

TD χ 17 – Additions nucléophiles et organomagnésiens mixtes

Relier cours et exercices

Capacités et compétences du cours ...

- ▶ Relier le caractère nucléophile d'un organomagnésien mixte à sa structure.
- ▶ Justifier le choix d'un solvant d'une synthèse d'organomagnésien mixte.
- ▶ Proposer une méthode pour allonger une chaîne carbonée.
- ▶ Modéliser l'action d'un hydruure sur un dérivé carbonyle.

... à appliquer dans ...

- ▶ Exercices n° 1 à 10
- ▶ Exercices n° 1, 4, 9 et 10
- ▶ Exercices n° 1 à 10
- ▶ Exercices n° 11

Savoir appliquer son cours

Exercice n° 1 : Synthèse magnésienne ⌚ ★

Une solution de 2-bromobutane dans l'éther diéthylique est versé sur du magnésium en quantité stœchiométrique. Il se forme un produit **A**. Une solution de méthanal est ensuite ajoutée lentement.

1. Quel produit **B** est obtenu ? Comment doit-on opérer pour isoler un alcool **C** ? Nommer cet alcool.
2. La formation de l'alcool s'accompagne de la formation d'un précipité. Quel est ce précipité ? Comment sa dissolution peut-elle être réalisée ?
3. Décrire un procédé analogue permettant de préparer du pentan-1-ol.

Exercice n° 2 : Des réactions variées ⌚ ★

Compléter les schémas des réactions suivantes à partir du bromure d'éthylmagnésium, noté **M**, le second membre correspondant dans tous les cas au résultat après hydrolyse. Les lettres **A** à **G** peuvent représenter plusieurs substances chimiques.

1. $M + \text{propanal} \rightarrow A$;
2. $M + B \rightarrow \text{acide propanoïque}$;
3. $M + \text{propanone} \rightarrow C$;
4. $M + D \rightarrow \text{butan-1-ol}$;
5. $M + \text{pentan-2-ol} \rightarrow E$;
6. $M + H_2O \rightarrow F$;
7. $M + G \rightarrow \text{2-méthylbutane}$;

S'entraîner

Exercice n° 3 : Analyse rétrosynthétique ⌚ ★

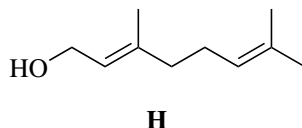
1. Faire l'analyse rétrosynthétique du 3-méthylbutan-1-ol pour la rupture entre les atomes C^1 et C^2 , préciser les synthons et les équivalents synthétiques. Donner le schéma réactionnel et les conditions opératoires.
2. Mêmes questions avec l'hexan-2-ol.
3. Mêmes questions avec le 2-phénylpropan-2-ol.

Exercice n° 4 : Deux synthèses à proposer ⌚ ★★

1. Quel produit a été mis à réagir sur le bromure de propylmagnésium pour former, après hydrolyse, le 4-éthylheptan-4-ol ? Le choix est-il unique ?
2. À partir de 2-chloropropane comme seul réactif organique, de tout réactif inorganique et de tout solvant, proposer, en précisant les conditions opératoires, des suites de réactions permettant de préparer :
 - (a) le propan-2-ol ;
 - (b) l'acide 2-méthylpropanoïque.

Exercice n° 5 : Rétrosynthèse du géraniol ⌚ ★★★

Une des multiples synthèses du géraniol **H** (Linstrumelle - 1977) part du 1-chloro-3-méthylbut-2-ène **I**. Le composé organomagnésien de **I** réagit avec un composé **J** (comportant un groupement hydroxyle non protégé) selon une réaction de type Würtz pour conduire à **H**.



- Donner la formule topologique de **I** puis du composé organomagnésien de **I**.
- Proposer une structure pour **J**.
- Quelle réaction secondaire se produit entre **J** et le composé organomagnésien ? Quelle conséquence faut-il en tirer pour la synthèse du géraniol **H** ?

Exercice n° 6 : Formation du cyclopropane 🕒 ★

Proposer un schéma réactionnel pour interpréter la réaction :

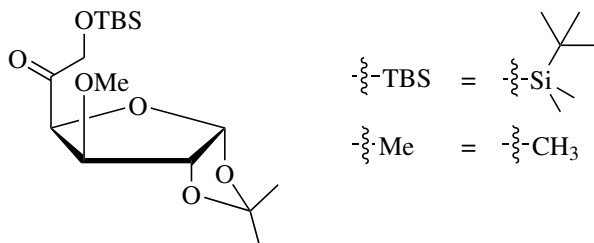


Exercice n° 7 : Addition de cyanure sur un dérivé carbonyle 🕒 ★★

- On désire préparer un organomagnésien mixte **B** à partir de 1-bromo-1-phénylméthane **A**. Préciser les réactifs utilisés, les conditions opératoires et les précautions à prendre.
- On fait réagir **B** sur du méthanal. On obtient après hydrolyse acide le produit **C**. Donner la formule de **C** et le mécanisme simplifié de cette réaction.
- C** est ensuite oxydé par le complexe $\text{CrO}_3(\text{pyr})_2$ dans le dichlorométhane anhydre de façon à obtenir le composé **D** de formule brute $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$. Donner la formule de **D** et vérifier que cette étape correspond à une réaction d'oxydoréduction.
- Le composé **D**, traité par le cyanure de potassium en acidifiant légèrement le mélange réactionnel, subit une addition nucléophile et conduit à **E**. Proposer un mécanisme pour cette réaction. Quelle sera la stéréochimie du (des) composé(s) obtenu(s) ?

Exercice n° 8 : Stéréochimie d'une addition nucléophile 🕒 ★★

Afin de prouver que c'est la conformation des saccharides qui permet la fixation de l'héparine sur l'antithrombine III, on cherche à synthétiser un polysaccharide pour lequel la conformation des sucres est fixée. On étudie ici la première étape de cette synthèse, en partant du composé suivant :



-TBS représente le groupe $-\text{Si}(\text{Me})_2\text{tBu}$. C'est un groupement protecteur des alcools dont la déprotection a lieu notamment en milieu acide aqueux.

Ce composé est traité par le bromure d'éthénymagnésium dans le THF à 0°C . Après hydrolyse contrôlée, on obtient un mélange de deux composés **A** et **B** de formule brute $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Si}$, **A** étant majoritaire.

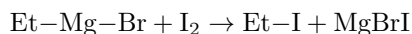
- Donner la structure de ces deux composés. Justifier la formation d'un mélange de deux produits.
- Quelle relation stéréochimique lie les composés **A** et **B** ?
- Pourquoi n'obtient-on pas un mélange équimolaire ? Identifier **A** et **B**.

Exercice n° 9 : Dosage iodométrique d'un organomagnésien 🕒 ★★

On verse progressivement 50 mL de solution étherée contenant exactement 10,9 g de bromoéthane sur 2,40 g de magnésium en copeaux placés dans un ballon dans lequel on avait introduit 10 mL d'éther anhydre. On attend environ une heure afin de parfaire la réaction.

En vue de doser l'organomagnésien obtenu, on prélève 1,00 mL de la solution réactionnelle que l'on verse aussitôt dans un bécher contenant 10,0 mL d'une solution à $0,200 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de diiode dans le toluène. Le diiode en excès est dosé par une solution aqueuse à $0,100 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de thiosulfate de sodium ; pour parvenir à décolorer complètement la solution de diiode dans le toluène, il faut verser 10,0 mL de la solution de thiosulfate de sodium.

L'équation de la réaction du bromure d'éthylmagnésium sur le diiode est :



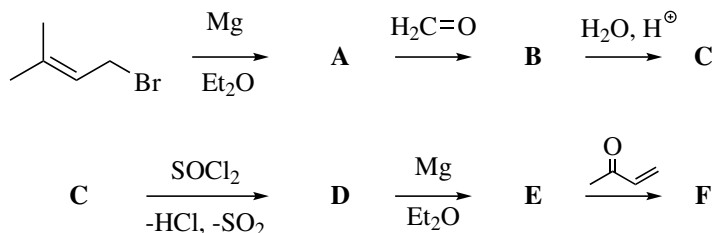
- Pourquoi utilise-t-on une solution de diiode dans le toluène et non une solution aqueuse de diiode ? Pourquoi faut-il mener le dosage par la solution de thiosulfate lentement avec une forte agitation ?

- Écrire l'équation de la réaction de dosage du diiode par l'ion thiosulfate. L'ion thiosulfate $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ est transformé dans ces conditions en ion tétrathionate $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$.
- Calculer le rendement de la synthèse.
- Préciser les conditions expérimentales et les produits obtenus par réaction entre le bromure d'éthylmagnésium et le butanal. Donner un schéma réactionnel (ou mécanisme réactionnel).

Données : $M(\text{Mg})=24,3 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M(\text{Br})=79,9 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M(\text{C})=12,0 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ et $M(\text{H})=1,0 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

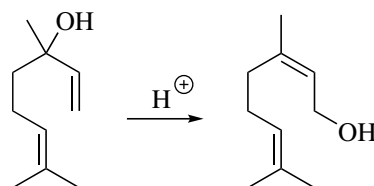
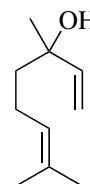
Exercice n° 10 : Synthèse du linalol ou du géraniol 🕒 ★★

- Le **linalol** est un composé utilisé en parfumerie en remplacement de l'huile essentielle de lavande en raison de son odeur voisine. On propose d'étudier ici une synthèse possible de cette molécule, selon la séquence réactionnelle suivante :



On obtient le linalol par hydrolyse de **F**. La structure du linalol est la suivante :

- Donner le nom du linalol en nomenclature systématique.
 - Dessiner les formules des composés **A**, **B**, **C**, **D**, **E** et **F** sachant que le SOCl_2 est un agent de chloration qui permet de convertir les alcools en chloroalcane.
 - Rappeler les conditions de préparation d'un organomagnésien (verrerie nécessaire, précautions...). Faire un schéma (propre!) du montage expérimental utilisé. Quel est le rôle joué par l'éther diéthylique Et_2O lors de la synthèse de **A** ou celle de **E**?
 - Écrire le mécanisme de la synthèse de **F**. Cette étape est-elle stéréosélective, stéréospécifique? Le produit obtenu est-il optiquement actif? L'étape est-elle régiosélective?
- Le **géraniol** est une molécule présente dans l'essence de géranium. On peut synthétiser en une étape le géraniol à partir du linalol en traitant le linalol en milieu acide.



- Expliquer pourquoi cette isomérisation est thermodynamiquement possible, alors qu'il est thermodynamiquement impossible de réaliser la réaction inverse avec un rendement acceptable.
- Proposer un mécanisme pour expliquer cette isomérisation.

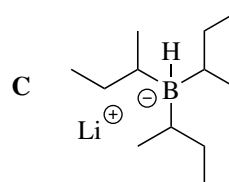
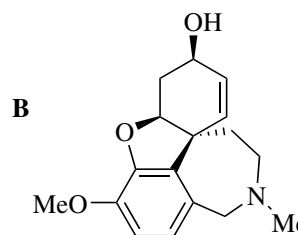
Exercice n° 11 : Stéréosélectivité d'une réduction 🕒 ★★

La (-)-galantamine **B** est une molécule active dans le traitement de la maladie d'Alzheimer; cette molécule est synthétisée à partir de la (-)-narwedine **A** et du L-sélectride **C** représenté ci-contre.

- Le L-sélectride possède des propriétés chimiques identiques à celle du tétrahydrobraté de sodium. À quelle famille de composés appartient-il? Préciser sa réactivité vis-à-vis des molécules organiques.
- Représenter la molécule de (-)-narwedine en indiquant les atomes de carbone asymétriques. Rappeler ce que signifie le signe « - » dans la nomenclature (-)-narwedine.

Il est possible d'obtenir l'énantiomère de **B**, la (+)-galantamine **B'** dans des conditions opératoires semblables à partir de la (+)-narwedine **A'**, énantiomère de **A**.

- Proposer une explication plausible, justifiant l'obtention sélective de l'un ou de l'autre des deux énantiomères de la galantamine à partir des réactifs considérés. Qualifier les réactions considérées du point de vue stéréochimique.

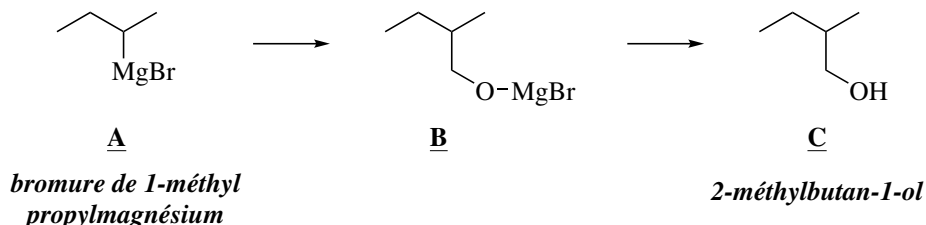


Corrections



Correction de l'exercice n° 1 « Synthèse magnésienne » :

1. La séquence réactionnelle est la suivante :



2. Précipité d'hydroxyde de magnésium $\text{Mg}(\text{OH})_2$; il est dissous par addition d'acide.
 3. Il faut utiliser du bromure de butylmagnésium sur lequel on additionne du méthanal.



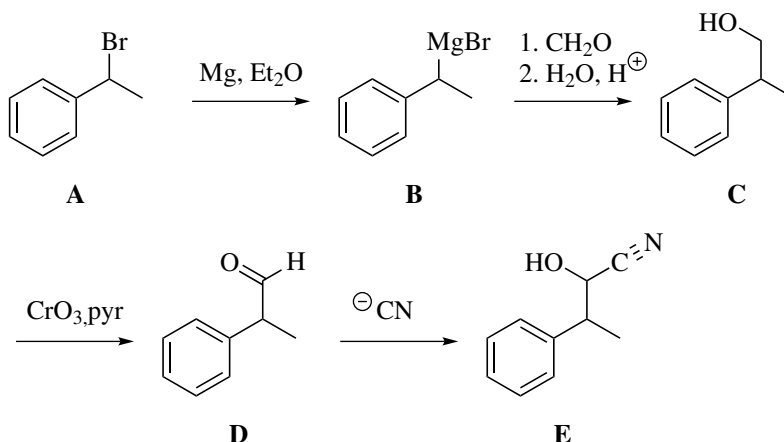
Correction de l'exercice n° 4 « Deux synthèses à proposer » :

1. Il y a deux choix possibles :
 — Soit avec une cétone : un équivalent d'organomagnésien et un équivalent d'hexan-3-one.
 — Soit avec un ester (ou un chlorure d'acyle) : deux équivalents d'organomagnésien et un équivalent de propanoate d'alkyle (alkyle = éthyle ou méthyle).
2. (a) On peut réaliser une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$ en présence d'hydroxyde de sodium en milieu aqueux.
 (b) En deux étapes, on peut mettre le dérivé chloré en présence de magnésium solide dans l'éther diéthylique pour former l'organomagnésien correspondant qu'on traite par du dioxyde de carbone solide. Une hydrolyse en milieu légèrement acide permet d'obtenir l'acide carboxylique.



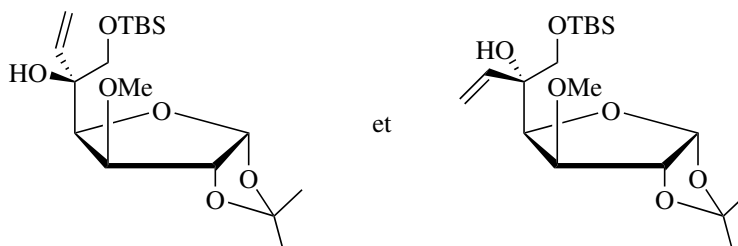
Correction de l'exercice n° 7 « Addition de cyanure sur un dérivé carbonyle » :

Éléments de réponses :



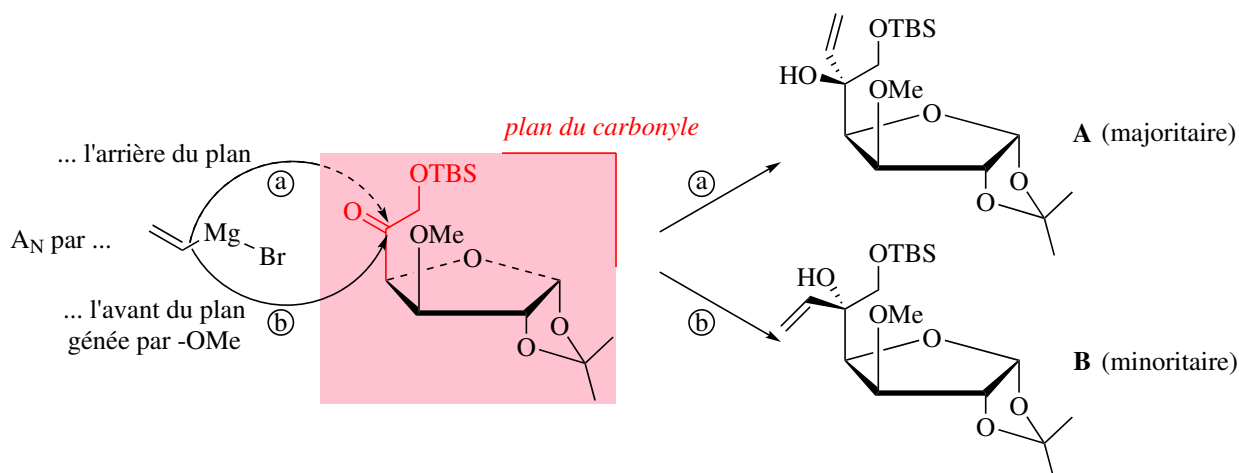
Correction de l'exercice n° 8 « Stéréochimie d'une addition nucléophile » :

1. La seule fonction susceptible de réagir avec un organomagnésien dans le composé de départ est la fonction carbonyle. L'addition d'un organomagnésien sur une cétone conduit à la formation d'un alcool tertiaire. Dans le cas présent, on crée un centre asymétrique lors de cette étape, on peut a priori s'attendre à obtenir les deux stéréoisomères suivants issus des additions sur les deux demi-plans de la fonction carbonyle :



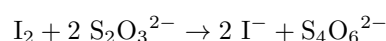
2. Les composés ne diffèrent que d'un seul atome de carbone asymétrique sur 5, ils sont donc diastéréoisomères.

3. *A priori*, l'attaque de l'organomagnésien du côté du groupe méthoxy est défavorisée à cause de la **gène stérique**. On s'attend donc à ce que le réactif de GRIGNARD s'additionne de l'autre côté du plan du carbonyle. La figure suivante permet de mieux visualiser cette explication :

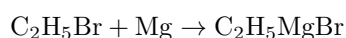


Correction de l'exercice n° 9 « Dosage iodométrique d'un organomagnésien » :

- On ne peut pas utiliser une solution aqueuse car l'organomagnésien s'hydrolyserait et ne réagirait pas avec le diiode comme souhaité (de plus le diiode est plus soluble dans le toluène). Le dosage qui suit (lorsque tout l'organomagnésien a réagi avec le diiode) se fait en présence d'une solution aqueuse de thiosulfate. Les deux phases étant non miscibles (eau et toluène immiscibles), il est nécessaire d'agiter fortement.
- On dose le diiode introduit en excès (c'est-à-dire le diiode qui n'a pas réagi avec le RMgX) selon la réaction :



- On souhaite connaître le rendement de la synthèse suivante :



On peut obtenir au maximum $n_{\text{max}} = 0,1 \text{ mol}$ dans les 60 mL d'éther. On en prélève 1 mL qu'on met à réagir avec $n_0(\text{I}_2) = 2 \times 10^{-3} \text{ mol}$ de I_2 (en excès). On dose alors en retour le I_2 qui n'a pas réagi. La relation à l'équivalence donne :

$$n_{\text{restant}}(\text{I}_2) = \frac{n_{\text{introduit à l'équivalence}}(\text{S}_2\text{O}_3^{2-})}{2} \stackrel{\text{A.N.}}{=} 0,5 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

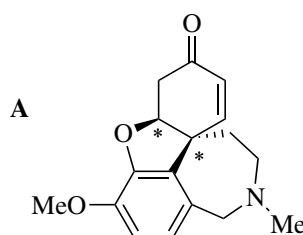
Finalement :

$$\eta = \frac{n_0(\text{I}_2) - n_{\text{restant}}(\text{I}_2)}{\frac{1}{60} n_{\text{max}}} \stackrel{\text{A.N.}}{=} 0,9$$

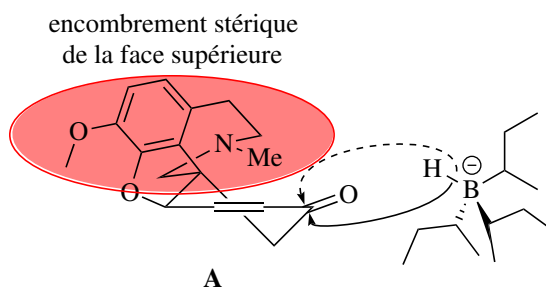


Correction de l'exercice n° 11 « Stéréosélectivité d'une réduction » :

- Il s'agit d'un donneur d'hydrure qui va permettre de réduire des dérivés carbonyles en alcool.
- La (-)-narwedine (lévogyre) est la molécule suivante :



- La diastéréosélectivité observée s'explique par le fort encombrement stérique du L-sélectride. En effet, du fait des groupement *sec*-butyl qu'il porte, il est fortement affecté par la gêne stérique présente sur la molécule **A** comme le montre la conformation suivante :



De plus, l'énoncé nous indique que si l'on part de la (+)-narwedine, on obtiendra la (+)-galantamine, ce qui signifie que la réaction est énantiospécifique (l'énantiomère d'arrivée dépend de l'énantiomère de départ).