

1) a) oxydation par Cr(VI) ou Mn(VII) ; b) on passe à RCl par SOCl<sub>2</sub> puis on passe à l'amine primaire par alkylation de l'ammoniac en excès ; c) céto-lisation de la butanone.

2) On finit par une synthèse de Williamson : isopropanolate (préparé par action du sodium sur l'isopropanol) + chlorométhane (préparé par action de SOCl<sub>2</sub> sur le méthanol).

3) On passe par l'acide 2-méthylbutanoïque que l'on estérifie par le méthanol ; préparation de l'acide 2-méthylbutanoïque : hydratation du but-1-ène, passage au 2-chlorobutane avec SOCl<sub>2</sub>, passage au magnésien et addition sur CO<sub>2</sub>; on obtient l'acide après hydrolyse.

4) Aldolisation croisée entre les deux aldéhydes puis réduction par NaBH<sub>4</sub>.

5) Céto-lisation crotonisation en milieu acide ou à chaud en milieu basique (la déshydratation déplace ainsi la céto-lisation) puis réduction de la crotonone par NaBH<sub>4</sub> (on ne doit pas réduire par H<sub>2</sub> car il faut conserver la double liaison C=C).

6) L'aldolisation croisée n'est pas intéressante car elle conduit à deux céto-ls principalement (addition sur le propanal de l'énolate du propanal ou de l'énolate de la cyclopentanone), on explore d'autres voies.

On peut procéder par alkylation de céto-l : Cyclopentanone plus un équivalent de Bu-Li ou de LDA dans THF puis réaction sur le 1-chloropropane obtenu par réduction du propanal en propanol lui-même transformé en dérivé halogéné par SOCl<sub>2</sub>.

On peut proposer une voie moins directe dont l'étape-clé est l'addition de pr-MgCl sur la cyclopentanone, on déshydrate ensuite en 1-propylcyclopentène, on passe à l'alcool par hydroboration suivie d'hydrolyse oxydante puis on oxyde l'alcool secondaire obtenu en céto-l. Pour préparer le chlorure de propylmagnésium : réduction du propanal en propan-1-ol par NaBH<sub>4</sub> puis action de SOCl<sub>2</sub>.

7) a) On passe par le magnésien du 1-chloropropane qu'on additionne sur le méthanal ; on oxyde le butanol obtenu en butanal sur lequel on additionne pr-MgCl.

b) Action de pr-MgCl sur le méthanoate d'éthyle: on a une addition élimination conduisant à un aldéhyde non isolé (butanal) sur lequel s'additionne pr-MgCl.

8) Finir par ipr-MgBr plus CO<sub>2</sub> ; préparation de ipr-MgBr : éthanal plus Me-MgI → propan-2-ol transformé en 2-bromopropane par HBr ou en 2-chloropropane par SOCl<sub>2</sub>.

9) Aldolisation et crotonisation de l'éthanal par chauffage en milieu basique, puis hydrogénation catalytique conduisant au butan-1-ol que l'on transforme en magnésien par actions successives de HBr puis Mg ; l'addition du bromure de butylmagnésium sur l'éthanal conduit à l'hexan-2-ol après hydrolyse.

10) L'étape-clé est l'action du bromure de benzylmagnésium sur le benzaldéhyde ; l'action de la soude à froid sur le bromure de benzyle conduit à l'alcool benzylique que l'on oxyde en benzaldéhyde par le chlorochromate de pyridinium en solution dans le dichlorométhane.

11) Finir par C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-COCl plus deux équivalents de C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-MgCl ; On passe de C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-Cl à son magnésien qu'on additionne ensuite sur CO<sub>2</sub> ; on transforme l'acide cyclohexane carboxylique obtenu en son chlorure d'acyle par SOCl<sub>2</sub>.

12)

1) On réduit (a) en (b) par LiAlH<sub>4</sub> puis on oxyde (b) par le PCC. On peut aussi passer de (a) à son chlorure d'acyle et réduire le chlorure d'acyle en aldéhyde à très basse température (-78°C) par un hydrure très encombré (LiAlH(OtBu)<sub>3</sub>). L'examineur a demandé à François le rôle de la pyridine dans le PCC : Pour que l'oxydation d'un alcool primaire donne l'aldéhyde, il faut éviter l'hydratation de l'aldéhyde en 1,1-diol, donc travailler en phase organique anhydre ou pauvre en eau. Il faut alors trouver un oxydant soluble en phase organique ou utiliser un catalyseur de transfert de phase. Le PCC est obtenu en mélangeant CrO<sub>3</sub> (l'oxydant initial), HCl concentré et la pyridine dans le dichlorométhane (solvant). On a

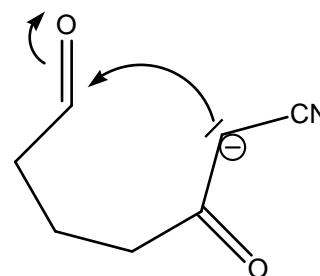
alors la réaction :  $\text{CrO}_3 + \text{HCl} + \text{pyridine} \rightarrow (\text{CrO}_3\text{Cl})^- + \text{pyridinium}$ , le chlorochromate de pyridinium. Cette réaction de complexation de Cr(VI) par l'ion chlorure est déplacée dans le sens direct par la capture de  $\text{H}^+$  par la pyridine, qui intervient donc comme base et dont le caractère organique est suffisamment marqué pour que le PCC soit soluble dans le dichlorométhane.

Partant de (c), coupure oxydante de  $\text{C}=\text{C}$  par le système  $\text{NaIO}_4$  (oxydant)- $\text{OsO}_4$  (catalyseur).

Partant de (d), hydrolyse en acide carboxylique, réduction en alcool, déshydratation donnant (c).

2) Aldéhyde > cétone > ester. Le nitrile est inclassable par un raisonnement se basant sur les effets électroniques, sa réactivité électrophile est indiquée proche de celle des cétones.

3) On effectue une coupure oxydante de la liaison  $\text{C}=\text{C}$  de **A** par le système  $\text{NaIO}_4$ - $\text{OsO}_4$  puis on passe à **B** par céto-lisation-crotonisation. L'étape-clé est représentée ci-contre, elle utilise le carbanion le plus stabilisé qui s'additionne sur la fonction la plus électrophile (ce qui donne un sens à la question précédente).



Le passage **B**  $\rightarrow$  **C** se fait par réaction de Diels-Alder avec le buta-1,3-diène. On effectue ensuite une hydrogénation catalytique de la double liaison  $\text{C}=\text{C}$ .

13) On traite le 1-méthylcyclohexène par un peroxyacide puis on ouvre l'époxyde obtenu par  $\text{CH}_3\text{-MgI}$  lequel se fixe sur le C le moins encombré de l'époxyde pour former le 1,2-diméthylcyclohexanol que l'on déshydrate par chauffage en présence d'acide ; on effectue ensuite une hydrogénation catalytique.

On peut aussi utiliser l'addition de  $\text{MeMgI}$  sur la 2-méthylcyclohexanone. On déshydrate ensuite par chauffage en présence d'acide puis on effectue une hydrogénation catalytique.

La 2-méthylcyclohexanone peut aussi être utilisée dans une réaction de Wittig avec  $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ . On effectue ensuite une hydrogénation catalytique.

Pour synthétiser la 2-méthylcyclohexanone, il faut réaliser une hydroboration du 1-méthylcyclohexène suivie d'une hydrolyse oxydante puis oxyder l'alcool secondaire obtenu par du permanganate de potassium en milieu acide. On synthétise l'ylure  $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$  par action de la triphénylphosphine sur  $\text{CH}_3\text{I}$  suivie d'une déprotonation par  $\text{BuLi}$  dans le THF.

14) Etape-clé : Addition de  $\text{Et-MgCl}$  sur l'éthanal. Puis on oxyde l'alcool obtenu. On passe de  $\text{EtOH}$  à  $\text{Et-MgCl}$  par actions successives de  $\text{SOCl}_2$  et de  $\text{Mg}$ . On obtient l'éthanal par oxydation de l'éthanol par le chrome VI en phase organique.

15) Ethylène  $\rightarrow$  éthanol par hydratation. Ethanol  $\rightarrow$   $\text{EtCl}$  par action de  $\text{SOCl}_2$ .

a) Addition de  $\text{Et-MgCl}$  sur  $\text{CO}_2$ . On peut réduire l'acide propanoïque obtenu par  $\text{LiAlH}_4$  mais il est préférable de passer par le propanoate d'éthyle car sa réduction par  $\text{LiAlH}_4$  est moins violente et plus facile à la fois.

b) Addition de  $\text{CH}_3\text{-MgBr}$  sur l'éthanal.

16) L'atome C fonctionnel du composé **B** possède deux groupes identiques ce qui fait penser à l'action d'un magnésien sur un ester. Dans ce cas, il faut utiliser  $\text{pr-MgBr}$  et l'éthanoate d'éthyle par exemple.

17) Le passage est classique si on utilise le méthanal. Si on veut s'en passer, il faut additionner  $\text{pr-MgCl}$  sur  $\text{CO}_2$  et réduire l'acide carboxylique obtenu par  $\text{LiAlH}_4$ .

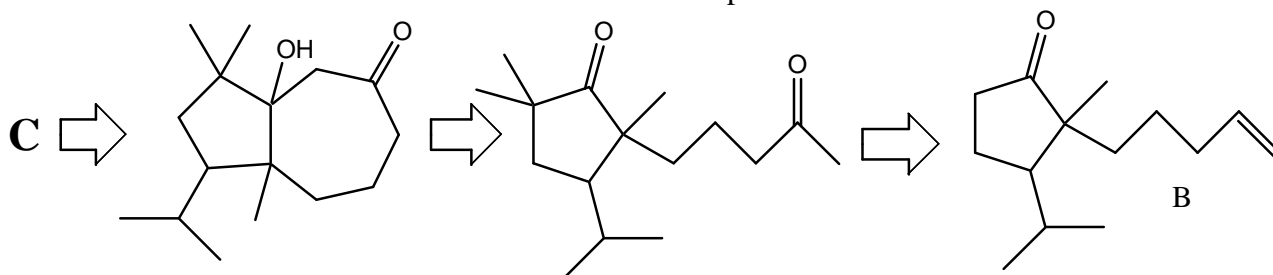
18) On passe au chlorobutane puis à son magnésien et on additionne sur  $\text{CO}_2$ . On peut aussi passer par le pentanenitrile obtenu par  $\text{S}_\text{N}2$  de  $\text{CN}^-$  sur le chlorobutane, ce nitrile est ensuite hydrolysé en acide carboxylique (cette dernière réaction est hors programme).

19)

**A**  $\rightarrow$  **B** : On commence par faire réagir le diisopropylcuprate de lithium sur **A**, puis, **avant** hydrolyse acide, afin que la réaction porte sur l'énolate obtenu, on réalise une alkylation avec du 5-bromopent-1-ène.

**B → C** : Commençons par un peu de stratégie :

Il se forme un cycle, qui est obtenu par une réaction intramoléculaire, donc il faudra passer par une molécule bifonctionnelle. **C** est une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, molécule classique obtenue par crotonisation d'un cétole. La cétole est ici intramoléculaire et le composé bifonctionnel recherché est une dicétone.



Partant de **B** : deux alkylations successives avec LDA/THF et MeI, hydratation de C=C, oxydation de l'alcool secondaire par  $\text{CrO}_3$ , cétole-crotonisation en milieu basique à chaud.

20) a)  $\text{RCl} \rightarrow \text{R-MgCl} \rightarrow \text{R-COOH}$  par addition sur  $\text{CO}_2$

21) a) L'action de  $\text{CN}^-$  sur le 1-iodopropane conduit au butanenitrile. L'hydratation du nitrile peut conduire au butanamide (sachant qu'il est difficile de s'arrêter à l'amide). b) On obtient la propan-1-amine par action de l'ammoniac en excès sur le 1-iodopropane ; l'hydrolyse complète du butanenitrile donne l'acide butanoïque qu'on transforme en son chlorure d'acyle puis on termine par une acylation entre la propan-1-amine et le chlorure de butanoyle c) pr-I plus pr- $\text{NH}_2$  en excès.

22) a) Et-MgBr plus HCHO (ROH  $\rightarrow$  RBr  $\rightarrow$  RMgBr pour le premier et oxydation du méthanol par le PCC pour le deuxième) b) Aldolisation croisée de la propanone sur deux équivalents de méthanal puis double déshydratation acide. On peut obtenir la propanone à partir du propan-1-ol par la séquence déshydratation, hydratation puis oxydation par  $\text{KMnO}_4$ .

23) a) Etape-clé : Addition de Et-MgCl sur l'éthanal. On passe de EtOH à Et-MgCl par actions successives de  $\text{SOCl}_2$  et de Mg. On obtient l'éthanal par oxydation de l'éthanol par le chrome VI en phase organique.

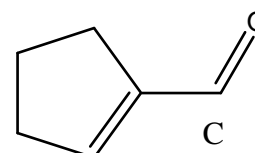
b) On peut obtenir un alcool en  $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$  par action d'un magnésien  $\text{RMgX}$  sur l'oxacyclopropane : le magnésien s'obtient à partir du butan-2-ol via le dérivé bromé (action de HBr sur le butan-2-ol) ou le dérivé chloré (action de  $\text{SOCl}_2$ ) et l'oxacyclopropane à partir de l'éthanol via l'éthylène par époxydation par un peroxyacide.

24)

On transforme ROH en RCl par  $\text{SOCl}_2$ , on passe ensuite au magnésien  $\text{RMgCl}$ . L'addition de  $\text{RMgCl}$  sur le méthanal conduit à  $\text{R-CH}_2\text{OH}$  et l'action de  $\text{RMgCl}$  sur l'oxacyclopropane conduit à  $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ .

25)

a) Un enchaînement réduction par  $\text{NaBH}_4$ , déshydratation par chauffage en présence d'acide et coupure oxydante par action en phase organique de  $\text{NaIO}_4$  catalysée par  $\text{OsO}_4$  (réaction de Lemieux-Johnson) conduit à l'hexanedial. Le chauffage en milieu basique de l'hexanedial permet d'obtenir **C** par aldolisation-crotonisation.



Une hydrogénation complète sur platine donne le cyclopentylméthanol, qu'une déshydratation (risque de transposition) transforme en méthylèncyclopentane. Le traitement de ce dernier par le permanganate conduit à la cyclopentanone et au dioxyde de carbone. Le traitement du méthylèncyclopentane par le réactif de Lemieux-Johnson conduit à la cyclopentanone et au méthanal.

b) On additionne  $\text{MeMgCl}$  sur la cyclopentanone. Après hydrolyse et déshydratation, on passe au 1-méthylcyclopentène. Le traitement du 1-méthylcyclopentène par le réactif de Lemieux-Johnson conduit au 5-oxo-hexanal qu'une cétole-crotonisation en milieu basique à chaud transforme en

cyclohexénone. Une hydrogénation sur nickel permet d'obtenir la cyclohexanone. On peut aussi obtenir le 1-méthylcyclopentène en commençant par une alkylation (LDA dans THF puis  $\text{CH}_3\text{Br}$ ) de la cyclopentanone, on réduit ensuite le groupe cétone par  $\text{NaBH}_4$  puis on déshydrate par chauffage en présence d'acide.

26) L'étape-clé est l'action de  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-NH}_2$  (benzylamine) sur le chlorure de butanoyle. La benzylamine s'obtient par action de l'ammoniac en excès sur le bromure de benzyle. Obtention du chlorure de butanoyle : aldolisation crotonisation de l'éthanal, hydrogénation sur Ni de la seule liaison  $\text{C}=\text{C}$ , oxydation de la fonction aldéhyde puis action de  $\text{SOCl}_2$ .

27) Finir par une acylation entre un  $\text{Ar-COCl}$  et  $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NEt}_2$ . Le groupe  $-\text{Ar}$  ne doit pas contenir  $-\text{NH}_2$  afin d'éviter une polyacylation de  $\text{Ar-COCl}$  sur lui même conduisant à un polyamide.

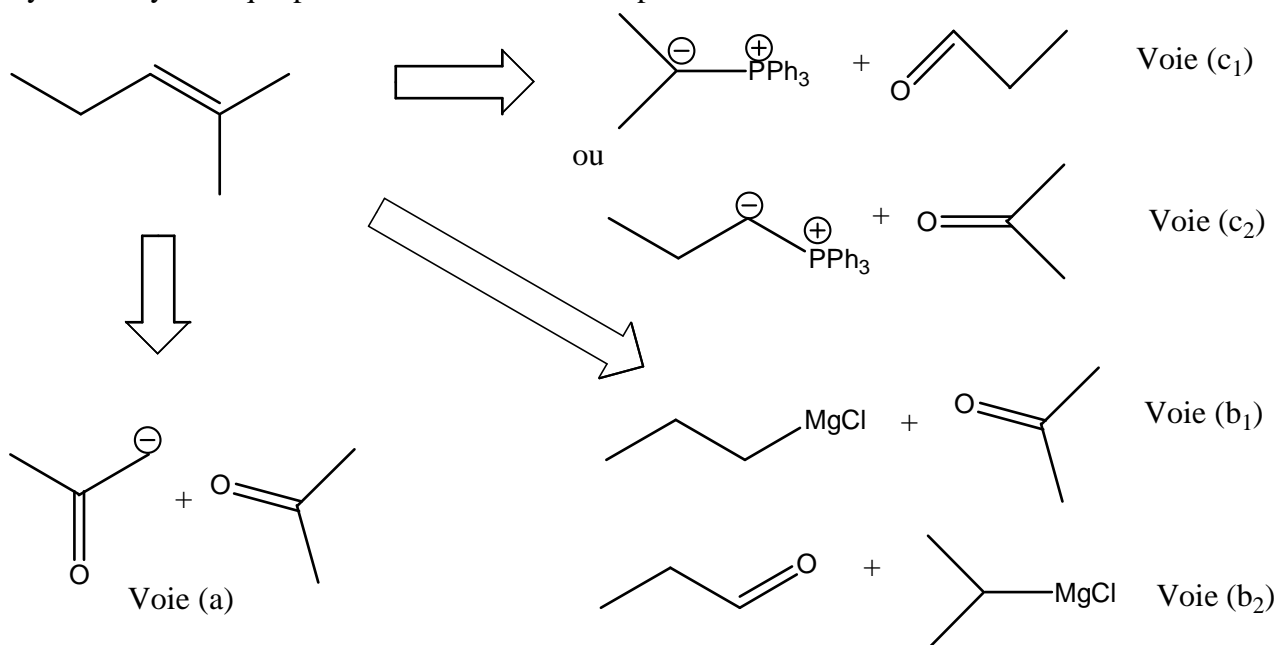
Le 2-(N,N-diéthyl)-éthan-1-ol s'obtient facilement par ouverture de l'oxacyclopropane par la diéthylamine ( $\text{S}_{\text{N}}2$  puis prototropie).

Paranitrobromobenzène  $\rightarrow$  acide paranitrobenzoïque par action du magnésien correspondant sur  $\text{CO}_2$  ; on traite ensuite l'acide paranitrobenzoïque par  $\text{SOCl}_2$  pour conduire au chlorure d'acyle souhaité. La réaction entre le chlorure d'acyle et le 2-(N,N-diéthyl)-éthan-1-ol conduit à un ester. On réduit le groupe nitro. Remarque : dans le 2-(N,N-diéthyl)-éthan-1-ol, N est le meilleur site nucléophile; cependant, la N-acylation conduit à un cation très réactif ne pouvant se stabiliser en amide par déprotonation; on a donc finalement une O-acylation.

28) Aldolisation de l'éthanal, action de  $\text{SOCl}_2$ , oxydation en acide-3-chlorobutanoïque puis action de l'ammoniac en excès.

29)

Analyse rétrosynthétique permettant d'identifier l'étape-clé de création de la liaison  $\text{C-C}$  ou  $\text{C}=\text{C}$  :



Les réactions de Wittig (voies (c)), conduisent directement à la molécule cible.

La voie (a) est une aldolisation crotonisation à réaliser en milieu basique et à chaud, la déshydratation déplaçant alors la cétoalisation. On réduit ensuite le groupe cétone par  $\text{NaBH}_4$ , on obtient ainsi un composé **B**. On déshydrate **B** en diène par chauffage en présence d'acide et on peut espérer obtenir la molécule cible par hydrogénation de la seule liaison  $\text{C}=\text{C}$  la moins encombrée. On peut aussi faire réagir **B** sur  $\text{TsCl}$ , le chlorure de tosyle, et réduire ensuite par  $\text{LiAlH}_4$  ( $\text{H}^-$  remplace  $\text{TsO}^-$ ).

Les voies (b) sont les plus classiques. La molécule cible sera bien le composé majoritairement obtenu par déshydratation des alcools (chauffage en présence d'acide).

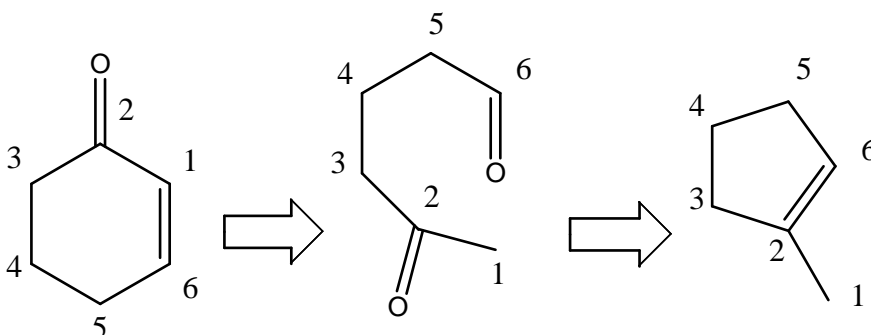
Il faut maintenant obtenir les composés nécessaires pour les étapes-clés :

La réduction de la propanone par  $\text{NaBH}_4$  donne le propan-2-ol. On peut passer du propan-2-ol au 2-chloropropane avec  $\text{SOCl}_2$  ou au propène par déshydratation. L'action de  $\text{BH}_3$  sur le propène suivie

d'hydrolyse oxydante conduit au propan-1-ol qu'une oxydation par le PCC transforme en propanal. Le propan-1-ol est facilement transformé en 1-chloropropane. Le 1-chloropropane et le 2-chloropropane peuvent être transformés en magnésien ou en ylure de phosphore (SN par la triphénylphosphine et déprotonation par BuLi).

30)

1) L'analyse rétrosynthétique montre qu'il est commode de passer par le méthylcyclopentène :



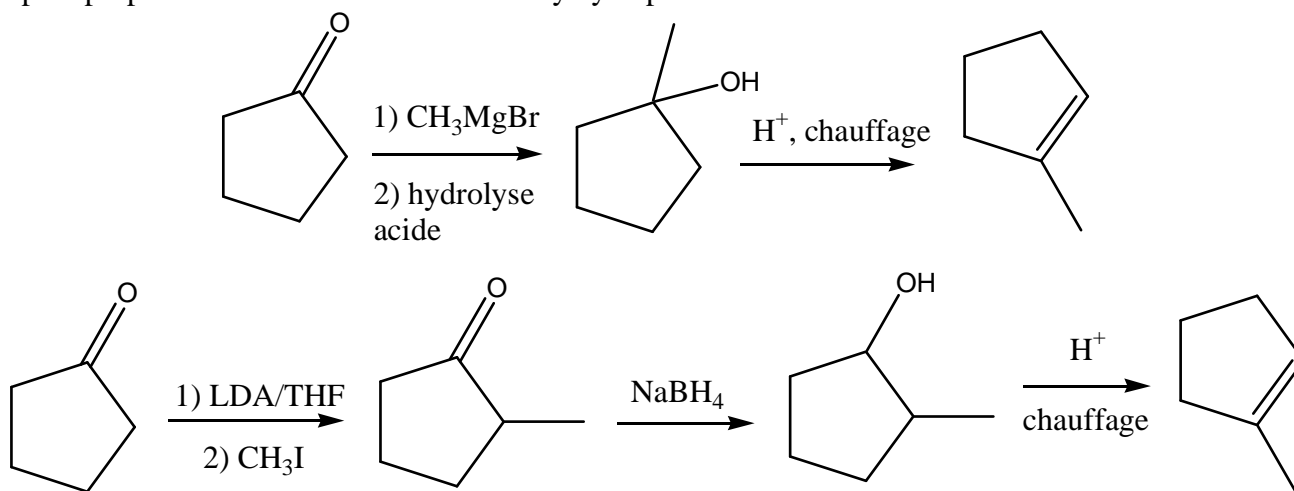
Reprenons les dernières étapes de la synthèse dans le sens direct :

\* Méthylcyclopentène  $\rightarrow$  5-oxohexanal : coupure oxydante par la réaction de Lemieux-Johnson ( $\text{NaIO}_4$  oxydant et  $\text{OsO}_4$  catalyseur).

\* 5-oxohexanal  $\rightarrow$  cyclohexénone : chauffage en présence de soude. Ainsi, la crotonisation déplace la céto-lisation intramoléculaire. Ne pas proposer une céto-lisation en milieu basique suivie d'une crotonisation en milieu acide : cela représente deux protocoles expérimentaux au lieu d'un et c'est moins efficace car la céto-lisation n'est alors pas déplacée par la déshydratation.

\* Cyclohexénone  $\rightarrow$  cyclohexanone : réduction par le dihydrogène en présence de nickel de Raney, à pression atmosphérique et température ambiante pour ne pas hydrogéner le groupe céto.

On peut proposer deux voies d'accès au méthylcyclopentène :

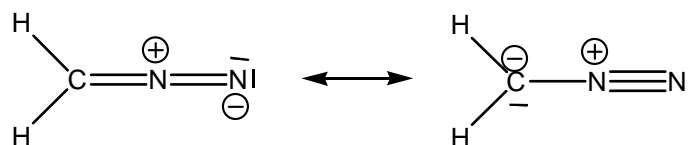


On peut proposer une troisième voie de synthèse passant cette fois par le cyclopentène :

On commence par ouvrir le cycle : réduction en cyclopentanol (par  $\text{NaBH}_4$ ), déshydratation en cyclopentène, coupure oxydante par la réaction de Lemieux-Johnson ( $\text{NaIO}_4 + \text{OsO}_4$ ). On obtient un dialdéhyde, ici le pentanedial, sur lequel on fait réagir un équivalent de  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  en espérant qu'un seul groupe carbonyle réagit par molécule. On oxyde l'alcool obtenu (protéger auparavant le groupe aldéhyde par acétalisation) et on obtient le 5-oxohexanal (après rétrocéto-lisation). On poursuit comme précédemment par l'enchaînement céto-lisation intramoléculaire-crotonisation puis hydrogénation catalytique.

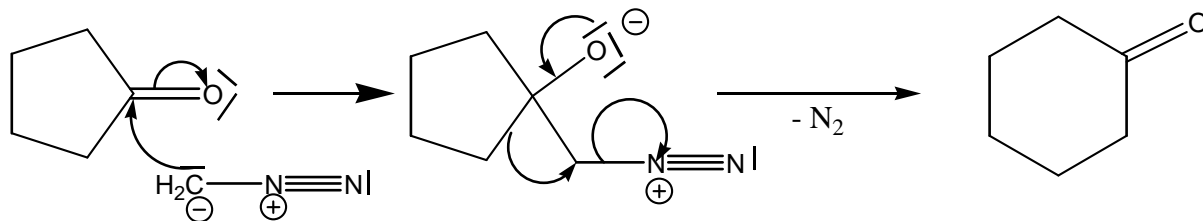
2)

a) Le caractère carbanionique rend compte des propriétés basique et nucléophile.



b) La méthode la plus simple pour cette transformation est d'ajouter du diazométhane à la cétone cyclique. Le produit obtenu subit une extension de cycle par transposition. Cette transposition est

favorisée par le fait que  $N_2$  est un excellent nucléofuge et par le fait qu'elle transforme un carbocation potentiel en cétone, donc en un composé stable (alors que beaucoup de transpositions font passer d'un IR peu stable à un autre IR moins instable).



Commentaires de Luc martel : "C'est simple, esthétique et propre. Si on ne rentre pas dans les détails bien sur. En effet la cyclohexanone est un réactif plus nucléophile que la cyclopentanone ou la cycloheptanone. En pratique, on obtiendra un mélange de produits si on part de la cyclopentanone, que de la cycloheptanone si on part de cyclohexanone et que de la cyclopentanone si on part de cyclobutanone.

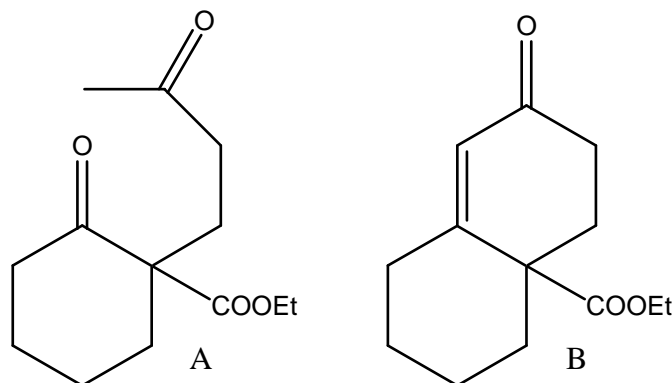
Rq : Le diazométhane est obtenu, en solution dans l'éther par action de soude sur la N-méthyl-N-nitroso-urée ( $O=N-N(CH_3)-CO-NH_2$ )."

31)

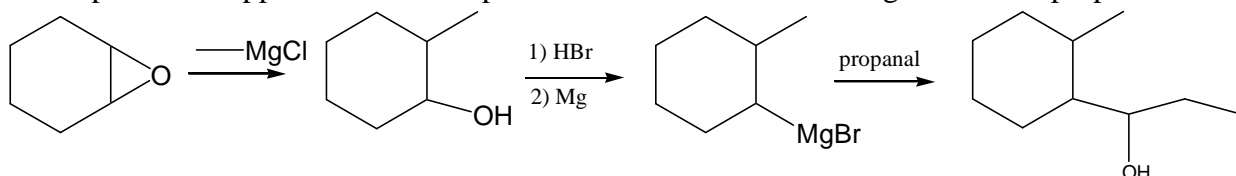
a) On songe assez naturellement à une aldolisation (étape clé). On oxyde ensuite l'aldol en acide-2-oxo-butanoïque, puis on passe à l'ester éthylique correspondant. On protège ensuite le groupe cétone par acétalisation puis on réduit le groupe ester en alcoolate primaire par  $LiAlH_4$ . Une hydrolyse acide permet d'obtenir l'alcool, d'hydrolyser l'acétal et de déshydrater (crotonisation). L'éthanal et l'éthane-1,2-diol (via l'éthylène) s'obtiennent facilement à partir de l'éthanol.

On peut aussi proposer une voie de synthèse dont l'étape clé est l'addition du chlorure d'acétylmagnésium ( $HCC-MgCl$ ) sur l'éthanal.

b) La réaction est une annellation de Robinson : formation d'un carbanion stabilisé, addition 1,4 conduisant à **A** puis céto-lisation intramoléculaire et crotonisation donnant **B**.



32) Le composé cible apparaît comme un produit de réaction entre un magnésien et le propanal.



33)

Le composé **A** est le résultat d'une coupure de Lemieux-Johnson ( $NaIO_4$ ,  $OsO_4$ ) du composé **B**, lui-même obtenu par réaction de Diels-Alder entre le (Z)-but-2-ènedinitrile et le buta-1,3-diène.

34)  $EtOH \rightarrow EtCl \rightarrow EtMgCl \rightarrow Et-COOH$  (par action sur  $CO_2$ )  $\rightarrow CH_3-CHCl-COOH \rightarrow$  alanine (par action de l'ammoniac en excès).

35)

a) Action de  $\text{BH}_3$  suivie d'une hydrolyse oxydante conduisant au 2-méthylpropan-1-ol puis oxydation de l'alcool par le permanganate.

b) Action de  $\text{SOCl}_2$  sur l'alcool précédent donnant 1-chloro-2-méthylpropane puis passage au magnésien et addition sur  $\text{CO}_2$  (suivie d'hydrolyse, bien sûr !). A partir de 1-chloro-2-méthylpropane ou 1-bromo-2-méthylpropane, on peut utiliser le cyanure de potassium pour passer au nitrile dont on fait ensuite l'hydrolyse complète (cette dernière réaction est désormais hors programme).

c) On passe au magnésien du 1-bromo-2-méthylpropane et on fait agir sur l'époxyéthane. L'oxydation de l'alcool primaire obtenu donne **C**.

d) On part de l'acide **B** que l'on réduit en alcool par  $\text{LiAlH}_4$ . Pour rester dans le programme et aussi parce que c'est plus facile, on peut passer à un ester et réduire l'ester (on économise ainsi  $\text{LiAlH}_4$  !).

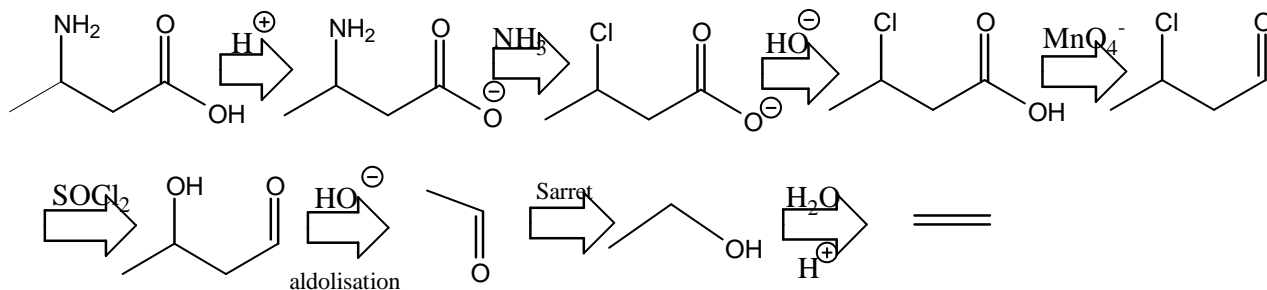
36) a) propanone plus  $\text{CH}_3\text{-MgI}$  b) céto-lisation et crotonisation de la propanone par chauffage en milieu basique puis addition 1,2 de  $\text{CH}_3\text{-MgI}$  (ou mieux de  $\text{CH}_3\text{-Li}$ ).

37) a) Bromure de phénylmagnésium plus  $\text{CO}_2$  b) Bromure de phénylmagnésium plus méthanal puis oxydation de l'alcool obtenu.

38) a)  $\text{tBu-MgX}$  plus méthanal puis oxydation ou  $\text{tBu-MgX}$  plus  $\text{CO}_2$  ;

propanone +  $\text{Me-MgI} \rightarrow \text{tBuOH} \rightarrow \text{tBuCl} \rightarrow \text{tBuMgCl}$  ;  $\text{MeI} \rightarrow \text{MeOH} \rightarrow \text{HCHO}$  par oxydation par le chrome VI en phase organique. b)  $\text{ipr-MgX}$  plus propanone puis déshydratation ; propanone  $\rightarrow$  isopropanol (par réduction par  $\text{NaBH}_4$ )  $\rightarrow$  2-Chloropropane (par action de  $\text{SOCl}_2$ )  $\rightarrow$   $\text{ipr-MgCl}$ .

39) Il s'agit de l'écriture conventionnelle d'un acide  $\alpha$ -aminé qui devrait plutôt être écrit sous la forme d'un amphion. On peut procéder par rétrosynthèse :



40) Application : on procède par rétrosynthèse; pour faire un amide on part d'une amine et d'un chlorure d'acyle par exemple.

L'amine est obtenue par action d'ammoniac en excès sur le chlorure de benzyle.

Le chlorure de butanoyle est obtenu par action du chlorure de thionyle sur l'acide butanoïque.

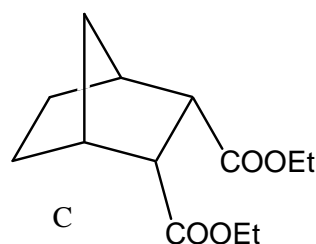
Cet acide provient de l'oxydation du butanal par le dichromate en milieu acide.

Le butanal est issu du but-2-éanal par hydrogénation catalytique ( $\text{H}_2$  et Ni).

Le but-2-éanal provient de la crotonisation du produit issu de l'adolisation de l'éthanal.

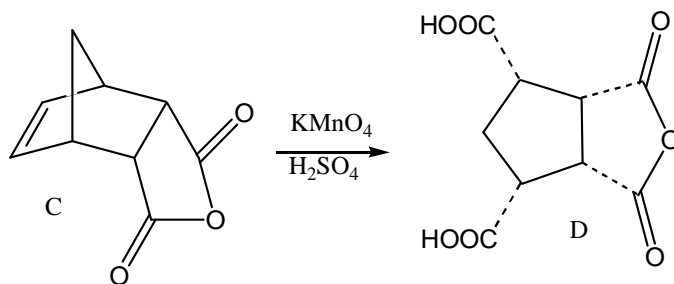
41)

Une cycloaddition 4 + 2 avec le cyclopentadiène suivie d'une hydrogénation de la double liaison  $\text{C}=\text{C}$  conduit à **C** ; on réduit ensuite les groupes ester en groupe alcool primaire par  $\text{LiAlH}_4$ . Une déshydratation intramoléculaire (chauffage en présence d'acide sulfurique) conduit à **B**.



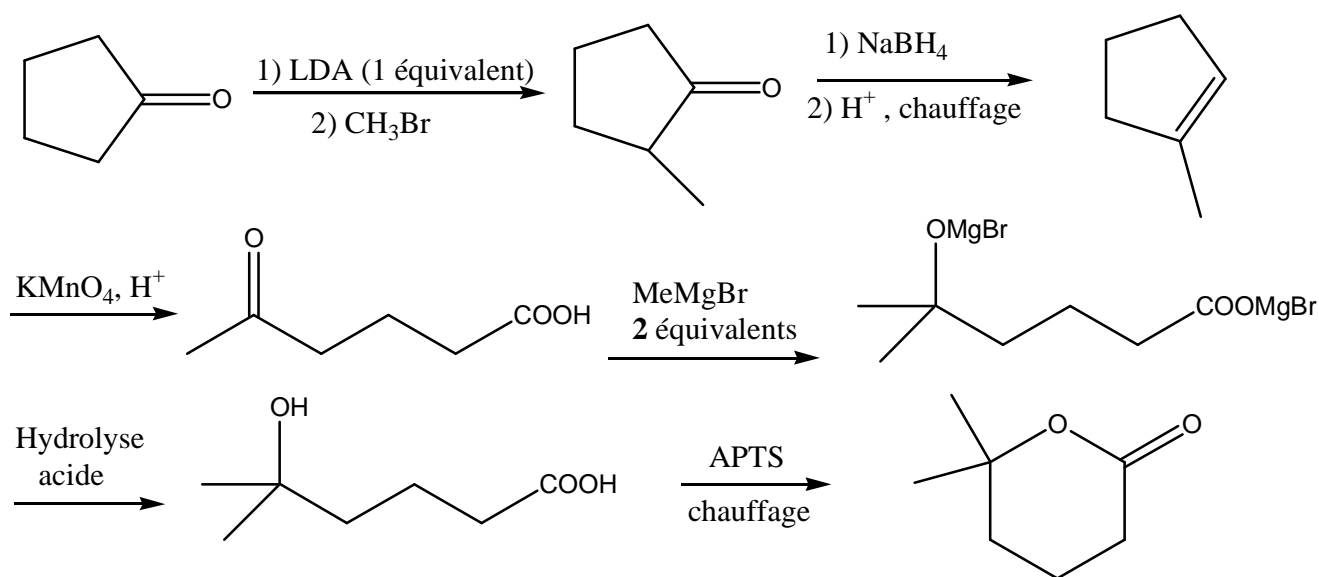
42)

Une cycloaddition 4+2 conduit majoritairement à **C**, de configuration endo. La coupure oxydante de la double liaison par une solution acide de permanganate permet de former **D** qui évolue en **B** par hydrolyse acide.



43) On pense bien sûr à l'acétalisation : avec l'éthane-1,2-diol, on protège une cétone, avec la propanone, on protège un alcool; on régénère les fonctions initiales par hydrolyse acide. La transformation d'un alcool en son ester sulfonique par le chlorure de tosyloxy peut servir à protéger un groupe alcool d'une oxydation et peut éviter sa transformation en alcoolate nucléophile. On régénère la fonction alcool par SN par HO<sup>-</sup>. L'exemple proposé est évident, on peut utiliser l'ion propynure (CH<sub>3</sub>-CC<sup>-</sup>) obtenu par déprotonation du propyne par l'amidure de sodium) ou le bromure de propynylmagnésium obtenu par échange de proton entre le propyne et EtMgBr. On effectuera une SN après avoir protégé par cétalisation le groupe aldéhyde d'une attaque nucléophile.

44) On termine par une estérification intramoléculaire de l'acide 5-hydroxy-5-méthylhexanoïque. Ce composé peut résulter de l'addition de MeMgBr sur l'acide 5-oxo-hexanoïque, lui-même obtenu par oxydation du 1-méthylcyclopentène par le permanganate en milieu acide. Reprenons tout cela dans le sens direct :

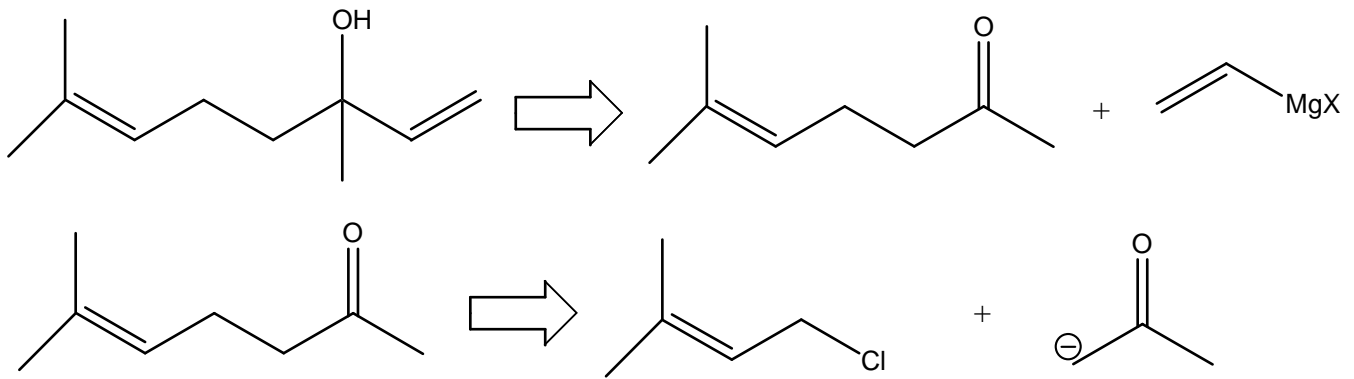


Il faut bien 2 équivalent de MeMgBr car la réaction la plus rapide est la formation de méthane par réaction acido-basique entre le magnésien et le groupe acide carboxylique. On repasse du carboxylate à l'acide carboxylique lors de l'hydrolyse acide.

45)

Analyse rétrosynthétique :

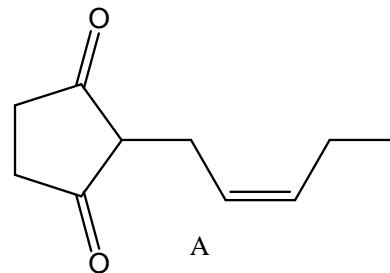




On procède à une alkylation de la propanone (base BuLi ou LDA) par le 1-chloro-3-méthyl-but-2-ène. On additionne ensuite le chlorure de vinylmagnésium. La propanone est préparée par hydratation du propène suivie d'une oxydation par Mn(VII) ou Cr(VI).

46)

a) On réalise une alkylation de cétone conduisant à **A**; une base de type éthanolate est suffisante ici; l'addition à froid d'un équivalent de chlorure de méthylmagnésium conduit à **B**, facilement déshydraté en jasmone par passage en milieu acide. On peut penser qu'après addition d'un magnésien, le groupe cétone restant est moins électrophile.

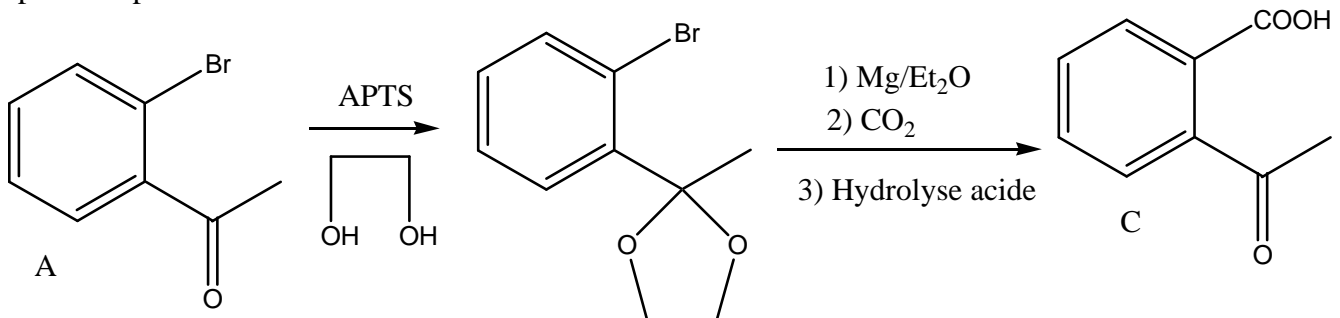


b) On traite à chaud par la soude, on obtient directement la jasmone par une réaction de céto-lisation intramoléculaire (attaque de C<sub>6</sub> nucléophile sur C<sub>2</sub>) suivie d'une crotonisation. On a aussi attaque de C<sub>1</sub> nucléophile sur C<sub>5</sub> conduisant à un isomère de la jasmone.

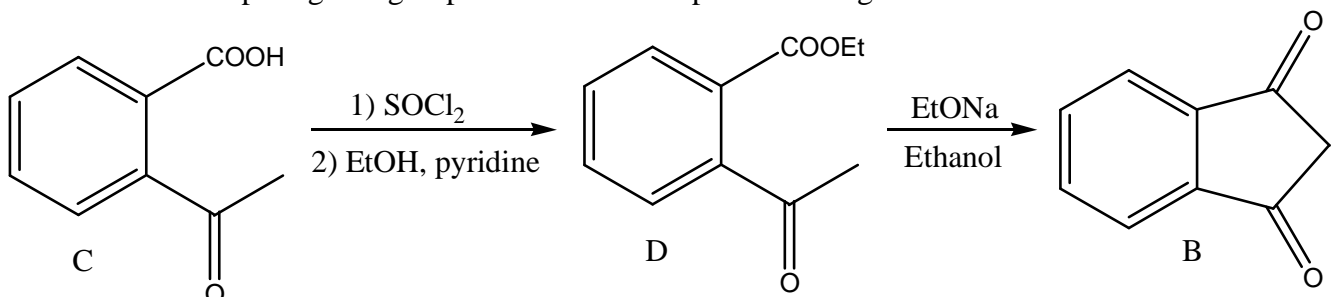
c) On obtient un carbocation allylique par protonation de -OH et départ d'H<sub>2</sub>O; une molécule d'eau peut se fixer sur l'autre site électrophile conduisant à un alcool secondaire dont l'oxydation conduit bien à la jasmone. L'équilibre entre les deux alcools isomères est déplacé par l'oxydation. Ne pas utiliser le permanganate qui provoquerait une coupure oxydante des deux doubles liaisons.

47) *Principe de la rétrosynthèse :*

**B** est le produit de condensation intramoléculaire du groupe cétone sur le groupe ester du composé **D** représenté plus loin.



Il est nécessaire de protéger le groupe cétone avant de passer au magnésien.



L'estérification et l'acétalisation ayant des caractéristiques communes (milieu acide et équilibres à déplacer par hydrodistillation en présence de toluène ou de cyclohexane), l'estérification directe pour passer de **C** à **D** pourrait s'accompagner d'une acétalisation sur le groupe cétone. Il semble donc

préférable de passer par le chlorure d'acyle. Le passage de **C** à **D** est une addition-élimination, le groupe nucléophile étant l'énolate du groupe cétone. Le composé **B** étant facilement déprotoné dans ce milieu basique, on n'obtient **B** sous sa forme neutre qu'après hydrolyse acide.

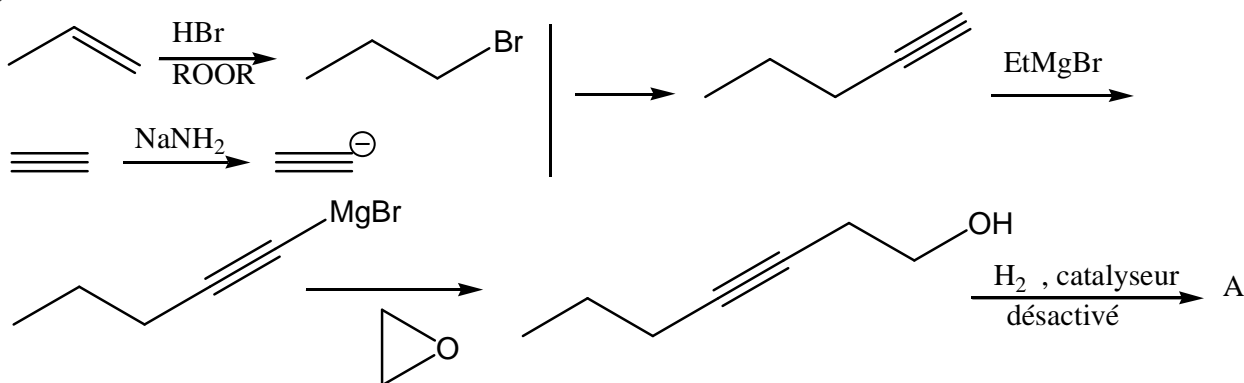
Préparation des composés nécessaires :

Il faut hydrater l'éthylène pour obtenir l'éthanol (addition d'acide sulfurique suivie d'hydrolyse). On passe de l'éthylène à l'éthane-1,2-diol par action d'un oxydant (N-oxyde de N-morpholine) en présence de catalyseur OsO<sub>4</sub>. La solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol se prépare simplement en plaçant quelques morceaux de sodium dans l'éthanol.

48) On prépare le magnésien du chlorobenzène, son addition sur CO<sub>2</sub> conduit à l'acide benzoïque après hydrolyse. On passe au chlorure de benzoyle par action de SOCl<sub>2</sub>. On réduit le chlorure de benzoyle par un hydrure encombré (LiAlH(OtBu)<sub>3</sub>) à très basse température (-78°C), ce qui permet d'obtenir le benzaldéhyde.

On additionne le chlorure d'éthylmagnésium sur le benzaldéhyde puis on déshydrate le 1-phénylpropan-1-ol obtenu en 1-phénylprop-1-ène par léger chauffage en présence d'acide.

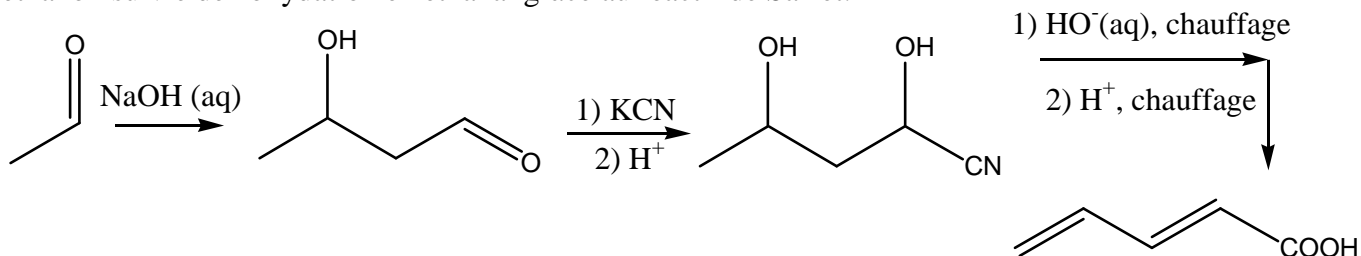
49)



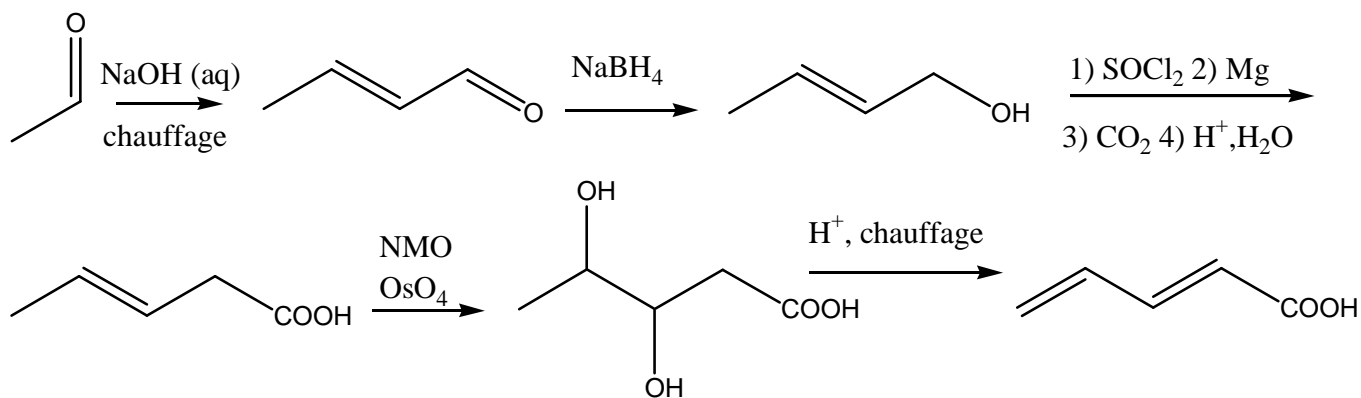
La méthode proposée pour l'obtention du 1-bromopropane étant devenue hors programme, on en propose une autre : hydroboration suivie d'hydrolyse oxydante conduisant au propan-1-ol puis action de HBr pour former le 1-bromopropane ou action de SOCl<sub>2</sub> pour former le 1-chloropropane. On passe de l'éthylène à EtCl ou EtBr de la même manière. On passe de l'éthylène à l'éthanol par hydratation (addition de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) puis passage à l'éthanol par hydrolyse. L'oxyde d'éthylène (ou oxacyclopropane) est obtenu par époxydation de l'éthylène par un peroxyacide. L'hydrogénation catalytique d'une triple liaison est un moyen d'obtenir une double liaison de configuration Z.

50)

La synthèse la plus courte, mais partiellement hors programme, consiste à additionner HCN sur O=CH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub>, lui-même obtenu par condensation aldolique de l'éthanal. Le produit obtenu doit être hydrolysé en acide carboxylique puis déshydraté. On obtient l'éthanal par hydratation de l'éthylène en éthanol suivie de l'oxydation en éthanal grâce au réactif de Sarret.



Autre méthode conforme au programme : condensation aldolique puis crotonisation de l'éthanal, réduction en alcool, passage au chlorure puis à l'acide carboxylique par synthèse magnésienne avec CO<sub>2</sub> puis dihydroxylation et double déshydratation :



51) Pour obtenir **A**, on additionne l'ion acétylure sur la propanone puis on réalise une monohydrogénation sur catalyseur désactivé. La propanone s'obtient par hydratation du propène suivie d'une oxydation. L'ion acétylure est obtenu par réaction de l'acétylène sur l'amidure de sodium.

Pour **B**, on fait réagir l'ion acétylure sur le 1,2-époxypropane puis on réalise une monohydrogénation sur catalyseur désactivé. Le 1,2-époxypropane s'obtient par époxydation du propène à l'aide d'un peroxyacide, le mCPBA par exemple.

52) a) hydratation du propène puis oxydation en propanone. Cétolisation-crotonisation de la propanone en milieu acide puis hydrogénation catalytique de la double liaison C=C.

b) Coupure oxydante du but-2-ène en éthanal par action de  $\text{NaIO}_4$  catalysée par  $\text{OsO}_4$ , réduction de l'éthanal en éthanol par  $\text{NaBH}_4$ , passage à Et-Cl avec  $\text{SOCl}_2$  puis au magnésien. Epoxydation du but-2-ène par un peroxyacide et réaction de Et-MgCl sur l'époxyde.

53) **A** est obtenu par estérification intramoléculaire à partir de l'acide-3-hydroxy-2-méthylpentanoïque (**B**). Hydroboration du propène conduisant au propan-1-ol, oxydation du propan-1-ol en propanal par le PCC. Aldolisation du propanal en 3-hydroxy-2-méthylpentanal. Il faut ensuite oxyder le groupe aldéhyde du 3-hydroxy-2-méthylpentanal sans oxyder le groupe  $-\text{OH}$ . On peut protéger la fonction alcool en la faisant réagir sur le chlorure de paratoluènesulfonyle. On oxyde ensuite la fonction aldéhyde puis on traite par la soude ( $\text{S}_{\text{N}}2$  avec départ d'un groupe  $\text{Ar}-\text{SO}_3^-$ ). On peut aussi oxyder le 3-hydroxy-2-méthylpentanal en acide-2-oxo-3-méthylpentanoïque puis réduire la fonction cétone par  $\text{NaBH}_4$ .

54) On peut utiliser une réaction de Wittig intramoléculaire (triphénylphosphine puis butyllithium). On peut aussi passer par un magnésien qui va évoluer en alcoolate cyclique au fur et à mesure de sa formation. Par hydrolyse, on passe à l'alcool (1-phénylcyclopentanol) que l'on déshydrate par chauffage en présence d'acide. On favorise les étapes intramoléculaires en travaillant en solutions diluées.

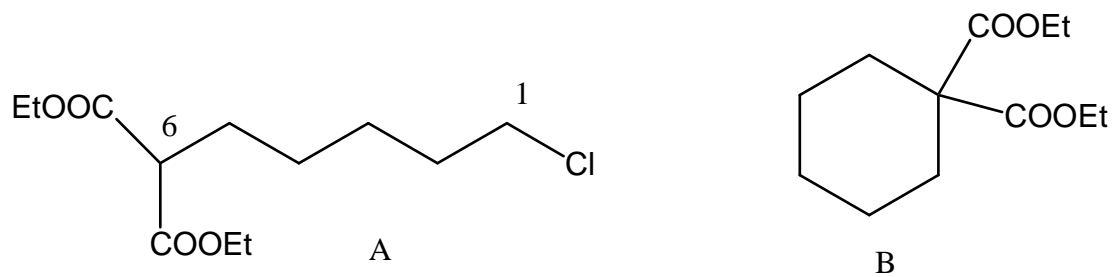
55)

Double condensation aldolique croisée de l'acétone sur le benzaldéhyde avec crotonisation. Le propène conduit à l'acétone par hydratation puis oxydation.

56) 1) On finit par une Diels-Alder entre le cyclopentadiène et le 2,3-diméthylbut-2-ène. Ce dernier s'obtient à partir de bromure ou de chlorure d'isopropylmagnésium et de propanone eux-mêmes facilement obtenus à partir du propan-2-ol.

2) Coupure oxydante par le système  $\text{NaIO}_4$  (oxydant)- $\text{OsO}_4$  (catalyseur), réduction des groupes aldéhyde obtenus par  $\text{NaBH}_4$ , déshydratation par chauffage en présence d'acide puis hydrogénation catalytique. A partir du diol, on peut aussi passer aux esters sulfoniques avec  $\text{TsCl}$  ou  $\text{Me}-\text{SO}_2\text{Cl}$  puis traiter par  $\text{LiAlH}_4$ , cette dernière étape s'interprétant comme des  $\text{S}_{\text{N}}2$  par  $\text{H}^{(-)}$  avec départ de  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$  (ou de  $\text{TsO}^-$ ).

57) On prend un dihaloalcane dissymétrique pour faire réagir successivement les deux sites électrophiles.



L'éthanolate de sodium réagit sur une même quantité de malonate de diéthyle pour conduire à un carbanion stabilisé réagissant par  $S_N2$  sur le carbone de la liaison C-Br, on obtient le composé **A**. Le composé **A** est mis en présence d'une même quantité d'éthanolate de sodium, on obtient par déprotonation sur  $C_6$  un nouveau carbanion stabilisé évoluant en **B** par  $S_N2$  intramoléculaire. On effectue ensuite une saponification puis une monodécarboxylation par acidification et chauffage.

## Suite Hors programme

7) a) benzène plus chlorure d'éthanoyle b) la réduction de la cétone par  $\text{NaBH}_4$  conduit au 1-phényléthan-1-ol qu'un chauffage en présence d'acide déshydrate en styrène. c) on passe du benzène au chlorobenzène puis au magnésien correspondant; on additionne ensuite sur  $\text{CO}_2$  et on obtient l'acide benzoïque que l'on transforme en son chlorure d'acyle; l'acylation du benzène par le chlorure de benzoyle conduit à la diphénylcétone que l'on réduit par  $\text{NaBH}_4$ .

Industriellement : benzène plus éthylène (en présence d'acide)  $\rightarrow$  éthylbenzène; on chauffe l'éthylbenzène sur nickel pour le déshydrogéner sélectivement en styrène.

12) a) propène plus benzène en présence d'acide (sulfurique ou phosphorique) b) hydratation du propène puis oxydation en propanone c) benzène  $\rightarrow$  bromobenzène, on passe au magnésien qu'on additionne ensuite sur  $\text{CO}_2$  puis on effectue une mononitration en méta de l'acide benzoïque d) chloration du benzène en présence de chlorure d'aluminium e) coupure oxydante du propène par le permanganate, on obtient l'acide éthanoïque que l'on traite par  $\text{SOCl}_2$  f) addition électrophile de  $\text{HCl}$  sur le propène puis action de l'ammoniac (il sera difficile de privilégier la formation de l'amine secondaire).

19) On passe au nitrobenzène par nitration puis à l'aniline par réduction ( $\text{Fe}/\text{HCl}$ ) ; on transforme l'acide en chlorure d'éthanoyle qu'on utilise pour acyler l'aniline en N-phényléthanamide ; le groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$  est activant et o-p orienteur, on peut donc effectuer une double nitration (la troisième peut être évitée car le groupe nitro est fortement désactivant. Il suffit d'hydrolyser le groupe amide pour obtenir la 2,4-dinitro aniline (qu'on ne peut pas obtenir par nitration de l'aniline).

33) On additionne  $\text{EtOOC}-\text{CH}^{(-)}-\text{COOEt}$  sur le benzaldéhyde ; on déshydrate facilement puis on décarboxyle.

35) Il faut fixer en positions relatives méta des groupes ortho para orienteurs ! On impose cette orientation par un groupe amine fortement activant : nitration du benzène, réduction en aniline puis chloration par action du dichlore en solution aqueuse et formation de la 2,4,6-trichloroaniline ; cette réaction peut s'effectuer (et doit s'effectuer) sans catalyseur acide de Lewis ; il faut ensuite effectuer une désamination du cycle, réaction hors programme consistant en un passage par un hydrogénosulfate de diazonium que l'on réduit par  $\text{H}_3\text{PO}_2$ .

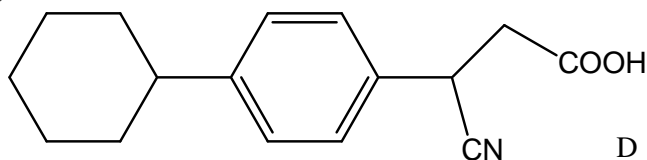
39) a) On voit qu'on peut utiliser une cétylisation crotonisation entre un dérivé du benzaldéhyde (A) et un dérivé de l'acétophénone (B). Il faudra ensuite effectuer l'addition 1,4 d'un groupe éthyle nucléophile (sous forme d'un cuprate lithié).

Synthèse de A : benzène + éthylène donne éthylbenzène, qu'on oxyde en acide benzoïque ; puis on en fait la nitration en méta ; on réduit la fonction acide en alcool primaire par  $\text{LiAlH}_4$  et on oxyde l'alcool par le PCC (ou on réalise une déshydrogénation sur cuivre) : on obtient A.

Synthèse de B : l'hydratation de l'éthylène donne l'éthanol, on oxyde en acide éthanoïque, on passe au chlorure d'éthanoyle ; la réaction sur le benzène donne l'acétophénone que l'on transforme en B par sulfonation en méta.

On effectue la condensation de B sur A, on déshydrate et on additionne  $\text{Et}_2\text{CuLi}$  en 1,4. on effectue une bromation radicalaire en position benzylique puis une déshydrobromation par chauffage en présence d'éthanolate ; on obtient un composé de type :  $\text{Ar}-\text{C}(\text{Et})=\text{CH}-\text{CO}-\text{Ar}$ . On transforme ensuite le groupe nitro en groupe  $-\text{OH}$  (réduction de  $-\text{NO}_2$ , diazotation et chauffage à  $100^\circ\text{C}$ ).

40)



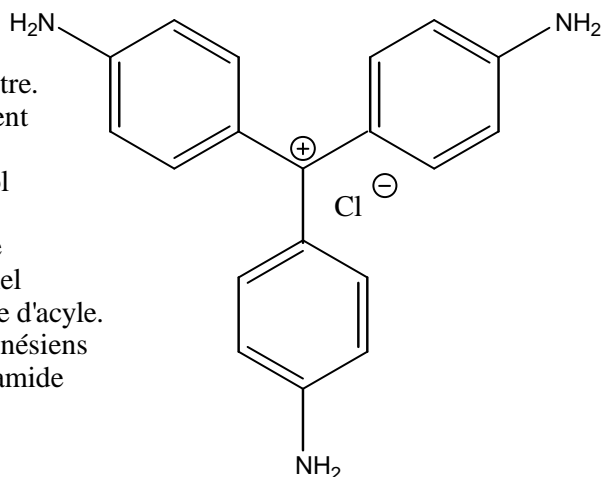
On passe ensuite au chlorure d'acyle puis on effectue une acylation intramoléculaire. On effectue une réduction de la fonction cétone (Clemmensen) puis on hydrate-hydrolyse la fonction nitrile.

\_\_\_\_\_

50) On effectue l'addition 1,4 du cuprate lithié du chlorobenzène sur le propenal, on obtient le 3-phénylpropanal. On l'oxyde en acide carboxylique puis on passe au chlorure de 3-phénylpropanoyle par action de  $\text{SOCl}_2$ . Puis acylation intramoléculaire en présence suffisante de  $\text{AlCl}_3$  et enfin réduction du groupe cétone par  $\text{NaBH}_4$ .

60)

Le produit cible peut aussi être écrit comme ci-contre. Il s'agit donc d'un carbocation tertiaire identiquement substitué et fortement stabilisé par mésomérie. On peut l'obtenir par action d'un acide sur un alcool tertiaire. Une bonne méthode de synthèse d'un alcool tertiaire avec 2 groupes identiques sur le carbone fonctionnel est l'action d'un excès de magnésien sur un chlorure d'acyle. Toutefois, elle n'est pas applicable ici car les magnésiens réagissent avec le groupe amine et avec le groupe amide protecteur usuel des amines.



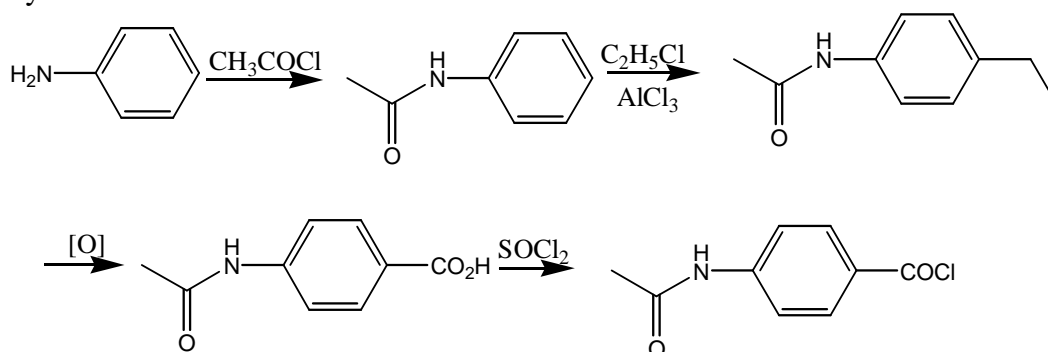
On va donc opérer par SEAr.

Il faut d'abord protéger le groupe amine car les catalyseurs usuels des SEAr sont des acides de Lewis qui réagissent avec le doublet non liant de l'amine. On fait un amide.

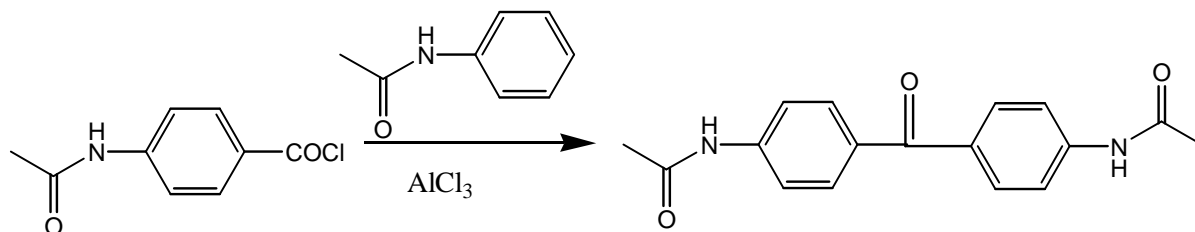
Pour cela on synthétise le chlorure d'éthanoyle ou chlorure d'acétyle à partir de l'éthène : hydratation en milieu acide, oxydation ( $\text{MnO}_4^-$ ) en acide carboxylique puis action de  $\text{SOCl}_2$ .

En l'absence de catalyseur, l'aniline réagit avec le chlorure d'acétyle pour donner l'amide.

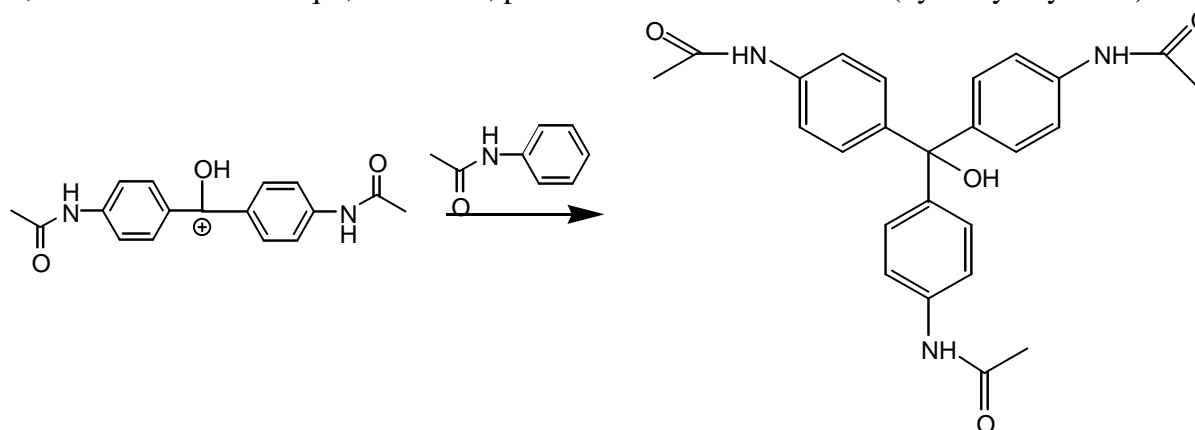
On prépare le chloroéthane par addition de  $\text{HCl}$  sur l'éthylène puis, en présence de  $\text{AlCl}_3$  la SEAr se produit essentiellement en para car le groupe amide est o/p orienteur et la gêne stérique est moindre en para. L'oxydation de la chaîne alkyle latérale conduit à un acide carboxylique que l'on transforme en chlorure d'acyle. En résumé :



On peut aussi fixer le groupe  $-\text{COOH}$  par un enchaînement bromation du cycle, passage au magnésien, addition sur le dioxyde de carbone et hydrolyse. On a ensuite :



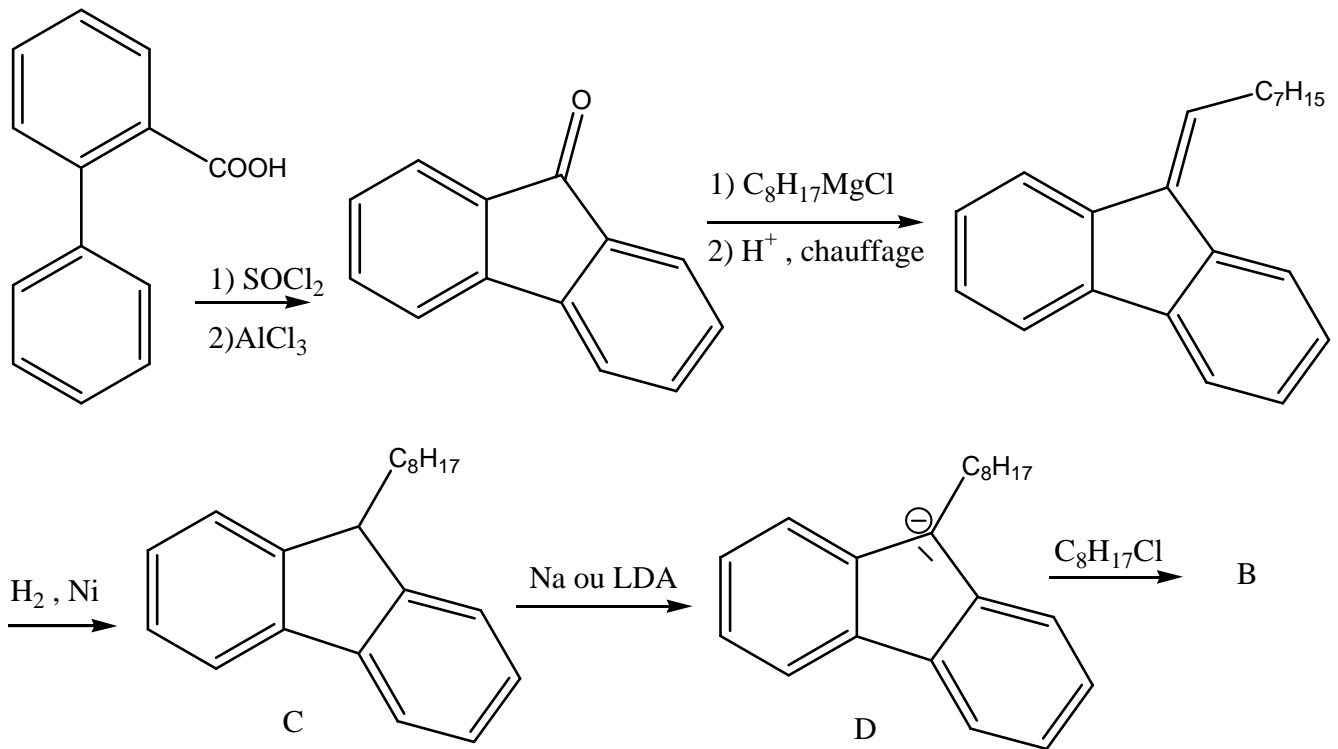
Maintenant, il faut faire preuve d'un peu d'imagination et passer en milieu acide où le groupe cétone est protoné, on obtient un cation qui, à son tour, produit une SEAr sur l'amide (hydroxyalkylation):



On réalise une hydrolyse pour régénérer les groupes amines. L'alcool tertiaire est isolé, puis placé en milieu légèrement acide (HCl) il conduit à la fuschine sous la forme d'un carbocation fortement stabilisé par délocalisation électronique (effets +M cumulés des cycles et des groupes  $-\text{NH}_2$ ).

- 62) 1) Non car  $\text{CH}_3\text{-CO-}$  a un effet attracteur ( $-I, -M$ ) et est donc métaorienteur.  
 2) Précaution particulière : transformation du groupe amine en groupe amide ( $\text{CH}_3\text{COCl}$ , pyridine ou anhydride éthanoïque).  
 3) Aldolisation croisée entre para  $\text{CH}_3\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH-CO-CH}_3$  et le benzaldéhyde (non énoisable), puis crotonisation. Hydrolyse du groupe amide pour obtenir le composé souhaité.  
 Préparation du para  $\text{CH}_3\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH-CO-CH}_3$  : aniline  $\rightarrow$   $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-CO-CH}_3 \rightarrow$  para  $\text{CH}_3\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH-CO-CH}_3$  par acylation de Friedel et Crafts.

63)



**D** est fortement stabilisé par délocalisation électronique, on peut même considérer que le cycle central est aromatique. On passe donc facilement de **C** à **D**, soit à l'aide d'une base forte qui arrache  $\text{H}^+$ , soit à l'aide d'un puissant réducteur qui réduit  $\text{H}^{(+)}$  en  $\text{H}_2$  (même type de réaction que celle de  $\text{Na}$  sur l'eau ou sur un alcool).

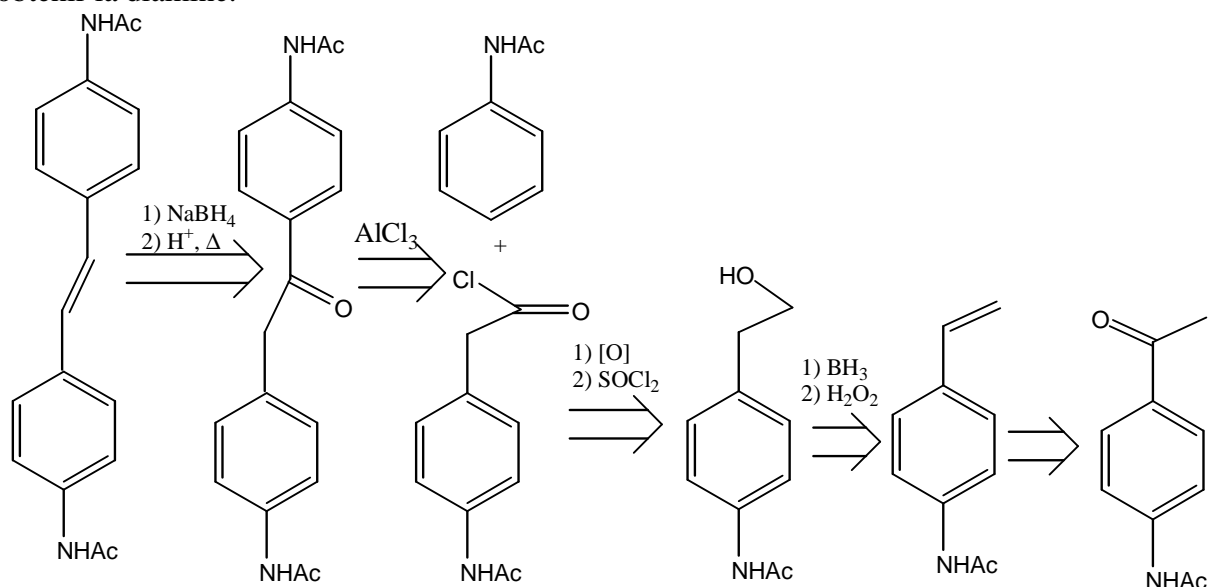
Remarque : on peut aussi passer de **A** à son ester éthylique sur lequel on additionne deux équivalents de chlorure d'octylmagnésium. Après hydrolyse prudente (pour ne pas déshydrater l'alcool), on passe à **B** par une alkylation intramoléculaire catalysée par  $\text{H}^+$  ou mieux, par  $\text{BF}_3$ .

70)

Une hydratation de l'éthylène, suivie d'une oxydation et de l'action du chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ) conduit au chlorure d'acétyle ou chlorure d'éthanoyle.

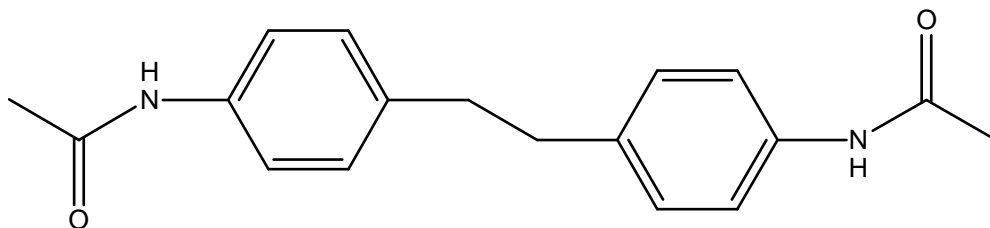
On commence par protéger le groupe amine primaire par le chlorure d'acétyle en absence de catalyseur par formation du N-phényléthanamide. A partir de là, deux voies sont envisageables.

a) On fait réagir le chlorure d'acétyle en présence de  $\text{AlCl}_3$  pour une SEAr. On note Ac le groupe acétyle dans la suite. En procédant par rétrosynthèse, la première étape, non écrite, est l'hydrolyse de l'amide pour obtenir la diamine.





b) Le composé ci-contre peut facilement être déshydrogéné par chauffage sur un catalyseur métallique.



Cette déshydrogénation se produit sur la liaison C-C centrale et permet une délocalisation électronique importante, d'où sa facilité et sa bonne régiosélectivité.

On additionne le dibrome sur l'éthylène et on réalise une SEA en faisant réagir une mole de 1,2-dibromoéthane sur deux moles de N-phényléthanamide en présence de catalyseur  $\text{FeBr}_3$ . Il suffit ensuite d'effectuer une hydrolyse (acide ou basique) à reflux pour retrouver les groupes amines et obtenir la molécule cible.

71)

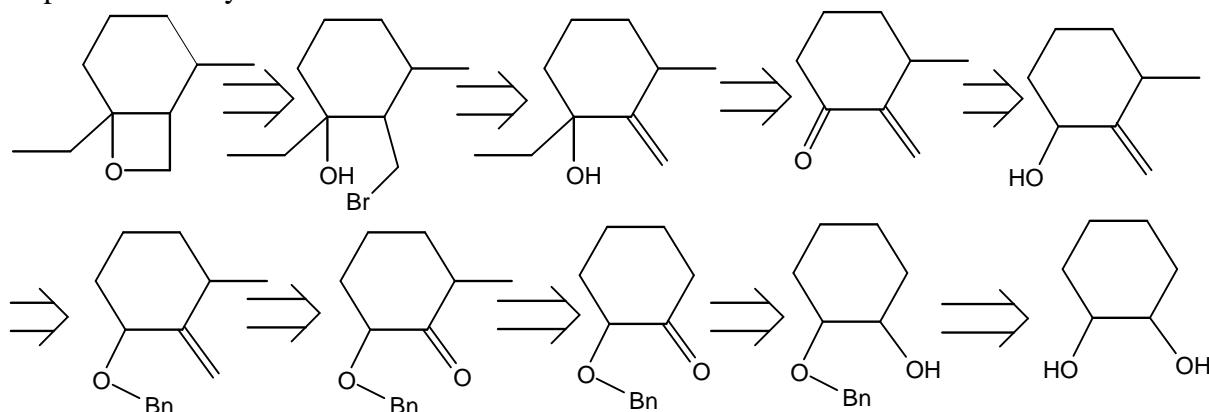
Méthode Luc Martel : Dans la suite, R-O -Bn désigne un alcool protégé par le groupe benzyle.

Protection :  $\text{R-OH} + \text{Ph-CH}_2\text{Br} \rightarrow \text{R-O-Bn} + \text{HBr}$

Déprotection :  $\text{R-O-Bn} + \text{H}_2 \rightarrow \text{R-OH} + \text{Ph-CH}_3$ , le catalyseur est du platine déposé sur graphite.

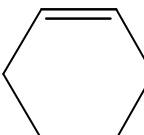
Effectivement, on utilise un composé organique non prévu par la liste, mais on peut toujours dire que l'on emprunte le bromure de benzyle à un labo voisin, puis que l'on lui rendra. L'usage valide cette procédure en exercice de rétrosynthèse. Sinon, on peut protéger le groupe hydroxyle par un ester par action avec le chlorure de thionyle (cf. infra). Mais la protection est moins efficace (Luc Martel).

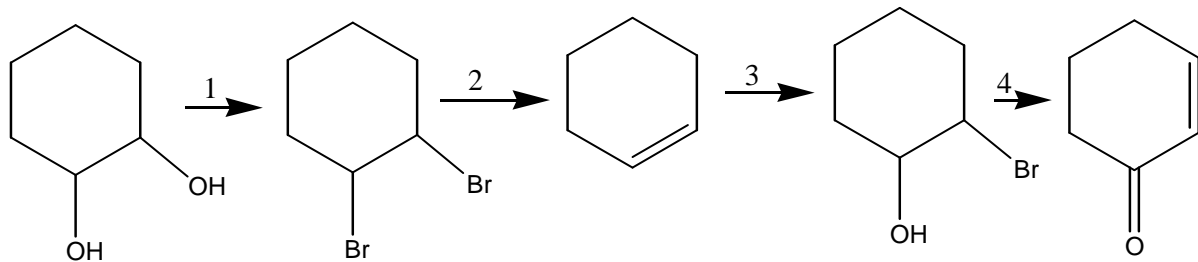
Le principe de la rétrosynthèse est le suivant :



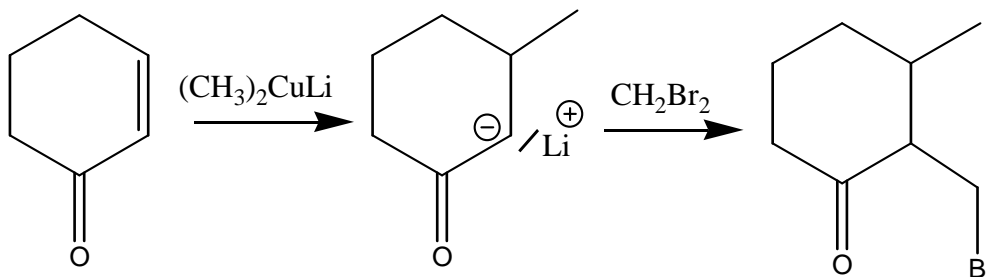
Dans l'ordre de la rétrosynthèse : réaction de Williamson intramoléculaire, addition de HBr par voie radicalaire, addition de  $\text{EtMgBr}$ , oxydation de la fonction alcool, déprotection de la fonction alcool, réaction de Wittig avec  $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$ , alkylation de cétone (LDA et Me-Br), oxydation du groupe alcool non protégé, protection de l'un des groupes alcool. La dernière étape de la rétro-synthèse, à savoir la protection d'un groupe hydroxy sur deux est effectivement délicate. Il faut introduire lentement un demi-équivalent du dérivé bromé dans une solution contenant le diol, en espérant que les gênes stériques favorisent la mono-protection.

Méthode suggérée par l'examineur :

Pierre a proposé l'intermédiaire :  choix approuvé par l'examineur qui lui a soumis la synthèse suivante :



L'étape 2 a gêné Pierre, logique, elle est HP et se déroule par chauffage en présence de zinc qui conduit à  $ZnBr_2$ .



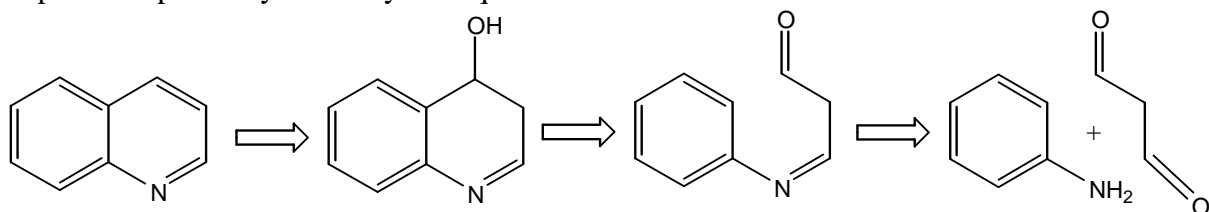
$CH_2Br_2$  peut être le produit à un atome de carbone signalé par Pierre.

Le cuprate lithié est obtenu à partir de  $CH_3Br$ .

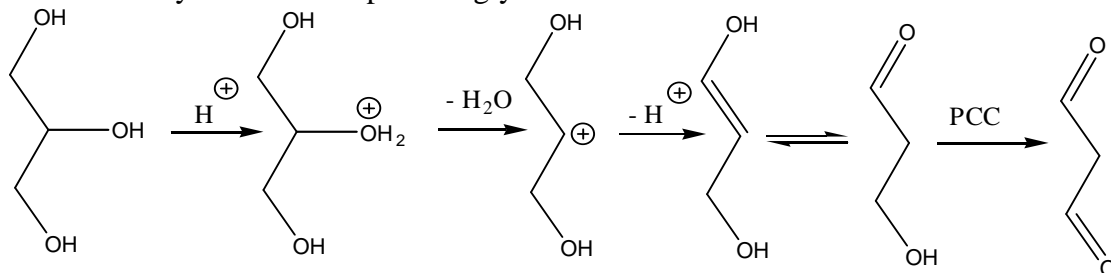
L'ozonation de l'éthylène suivie d'une hydrolyse réductrice conduit au méthanal que l'on réduit en méthanol qui conduit au bromométhane par action de  $PBr_3$ . L'addition de  $EtMgBr$  conduit à la molécule cible.

75)

On peut procéder par analyse rétrosynthétique :



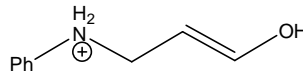
L'obtention du dialdéhyde est aisée à partir du glycérol :



Il existe une autre méthode en « one pot » ce qui fait son intérêt. Elle consiste à chauffer vers  $100\text{ }^\circ\text{C}$  un mélange d'aniline et de glycérol dans le nitrobenzène qui sert de solvant et d'oxydant à la dernière étape et en présence d'acide sulfurique. Cette méthode présente un léger inconvénient : la réaction peut s'emballer.

En milieu acide le glycérol se transforme en 1-hydroxypropanal comme vu plus haut, puis en acroléine ( $O=CH-CH=CH_2$ ) par une seconde déshydratation. On ne part pas directement d'acroléine car ce composé se polymérise facilement dans les conditions opératoires.

La première étape est une addition 1-4 de l'aniline sur l'acroléine en milieu acide.

Elle conduit à :  puis il y a prototropie.

L'oxydation peut être une déshydrogénation réalisée par chauffage sur un catalyseur métallique.

