obtient un polymère : lequel ? Préciser le mécanisme

● **Exercice 2** : Par dissolution de l'éthanoate d'éthyle dans du méthanol en présence d'APTS, on observe la formation d'éthanoate de méthyle. Quel est le nom d'une telle réaction. Proposer un mécanisme.

● **Exercice 3** : Proposer une méthode de synthèse du N,N-diéthyl-meta-toluamide (DEET ou 3-méthyl N,N diéthyl benzanamide), répulsif pour insectes, à partir de 3-bromo toluène, (ou 1-bromo,3-méthyl benzène), et d'éthylène.

● **Exercice 4** : Pour obtenir un ester du menthol (noté ici M-OH) on mélange le menthol avec du chlorure de benzoyle, en présence d'un excès de pyridine. Sachant que la pyridine est un meilleur nucléophile que le menthol, proposer un mécanisme, et présenter le DOUBLE rôle de la pyridine. Expliquer pourquoi il est important que l'atome d'azote ne porte pas d'H pour jouer ce rôle. Expliquer pourquoi la pyridine est plus efficace qu'une amine tertiaire ordinaire.

● **Exercice 5** : Synthèse partielle de l'oxazaborolidine (catalyseur – 1987 – Corey, Bakshi, Shibata)
La (S) proline est un acide aminé abondant et peu coûteux : c'est le réactif de départ.



1- Présenter les 3 formes de la (S) Proline selon le pH. Justifier la présence de la base. Préciser quel est le produit **A**. Proposer un mécanisme d'obtention.

2- **B** est obtenu après filtration et élimination d'un solide. Quel est ce solide ?

3- Quel est le carbone le plus électrophile de **B** ? Justifier. Proposer, par analogie avec le mécanisme d'action d'un organomagnésien sur un ester, le mécanisme d'obtention de **C** et sa structure.

4- **D** est un sel ionique, détruit par l'action ultérieure de la soude. Quel est-il ? Justifier le rôle ultérieur de la soude pour obtenir **E**.

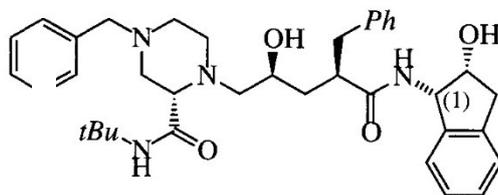
Exercice 6

L'anhydride maléïque est l'anhydride cyclique obtenu à partir de l'acide maléïque ou Z-butènedioïque.

1. Présenter la structure de l'anhydride maléïque, et proposer une méthode d'obtention.
2. L'acide fumarique est un stéréoisomère de l'acide maléïque, qui ne donne pas d'anhydride cyclique. Justifier.
3. On mélange mole à mole de l'anhydride maléïque et du butan-1,2- diol. En présence de traces d'APTS, on obtient un polymère. Proposer un mécanisme, justifier l'addition d'une quantité catalytique d'APTS, et donner le motif du polymère obtenu.

• **Exercice 7 :**

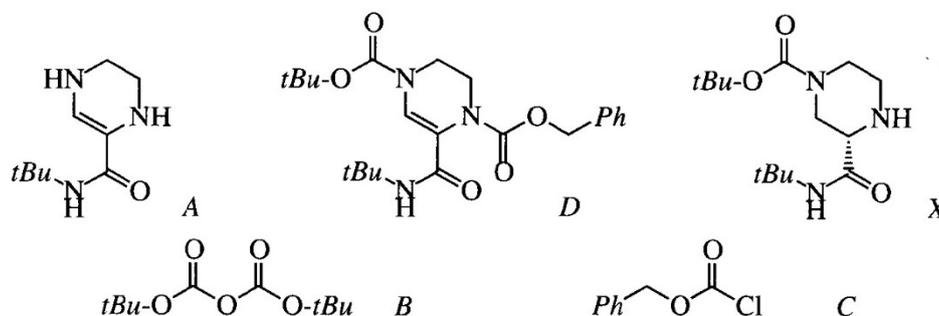
L'indinavir, dont le nom commercial est Crixivan, est un médicament anti-VIH. C'est un composé qui doit être synthétisé en grande quantité (le traitement d'un patient nécessitant un kilogramme par an) tout en contrôlant parfaitement la stéréochimie de chacun des centres stéréogènes. Nous étudions ici la synthèse d'un synthon puis l'élaboration de l'indinavir à partir de synthons. Le groupement *tert*-butyle est noté *tBu*.



1. Combien l'indinavir compte-t-il d'atomes de carbone stéréogènes ? Combien existe-t-il de stéréoisomères de configuration ?

2. Quel est le descripteur stéréochimique du carbone stéréogène numéroté 1 ?

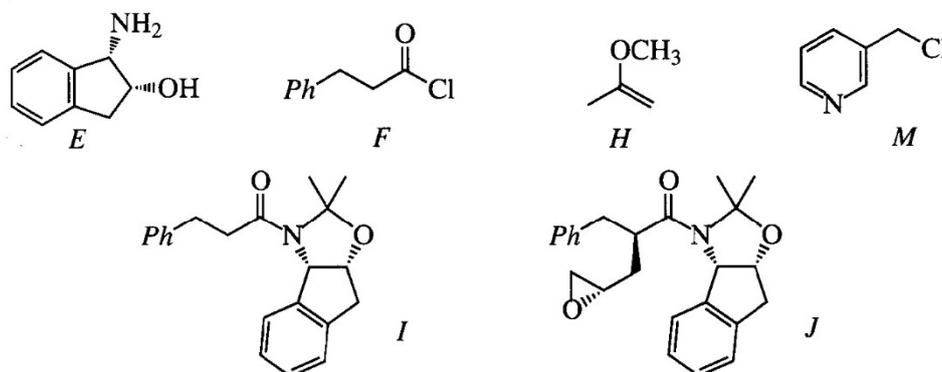
Le synthon *X* est élaboré en partant du composé *A* que l'on transforme en *D*. On dispose pour cela des réactifs *B* et *C*.



3. Quel est l'atome d'azote le plus nucléophile de *A* ? Dans quel ordre doit-on faire réagir *B* et *C* pour passer de *A* à *D* ?

4. L'hydrogénation de *D*, suivie d'une déprotection sélective d'une des fonctions amide conduit à *X*. Citer un catalyseur d'hydrogénation. Quelle est la stéréochimie de cette réaction ? Le catalyseur précédent permet-il d'obtenir *X* avec la stéréochimie souhaitée ?

5. On souhaite réaliser l'acylation de la fonction amine de *E* à l'aide du réactif *F*. Il n'est pas nécessaire de protéger la fonction alcool ; expliquer pourquoi. Donner la structure du composé *G* obtenu.



6. On traite *G* à l'aide de l'éther d'énol *H* en milieu acide. Expliquer l'obtention de *I*.

7. Une synthèse non décrite permet d'obtenir le composé *J*. L'action de *X* sur *J* fournit *K*. Donner la structure de *K* et le mécanisme de formation.

8. L'action d'acide chlorhydrique à $6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ permet de libérer les différents groupements protecteurs de *K*. On obtient le composé *L* qu'il reste à faire réagir sur *M* pour obtenir l'indinavir. Quelle est la structure de *L* ? Nommer le mécanisme qui permet de passer de *L* à l'indinavir.

• **Exercice 8 :**

Par chauffage, l'aminoalcool sulfure [4] est transformé en amide [5] selon la **figure 15**.

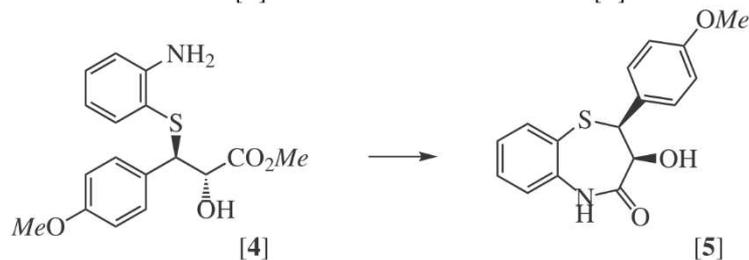


FIGURE 15 – Synthèse du cycle à 7 atomes

La formation de l'amide à partir d'un mélange équimolaire d'amine et d'ester est-elle spontanée ?

La transformation de [4] en [5] se produit avec un très bon rendement.

2.3.2- Proposer un mécanisme.

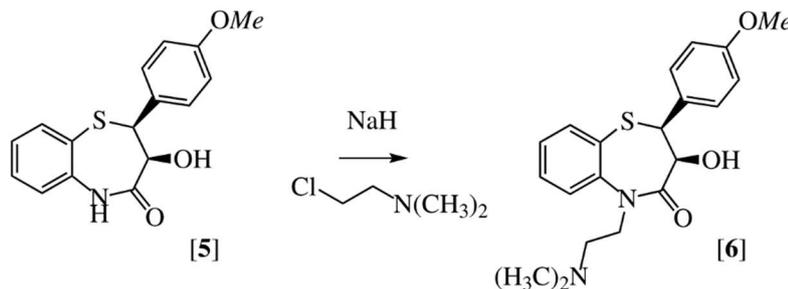


FIGURE 16 – Fixation de la chaîne N,N-diméthylaminoéthyle sur [5]

2.3.3 Quel est le rôle de l'hydrure de sodium ? Donner la structure du produit issu de la réaction de l'hydrure de sodium sur l'amide. Justifier la stabilité de l'espèce formée en écrivant les formes mésomères. Quelle autre réaction similaire est-il possible d'envisager ?

Le produit [6] est mis à réagir avec de l'anhydride acétique pendant 5 heures à 100 °C. On obtient le Diltiazem après extraction et purification.

2.3.5 Donner le mécanisme de la réaction de formation du Diltiazem à partir de [6] et d'anhydride acétique. (et sa formule)

2.3.6 D'une manière générale, les réactions de formation d'ester à partir d'alcool et d'un anhydride d'acide sont réalisées en présence d'une base. Pour quelle raison la présence d'une base n'est-elle pas indispensable ici ?

Lorsque la réaction est effectuée en présence d'une base, on obtient le Diltiazem et un peu d'un diastéréoisomère.

2.3.7 Donner la structure de ce diastéréoisomère et proposer un mécanisme expliquant sa formation.