

TD – CO9 : Allonger une chaîne carbonée

S'appropriier les facteurs

1. Détermination de produits de synthèses magnésiennes.

Compléter les schémas de synthèse ci-après. Dans chaque cas, le solvant est l'éthoxyéthane (éther « ordinaire » anhydre), et une hydrolyse terminale est réalisée. Nommer le produit formé.

- 1- Chlorure de cyclohexylmagnésium + méthanal...
- 2- Bromure d'isopropylmagnésium + éthanal...
- 3- Bromure de phénylmagnésium + benzoate d'éthyle...
- 4- Bromure de butylmagnésium + oxirane (oxacyclopropane)...
- 5- Bromure de phénylmagnésium + méthoxyéthanenitrile...
- 6- Bromure de 2,4,6-triméthylphénylmagnésium + dioxyde de carbone (solide, sous forme de neige carbonique)...

2. Détermination de substrats de synthèses magnésiennes.

Dans les réactions suivantes faisant intervenir un organomagnésien, identifier le constituant manquant (ou les constituants manquants). Plusieurs réponses peuvent parfois être possibles. Toutes les réactions ont été terminées par une hydrolyse acide.

- | | | | | |
|----|----------|-------------------|---|-------------------------------|
| a- | Et-Mg-Br | + ... | → | pentan-3-ol |
| b- | Ph-Mg-Br | + ... | → | 1-phénylpropan-1-one |
| c- | Me-Mg-Br | + ... | → | 2-méthylbutan-2-ol + méthanol |
| d- | Pr-Mg-Br | + ... | → | pentan-1-ol |
| e- | ... | + CO ₂ | → | acide 2-phényléthanoïque |
| f- | ... | + ... | → | propane |

3. Analyse rétrosynthétique de synthèses magnésiennes.

Proposer les couples de réactif organomagnésien et de substrat permettant d'obtenir, après hydrolyse acide, les composés ci-dessous. Dans le cas où plusieurs couples sont envisageables, discuter les synthèses a priori les plus performantes.

- a- 3-méthylhexan-3-ol
- b- 3,3-diméthylbutan-1-ol
- c- 1-méthylcyclohexanol
- d- 1,3-diphénylpropan-2-ol
- e- Hexan-3-one

4. Identifier les composés A, B, ...etc et nommer le composé organique final obtenu.

1. $\text{CH}_3\text{Br} \xrightarrow{\text{Mg / éther}} \text{A} \xrightarrow{\text{méthanal}} \text{B} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} / \text{H}^+} \text{C}$
2. 2-bromopropane $\xrightarrow{\text{Mg / éther}} \text{A} \xrightarrow{\text{chlorure de benzoyle}} \text{B} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} / \text{H}^+} \text{C}$
3. bromure de vinyle $\xrightarrow{\text{Mg / THF}} \text{A} \xrightarrow{\text{butanone}} \text{B} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} / \text{H}^+} \text{C}$
4. $\text{CH}_3\text{Br} \xrightarrow{\text{Mg / éther}} \text{A} \xrightarrow{\text{éthanal}} \text{B} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} / \text{H}^+} \text{C} \xrightarrow{\text{PBr}_3} \text{D} \xrightarrow{\text{Mg / éther}} \text{E} \xrightarrow{\text{CO}_2} \text{F}$
 $\text{F} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} / \text{H}^+} \text{G} \quad \text{C} + \text{G} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{H}$
5. $\text{Ph-Br} \xrightarrow{\text{Mg / éther}} \text{A} \xrightarrow{\text{propanal}} \text{B} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} / \text{H}^+} \text{C} \xrightarrow{\text{SOCl}_2} \text{D} \xrightarrow{\text{Mg / éther}} \text{E}$
 $\text{E} \xrightarrow{\text{1,1-diméthylépoxyéthane}} \text{F} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} / \text{H}^+} \text{G} \xrightarrow{\text{PCl}_5} \text{H} \xrightarrow{\text{Mg / éther}} \text{I} \xrightarrow{\text{CO}_2} \text{J} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O} / \text{H}^+} \text{K}$

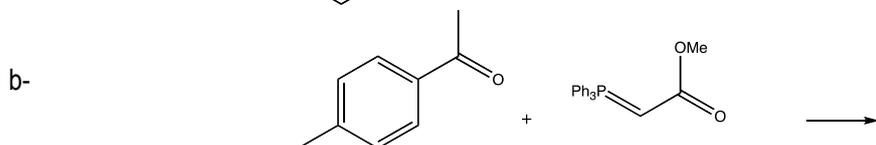
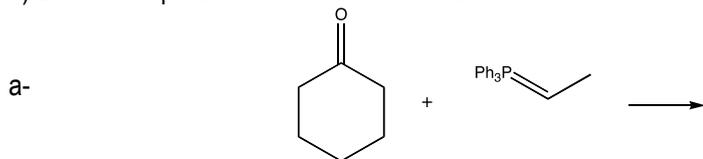
1. Quel organomagnésien mixte faut-il faire agir sur l'éthanoate de propyle pour obtenir le 4-méthylheptan-4-ol ?
2. Sur quel réactif faut-il faire agir le bromure d'éthylmagnésium pour obtenir le 3-méthylpentan-3-ol ? Le choix est-il unique ?
6. La première synthèse industrielle du 2-phényléthanol utilisé en parfumerie (odeur de rose) a été réalisée en faisant réagir le bromure de phénylmagnésium sur le 2-chloroéthanol puis en hydrolysant le milieu réactionnel. Ecrire les équations des deux étapes de cette synthèse.
7. **A** (C_4H_7NO) présente en RMN du proton les signaux suivants : un singulet (3H), un doublet (3H) et un quadruplet (1H). **A** réagit avec le bromure de méthylmagnésium sans dégagement de méthane et conduit, après hydrolyse acide, à **B** dont le spectre IR présente une bande intense vers 1720 cm^{-1} . Identifier **A** et **B** et écrire les équations de toutes les réactions citées.

8. Indiquer la formule du composé organomagnésien permettant de réaliser les transformations suivantes :

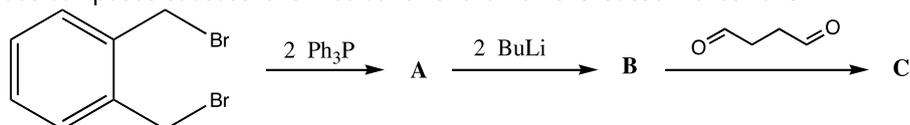
1. méthanal \longrightarrow propan-1-ol
2. éthanal \longrightarrow propan-2-ol
3. oxyde d'éthylène \longrightarrow butan-1-ol
4. chlorure de benzoyle \longrightarrow acétophénone (1-phényléthanone)
5. acétate d'éthyle \longrightarrow 3-méthylpentan-3-ol
6. anhydride acétique \longrightarrow tertibutanol (2-méthylpropan-2-ol)
7. dioxyde de carbone \longrightarrow acide propanoïque

9. Réaction de Wittig

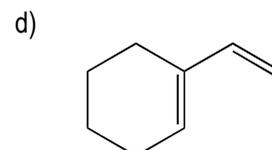
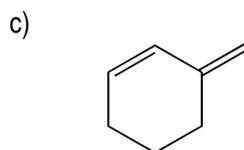
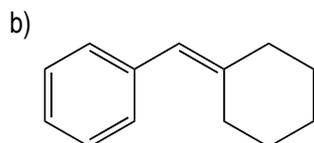
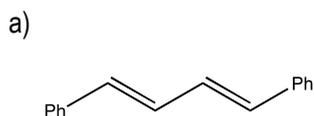
1) Donner les produits des réactions suivantes :



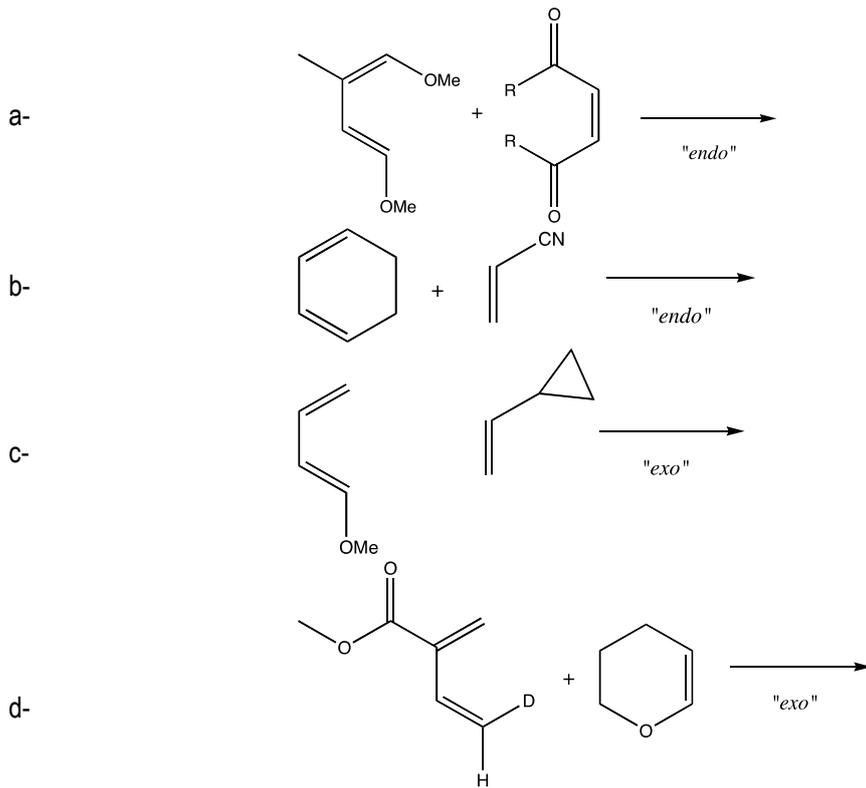
2) Donner les structures des composés successifs formés dans l'enchaînement réactionnel suivant :



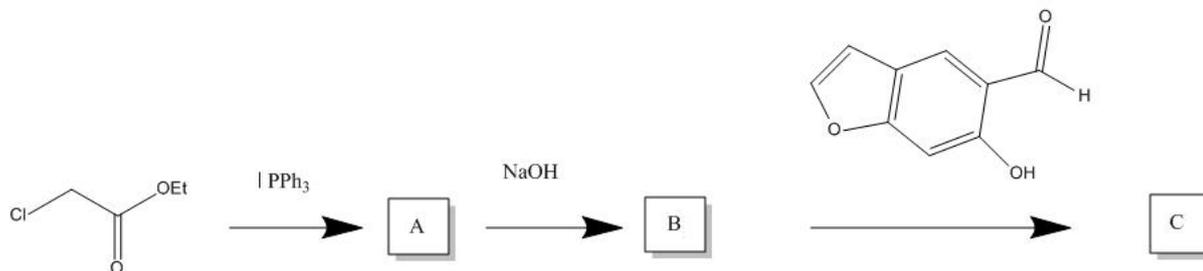
3) Montrer comment une réaction de Wittig permet de préparer les alcènes suivants (on précisera l'halogénure d'alkyle et le dérivé carbonylé à l'origine de la synthèse) :



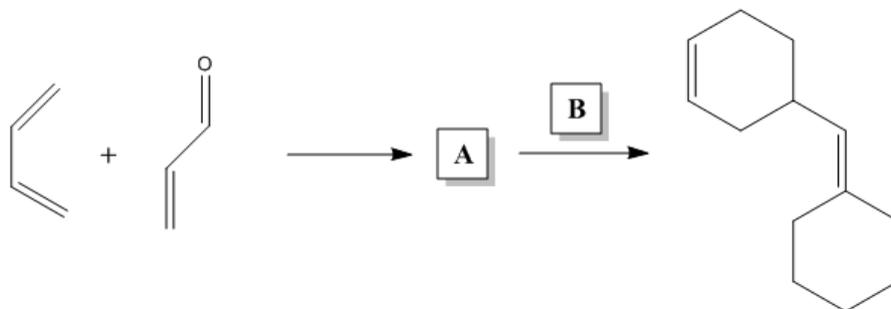
10. Donner la structure et la stéréochimie du produit final de ces cycloadditions.



11. Donner la structure des produits A, B et C.



12. Donner la structure des produits A et B.



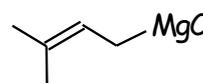
Réaliser et analyser :

13. On considère l'épichlorhydrine **A** (1-chlorométhyloxirane).

1. Combien de stéréoisomères le composé **A** présente-t-il ?



2. Représenter le stéréoisomère de configuration (*R*).



3. On fait agir sur ce stéréoisomère de **A** le chlorure de prénylmagnésium représenté ci-contre.

L'orientation de cette première étape est régit par l'encombrement stérique.

Après hydrolyse, on obtient un alcool **B** qui, en milieu fortement basique, se cyclise en un époxyde **C** par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire. L'action du chlorure d'éthylmagnésium sur **C** conduit, après hydrolyse, à un alcool **D** optiquement actif.

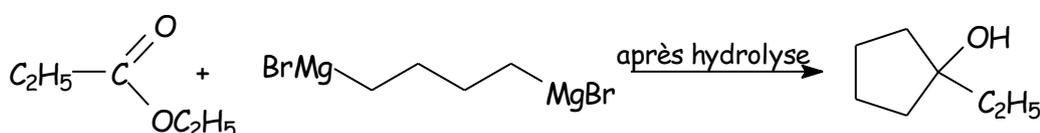
a. Ecrire les équations des réactions : $A \longrightarrow B$, $B \longrightarrow C$ et $C \longrightarrow D$

b. Décrire le schéma réactionnel de la réaction $A \longrightarrow B$.

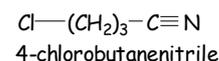
c. Décrire le mécanisme de la réaction de substitution nucléophile intramoléculaire conduisant à la formation de **C** (on pourra simplifier la formule de l'alcool **B** en nommant R- la partie de la chaîne non impliquée dans la réaction).

d. Donner la configuration de l'atome de carbone asymétrique dans les composés **B**, **C** et **D**.

14. Proposer un mécanisme réactionnel pour la réaction suivante :

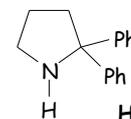
**15. Synthèse d'un hétérocycle azoté**

L'action d'un gros excès de bromure de phénylmagnésium sur le 4-chloro-butanenitrile suivie d'une hydrolyse acide puis d'un passage en milieu basique conduit à la formation de l'hétérocycle azoté **H**.



1. La réaction entre une mole de bromure de phénylmagnésium et une mole de 4-chlorobutanenitrile se déroule en deux étapes successives : une addition nucléophile suivie d'une substitution intramoléculaire conduisant à la formation d'un composé **A**.

Ecrire les équations de ces deux étapes successives en faisant apparaître le schéma réactionnel.



2. Ensuite, il y a à nouveau réaction entre le bromure de phénylmagnésium et **A**. L'hydrolyse acide puis le passage en milieu basique conduit à **H**.

a. Ecrire l'équation de la réaction entre le bromure de phénylmagnésium et **A**.

b. Pourquoi faut-il, après l'hydrolyse, passer en milieu basique pour obtenir **H** ?

16. On additionne la (*R*)-3-chlorobutanone à du bromure d'éthylmagnésium dans l'éther à -70°C . A cette température, la géométrie de la (*R*)-3-chlorobutanone est celle où l'atome de chlore est le plus éloigné possible de l'atome d'oxygène ; la conformation est bloquée et l'organomagnésien attaque la liaison C=O du côté le moins encombré.

1. a. Représenter dans l'espace la (*R*)-3-chlorobutanone dans la conformation indiquée plus haut. Représenter ce composé en projection de Newman.

b. Quel est le produit formé après l'attaque de l'organomagnésien à cette température suivie d'une hydrolyse ?

c. Préciser la configuration du (des) atome(s) de carbone asymétrique(s).

2. Quel(s) produits obtiendrait-on si l'on effectue cette réaction à température ordinaire ? Justifier la réponse.

17. On réalise une solution magnésienne à partir du 1-iodopentane. On utilise 15,0 mL de 1-iodo-pentane et du magnésium en léger excès. Le solvant est l'éther et le volume final de la solution est 112 mL.

Données : $\rho(1\text{-iodopentane}) = 1,52 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$; $M(\text{I}) = 127 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1. Quelle serait la concentration en organomagnésien si la réaction de l'iodopentane et du magnésium était totale ?

2. On prélève 10,0 mL de la solution magnésienne et on l'hydrolyse par 100,0 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique de concentration $0,20 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Il faut 11,3 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium de concentration $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ pour titrer l'acide introduit en excès.

a. Ecrire les équations des réactions qui interviennent dans ce titrage.

b. Calculer la concentration de l'organomagnésien et le rendement de la synthèse.

3. D'autre part, on fait réagir 10,0 mL de la solution magnésienne avec 10,0 mL de solution de diiode de concentration 1 mol.L⁻¹ dans le toluène. Le diiode en excès est dosé par une solution de thiosulfate de sodium de concentration 0,20 mol.L⁻¹: le volume versé pour atteindre l'équivalence est 25,7 mL.

a. Écrire les équations des réactions qui interviennent dans ce titrage.

b. Pourquoi n'a-t-on pas utilisé une solution aqueuse d'iode ?

c. Calculer la concentration en organomagnésien et le rendement de la synthèse ; justifier la différence avec les résultats du 2.b.

18. Influence de la température sur la sélectivité de synthèses magnésiennes

1. L'action du magnésium sur le 1-bromo-2,5-diméthylbenzène dans l'éther anhydre donne le composé **A**. **A** est mis à réagir sur le méthanoate d'éthyle dans l'éther à -60 °C et donne, après hydrolyse, un composé **B** dont le spectre IR présente une bande forte vers 1700 cm⁻¹.

La même réaction à température ambiante et avec un excès de composé **A** aurait donné un alcool **C** à la place du composé **B**. Déterminer la structure des composés **B** et **C** et justifier leur formation.

2. L'action, dans l'éther anhydre à -78 °C, du chlorure de butanoyle sur le bromure d'hexylmagnésium donne, après hydrolyse, un composé dont le spectre IR présente une bande forte vers 1720 cm⁻¹. Donner la formule de ce composé et le nommer. Commenter.

19. Synthèse à l'aide du malonate de diéthyle

On considère le malonate de diéthyle ou propanedioate de diéthyle qui est un important réactif en synthèse organique.

1°) Préparation et propriétés du malonate de diéthyle.

L'acide malonique ou acide propanedioïque est chauffé en milieu acide avec de l'éthanol en excès pour donner le malonate de diéthyle.

a- Ecrire la formule semi-développée de l'acide malonique et du malonate de diéthyle.

Ce malonate de diéthyle est un acide faible dont le pK_A est de l'ordre de 13 alors que le pK_A de l'éthanoate d'éthyle est de l'ordre de 25.

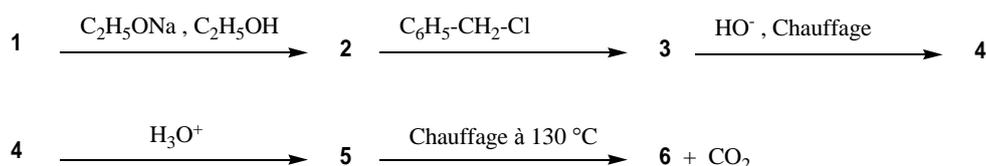
b- Ecrire la base conjuguée du malonate de diéthyle et celle de l'éthanoate d'éthyle. Proposer une interprétation de la différence de pK_A observée entre les deux esters.

c- Pour préparer la base conjuguée du malonate de diéthyle, on chauffe celui-ci en présence d'éthanolate de sodium en solution dans l'éthanol anhydre. Ecrire l'équation de cette réaction.

d- Pourquoi ne peut-on pas utiliser une solution de soude pour effectuer cette préparation ?

2°) Synthèse malonique

On envisage à partir du malonate de diéthyle **1**, la suite de réactions suivantes :

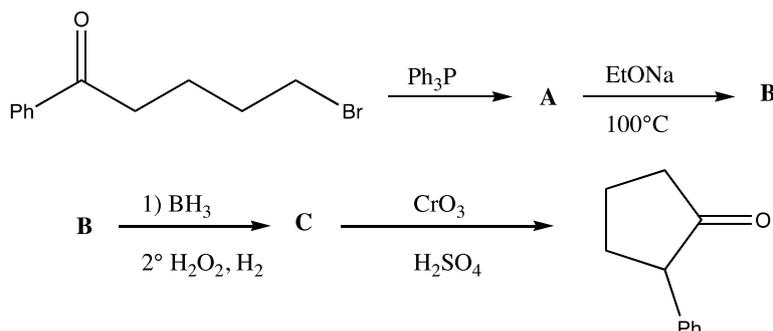


e- Ecrire les formules semi-développées des composés de **2** à **6**.

f- Ecrire l'équation de la réaction menant de **2** à **3**. Préciser le type de réaction mis en jeu.

g- Ecrire l'équation de la réaction menant de **3** à **4**.

20. Cyclisation



Déterminer **A**, **B** et **C** et expliciter les diverses réactions.

21. Synthèse du sulcatol

1. Le malonate d'éthyle est traité par un équivalent d'éthanolate de sodium ; l'intermédiaire résultant opposé à un équivalent de 1,2-dibromoéthane conduit au dérivé **A**. Celui-ci en solution très diluée (pour éviter des réactions intermoléculaires) est traité à nouveau par l'éthanolate de sodium.

a- Quelles sont les réactions possibles ?

b- Le produit **B** majoritairement formé dans ces conditions répond à la formule brute $C_9H_{14}O_4$. Sachant que son spectre RMN ne présente pas de signal attribuable à des protons éthyléniques, précisez sa formule développée et rendre compte de sa formation.

2. **B** est traité par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. Après acidification le chauffage de la solution s'accompagne d'un dégagement gazeux. Quelle est la formule semi-développée du composé **C** obtenu ?

3. Par action du chlorure de thionyle, $SOCl_2$, **C** est converti en chlorure d'acyle ; ce dernier opposé à l'éthanol conduit à **D**. Donner la formule de **D** et préciser sa fonction chimique.

4. On fait réagir l'iodure de méthylmagnésium en excès sur **D** ; après hydrolyse, on isole un composé organique **E**.

Donner la structure de **E** et indiquer le mécanisme de cette dernière réaction.

Quand on traite **E** par l'acide bromohydrique concentré, on observe, à côté du dérivé bromé **F** normalement attendu, la formation d'un isomère **F'** dont le spectre RMN du proton est le suivant :

- $\delta = 1,65$ ppm, singulet (6 protons) ;
- $\delta = 2,55$ ppm, quadruplet (2 protons) ;
- $\delta = 3,4$ ppm, triplet (2 protons) ;
- $\delta = 5,1$ ppm, triplet (1 proton) ;

En déduire la structure du composé **F'** et proposer un mécanisme pour sa formation.

5. **F'** est traité par un équivalent de magnésium dans l'éthoxyéthane ; après disparition du magnésium, on ajoute un équivalent d'éthanal. Après réaction et hydrolyse, on obtient le sulcatol. Rendre compte de cette dernière réaction.

22. Donner les formules topologiques des composés A à I. Aucune justification n'est attendue pour cet exercice.

