

M2R Chimie Organique
 Épreuve « Molécules & Médicaments » – Ph. Dauban
 Réactions de Fonctionnalisation C-H
 Les questions sont indépendantes
 Les documents de cours NE SONT PAS autorisés.

1. Généralités

- Qu'est-ce qu'une réaction de fonctionnalisation C-H ? (1 point)
- Quelles différences existent entre une réaction d'Activation C-H et une réaction d'Insertion C-H ? (1 point)
- Citer 2 applications potentielles des réactions de Fonctionnalisation C-H en chimie médicinale. (1 point)

2. Mécanismes

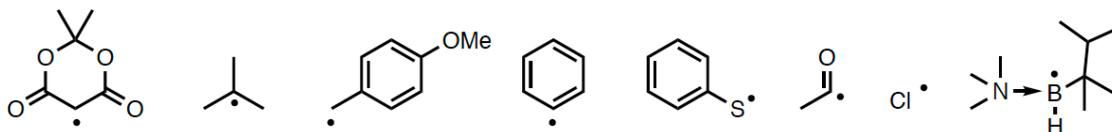
En justifiant votre réponse, indiquer les réactions qui procèdent selon un mécanisme de type (4 points)

- activation C-H par addition oxydante
- activation C-H par substitution électrophile ou par déprotonation-métallation concertée
- insertion C-H catalytique d'un carbène ou nitrène singulet
- insertion C-H catalytique d'un carbène ou nitrène triplet
- transfert d'atome d'hydrogène (HAT)
- réaction de Minisci

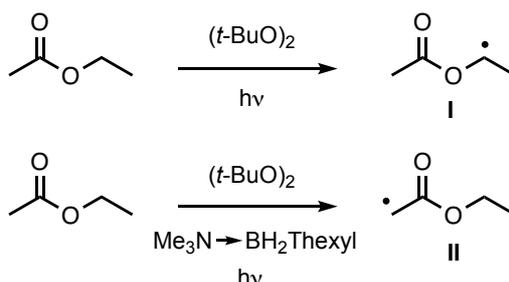
1.	<p style="text-align: center;">23 + 24 $\xrightarrow[\text{AcOH (3.5 equiv), 130 °C, 16 h}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (2 mol\%), Ag}_2\text{CO}_3 \text{ (1 equiv)}} \text{25}$ up to 85% yield 18 examples</p>
2.	<p style="text-align: center;">C-H nucleophile + aryl halide $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O (40 equiv.), DMSO (0.25 M), 34 W blue LEDs, fan}]{\text{3-acetoxyquinuclidine (1.1 equiv.), 1 mol\% Ir[dF(CF}_3\text{)ppy]}_2\text{(dtbbpy)PF}_6, \text{1 mol\% NiBr}_2\cdot\text{3H}_2\text{O, 1 mol\% 4,7-dOMe-phen}}$ C-H arylated product</p>
3.	<p style="text-align: center;">96% ee $\xrightarrow[\Delta]{\text{Cu, PhCl}}$ 48% 96% ee</p>
4.	<p style="text-align: center;">$\xrightarrow[\text{toluene, 135 °C}]{\text{RuH}_2\text{(CO)(PPh}_3\text{)}_3 \text{ (2-6 mol\%), Time}}$</p>
5.	<p style="text-align: center;">1.0 equiv. + 3.0 equiv. $\xrightarrow[\text{0 °C-rt, 1-48 h}]{\text{1 equiv. TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O, 5 equiv. }^t\text{BuOOH, 1.5 equiv. ZnCl}_2}$ 2.5:1 CH₂Cl₂:H₂O (0.18 M)</p> <p style="text-align: center;">95%</p>
6.	<p style="text-align: center;">29 $\xrightarrow[\text{Mesitylene, 135 °C}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (3 mol \%), PCy}_3\cdot\text{HBF}_4 \text{ (6 mol \%), PivOH (30 mol \%), Cs}_2\text{CO}_3}$ 30</p> <p style="text-align: center;">97%</p>
7.	<p style="text-align: center;">2.5 mol% [Ru₂(hp)₄Cl] $\xrightarrow[\text{5 Å MS, CH}_2\text{Cl}_2]{\text{Ph(O}_2\text{C)}^t\text{Bu}_2}$ 5:1 cis:trans</p>
8.	<p style="text-align: center;">R $\xrightarrow[\text{THF, RT}]{\text{B}_2\text{pin}_2 \text{ (1.0 equiv.), [Ir(COD)OMe]}_2 \text{ (0.5 mol \%), Me}_4\text{phen (1.0 mol \%)}}$ Bpin</p>

3. Réactions de fonctionnalisation C-H par transfert d'atome d'hydrogène (HAT)

- a. En justifiant votre réponse, définir la philicité des radicaux ci-dessous (à savoir, indiquer s'ils ont un caractère nucléophile ou électrophile) (2 points)



- b. Alors que la réaction de l'acétate d'éthyle avec le peroxyde de *tert*-butyle sous activation lumineuse conduit à la formation du radical I, la même réaction conduite en présence d'une quantité catalytique de $\text{Me}_3\text{N} \rightarrow \text{BH}_2\text{Thexyl}$ conduit à la formation du radical II. Expliquer cette différence de réactivité. (On donne : $\text{BDE}(\text{O}-\text{H}) = 105 \text{ kcal/mol}$; $\text{BDE}(\text{C}-\text{H}) = 90 \text{ kcal/mol}$; $\text{BDE}(\text{B}-\text{H}) = 102 \text{ kcal/mol}$) (2 points)

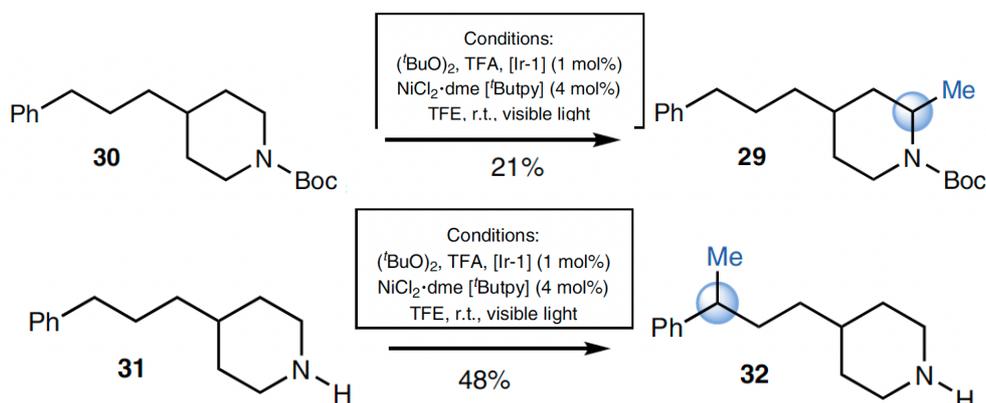


4. Sélectivité dans les réactions de fonctionnalisation C-H

- a. La réaction de C-H méthylation du composé **30** conduit au produit **29** résultant d'une fonctionnalisation C-H en α - de l'azote. Expliquer cette régiosélectivité. (1 point)

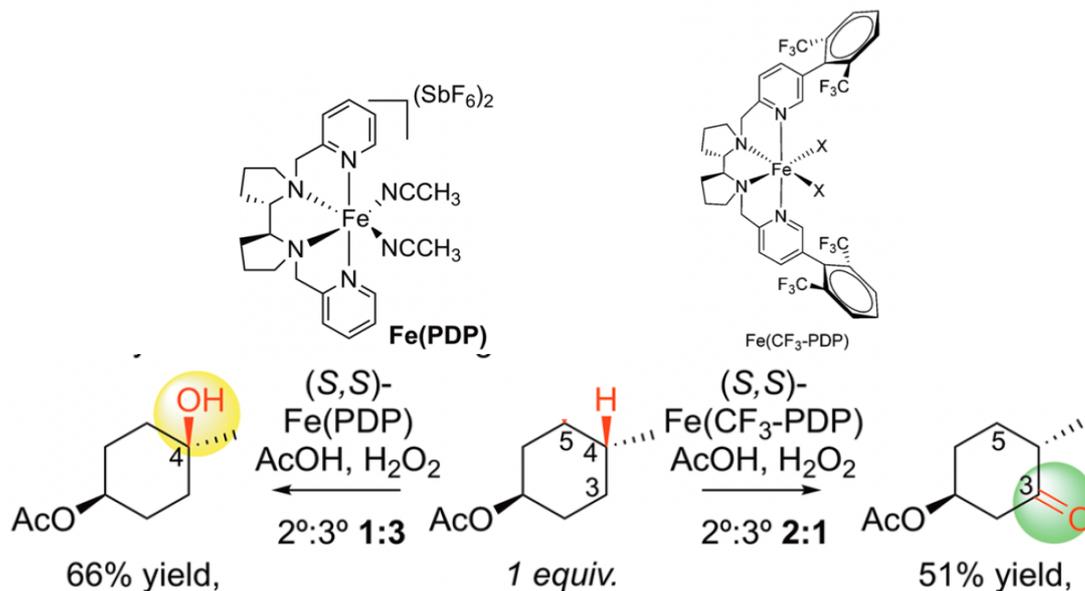
La réaction de C-H méthylation du composé **31**, réalisée dans les mêmes conditions conduit au produit **32** issu d'une fonctionnalisation C-H en position benzylique. Expliquer cette différence de régiosélectivité. (2 points)

TFA = Acide trifluoroacétique



- b. La réaction d'oxydation C-H catalysée par le complexe de Fer Fe(PDP) conduit à la formation sélective du produit résultant de l'oxydation de la liaison C₄-H tertiaire. Expliquer la régiosélectivité de cette réaction (2 points)

La réaction d'oxydation C-H catalysée par le complexe de Fer Fe(R,R-CF₃-PDP) conduit à la formation majoritaire du produit résultant de l'oxydation de la liaison C₃-H secondaire. Expliquer la différence de régiosélectivité observée pour cette réaction. (1 point)



5. Réactions de fonctionnalisation C-H et diversité moléculaire

Identifier dans la molécule ci-dessous, les liaisons C-H susceptibles d'être transformées par application d'une réaction de fonctionnalisation C-H, en précisant le type de réaction envisagée. (3 points)

On considèrera :

- Les réactions d'insertion C-H ou par abstraction d'un atome d'hydrogène (code **C-H**)
- Les réactions d'addition d'un carbone C(sp²) nucléophile (code **δ-**)
- Les réactions d'addition sur un carbone C(sp²) électrophile (code **δ+**)
- Les réactions contrôlées par un groupement directeur (code **DG**)
- Les réactions contrôlées par des effets stériques (code **Y**)
- Les réactions de déprotonation d'un site acide (code **H+**)

Un site pourra être susceptible d'être converti par plusieurs types de réactions de fonctionnalisation C-H.

