

TD 04

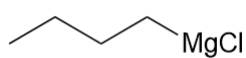
Les organomagnésiens

Application directe du cours

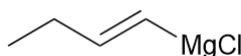
Exercice 1: Synthèse d'organomagnésiens

■□□□

Proposer un réactif pour synthétiser les organomagnésiens ci-dessous. Détailler les conditions de la synthèse.



(a)



(b)



(c)

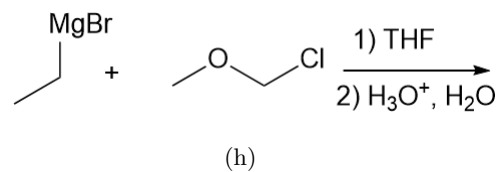
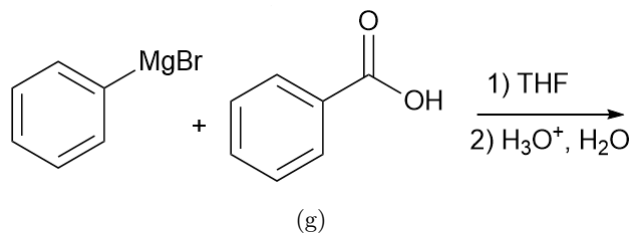
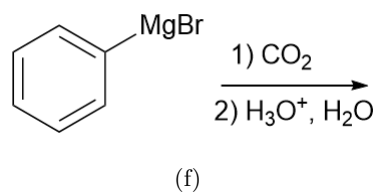
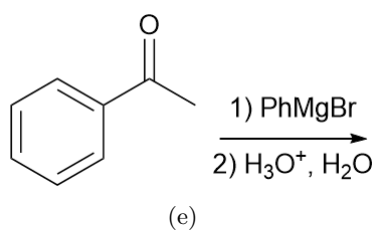
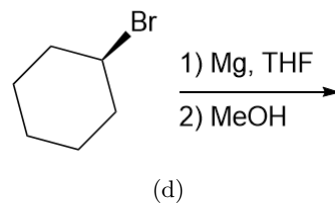
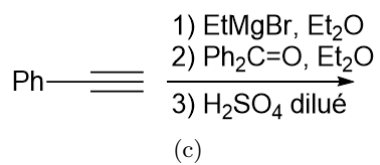
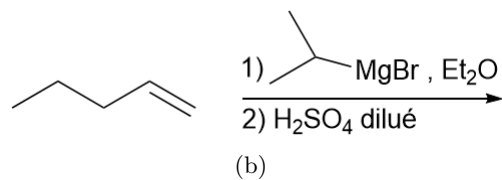
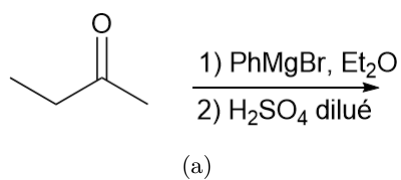
Pour toutes les synthèses, il faut se placer dans des conditions anhydres avec de la verrerie sèche. Il faut de plus contrôler l'atmosphère par un flux de gaz inerte (diazote ou argon par exemple) afin d'éviter la présence d'eau vapeur, de dioxygène ou de dioxyde de carbone.

- (a) On utilise du chlorobutane en présence de magnésium solide.
- (b) On utilise du 1-chlorobut-1-ène en présence de magnésium solide.
- (c) Pour un alcynylmagnésium, il faut faire une transmétallation. On utilise donc un magnésium déjà formé, par exemple le chlorure de phenylmagnésium que l'on met à réagir avec le but-1-yne.

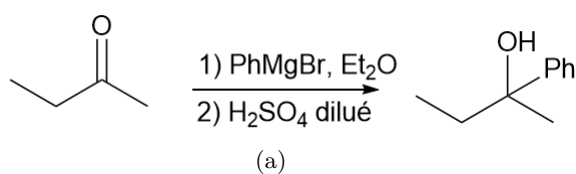
Exercice 2: Réactions des organomagnésiens

■□□□

Déterminer le produit de réactions suivantes et dessiner le mécanisme.

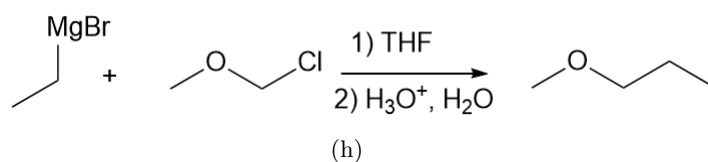
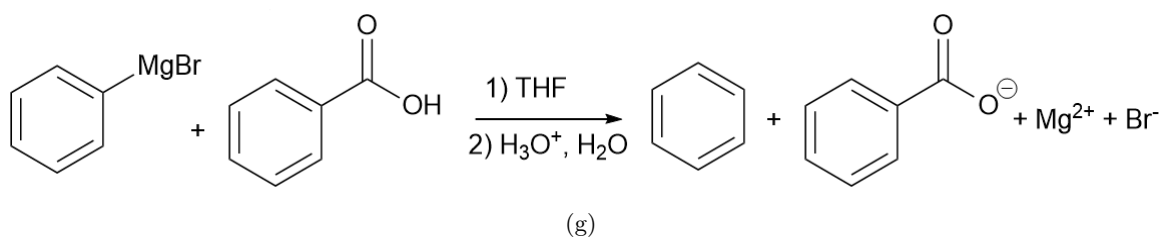
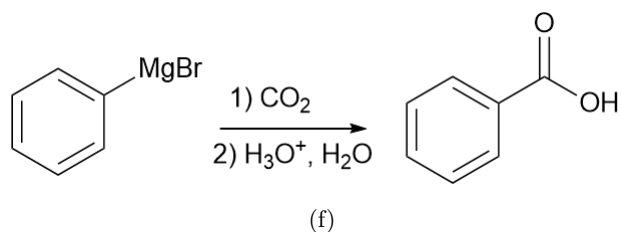
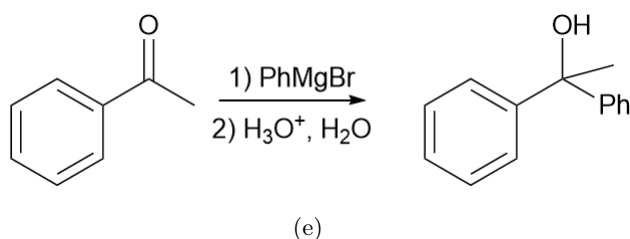
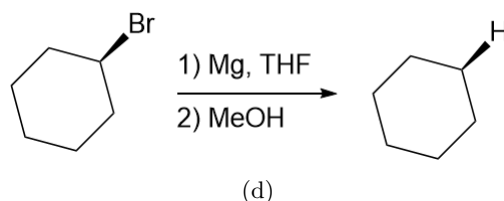
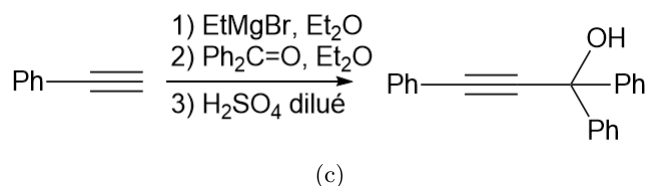


Les produits sont :



Rien ne se passe.

(b)



Exercice 3: Choix du solvant



On souhaite synthétiser du chlorure d'ethylmagn  sium à partir de chloroéthane et de magnésium. Parmi les solvants suivants, indiquer ceux qui sont adaptés ou non à cette synthèse.

- | | | |
|--------------------------|---|--|
| — Eau | — Ethanamine | — Ether de pétrole (alcane linéaire) |
| — Méthanol | — Ethoxyéthane (Ether diéthylique) | — Benzène |
| — Ethanol | — Acétonitrile (CH_3CN) | — Toluène (methylbenzène) |
| — Acétone (Propanone) | — Acide éthanoïque | — Chloroforme CHCl_3 |
| — Acétate d'éthyle | — Cyclohexane | — Dichlorométhane CH_2Cl_2 |
| — Tétrahydrofurane (THF) | | |

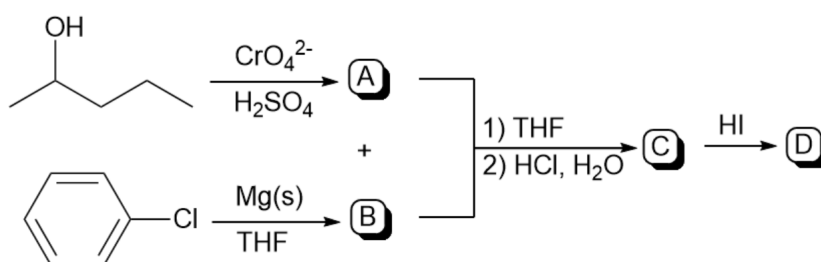
On commence par exclure tous les solvants protiques, c'est à dire : Eau, méthanol, éthanol, ethanamine et acide éthanoïque. On évite également les solvants qui sont sensibles aux organomagnésiens : Acétone, acétate d'éthyle, acétonitrile, chloroforme, dichlorométhane. Les solvants restants sont possibles et parmi ceux-ci, on favorisera les polaires, à savoir : Tétrahydrofurane, Ethoxyéthane. Les autres sont possibles mais peu favorables.

Pour réfléchir un peu plus

Exercice 4: Courte séquence réactionnelle



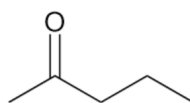
On étudie la séquence réactionnelle ci-dessous :



On précise que le composé A ne possède comme seul signal pertinent un pic à 1720 cm^{-1} sur son spectre IR.

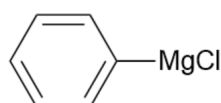
- 1) Proposer la structure de A à l'aide des informations données.

Au vu des informations données, A possède une double liaison $\text{C}=\text{O}$ (pic à 1720 cm^{-1}) et plus de liaison $\text{O}-\text{H}$ (absence de bande vers 3000 cm^{-1}). On propose donc :



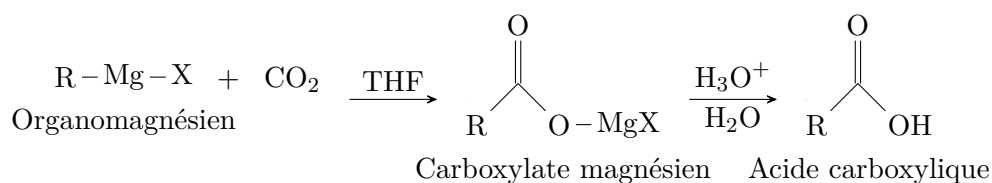
- 2) Donner la structure de B et préciser les précautions expérimentales à mettre en œuvre pour cette étape.

B a pour structure :

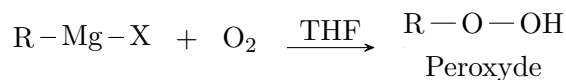


Les précautions sont les suivantes :

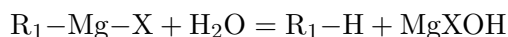
- Il faut se placer à l'abri du CO_2 pour éviter de faire réagir le dioxyde de carbone selon le bilan ci-dessous. On place alors quand c'est possible le montage sous atmosphère inerte (N_2).



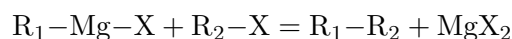
— Idem pour le dioxygène. On obtiendrait un peroxyde ou un alcool selon la température. On aurait la réaction :



— Verrerie sèche et anhydre pour éviter la réaction acido-basique avec de l'eau.



— Ajout goutte à goutte lent de l'halogénoalcane pour éviter le couplage de Würtz. En effet, cela permet à l'halogénoalcane d'être toujours en forte dilution. C'est également pour cela qu'on ne le verse jamais pur lors de l'addition.



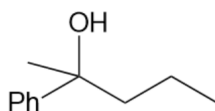
— Présence d'un bain eau-glace à portée de main en cas d'emballement de la réaction.

3) Justifier le choix du solvant dans la synthèse de B.

Le THF est un solvant polaire aprotique. Il est inerte en présence d'organomagnésien. De plus, l'oxygène peut stabiliser l'organomagnésien en formant un adduit de Lewis.

4) Donner la structure de C et le mécanisme de sa formation.

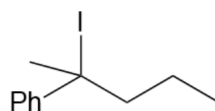
La structure de C est :



Il s'agit du mécanisme d'addition d'un organomagnésien sur une cétone tel que décrit dans le cours.

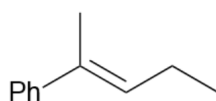
5) Déterminer la structure du produit majoritaire D en précisant le mécanisme de sa formation.

Il s'agit d'un milieu acide et on peut proposer une $\text{S}_{\text{N}}1$, en raison du carbocation particulièrement stabilisé, pour obtenir :



6) Dessiner le sous-produit majoritaire que l'on peut envisager dans cette dernière étape.

On peut également envisager une E_1 et obtenir :



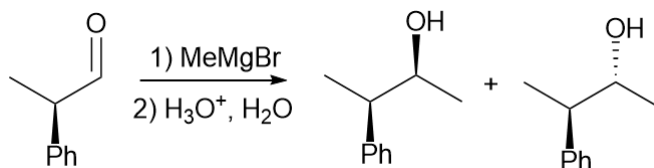
Exercice 5: Stéréoisomérisation



On effectue la réaction du méthylmagnésium sur le (R)-2-phenylpropanal dans les conditions usuelles (1 : THF, 2 : H_3O^+ , H_2O). Déterminer et nommer les produits obtenus, préciser la sélectivité de la réaction

et proposer une méthode de purification.

On peut schématiser la réaction :



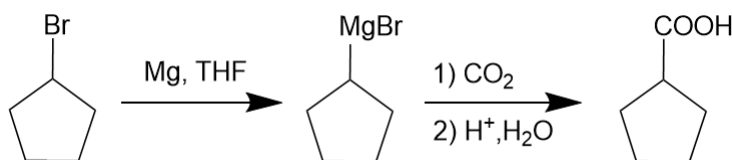
On obtient donc deux produits : le (2R,3R) 3-phénylbutan-2-ol et le (2S,3R) 3-phénylbutan-2-ol. Ces deux produits sont des diastéréoisomères et peuvent donc être séparés par des méthodes classiques (distillation, solubilité). La réaction est chimiosélective.

Exercice 6: Rétrosynthèse



Proposer une synthèse de l'acide cyclopentanoïque à partir du bromocyclopentane.

Il suffit de réaliser l'organomagnésien, par exemple le bromure de cyclopentylmagnésium. Ensuite on réalise l'addition sur du CO_2 suivie d'une hydrolyse acide.

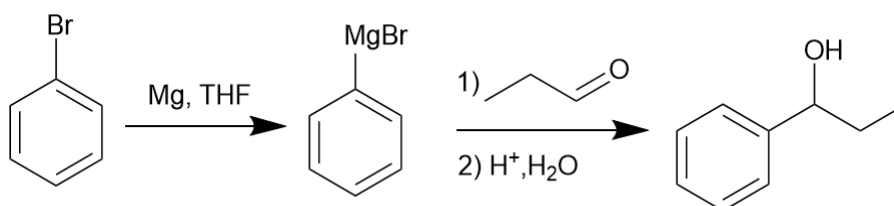


Exercice 7: Rétrosynthèse (bis)



Proposer une synthèse du 1-phénylpropan-1-ol à partir du bromobenzène et d'un composé organique à 3 atomes de carbones au plus.

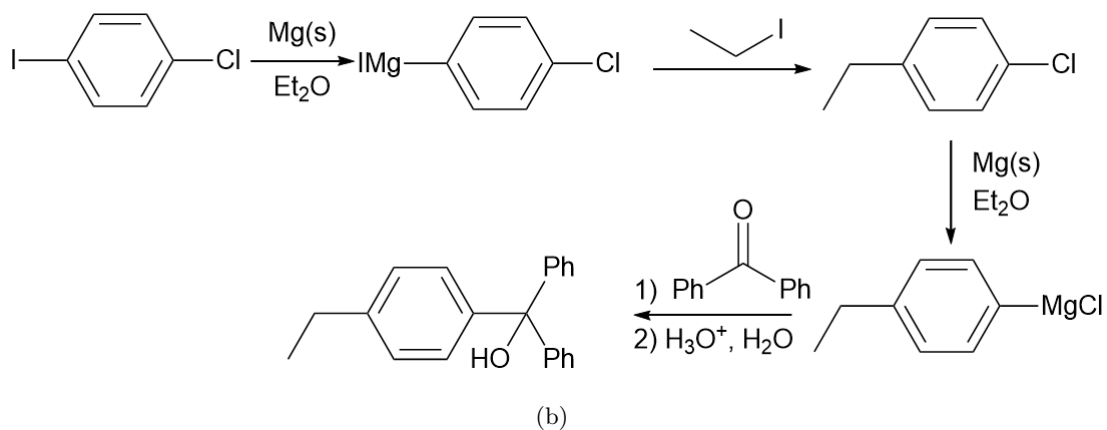
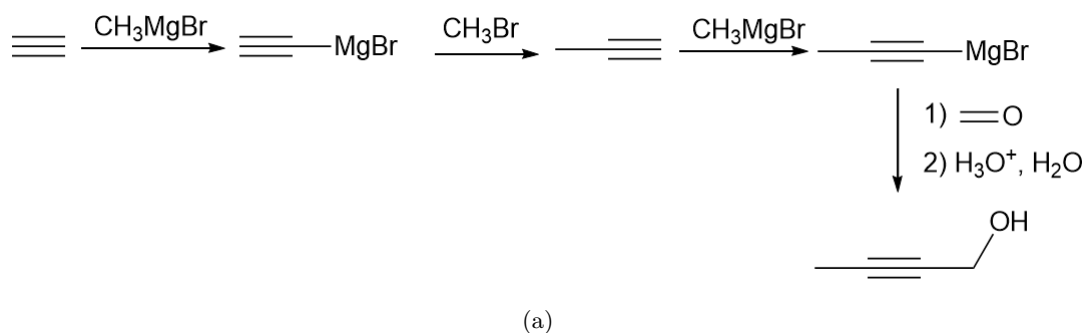
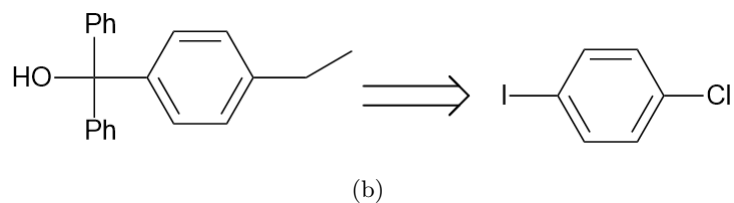
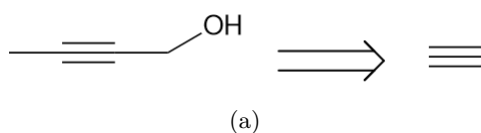
On réalise le bromure de phénylmagnésium en réalisant la synthèse magnésienne à partir du bromobenzène. On réalise ensuite une addition de ce dernier sur le propanal et on enchaîne avec une hydrolyse acide.



Exercice 8: Rétrosynthèse (encore)



Proposer une voie de synthèse des produits ci-dessous à l'aide de réactifs inorganiques et de petites molécules carbonnées.

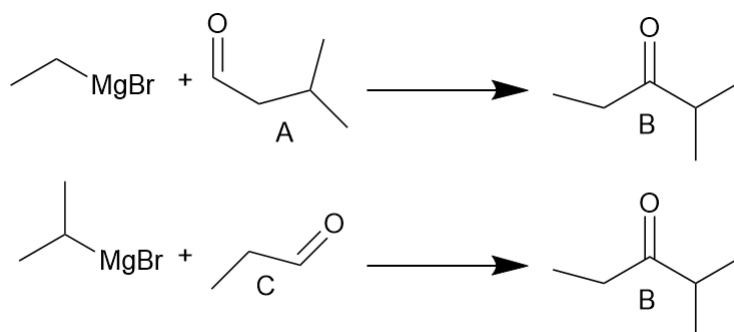


Exercice 9: Détermination de structure



La réaction du bromure d'éthylmagnésium avec le composé A suivie d'une hydrolyse acide donne le composé B, un alcool secondaire. On obtient le même composé en faisant réagir du chlorure d'isopropylmagnésium sur le composé C. Identifier et nommer les composés A, B et C en le justifiant.

On identifie :



Exercice 10: Détermination de structure (bis)

■ ■ □ □

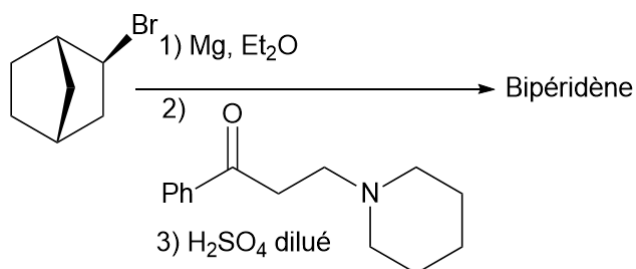
B est un organomagnésien et C un iodoalcane. La réaction de A sur B dans l'éthoxyéthane suivie d'une hydrolyse acide conduit au 3-méthylpentan-3-ol. Le magnésien issu de C réagit sur CO_2 pour conduire à l'acide pentanoïque après hydrolyse. La réaction de B sur C donne de l'hexane avec un rendement très faible. Identifier A, B et C.

C est l'iodobutane, B est l'iodure d'éthylmagnésium et A est la butanone.

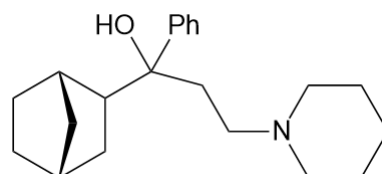
Exercice 11: Synthèse d'organomagnésiens

■ ■ □ □

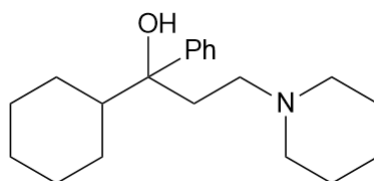
- 1) La bipéridène est utilisée contre la maladie de Parkinson. Elle peut être obtenue selon la synthèse ci-dessous. Déterminer la structure de la bipéridène et donner le mécanisme de la 2^{de} étape.



Le mécanisme est dans le cours. la bipéridène est :



- 2) Proposer une synthèse de la procyclidine en utilisant le même réactif lors de la 2^e étape.

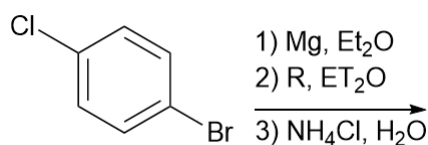


On réalise un organomagnésien à partir du bromocyclohexane. Puis on réalise l'addition de la cétone imposée sur l'organomagnésien.

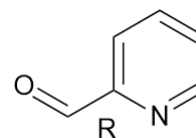
Exercice 12: Synthèse d'un antihistaminique



On étudie la séquence suivante :



(a) La synthèse



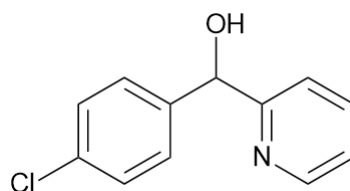
(b) Le réactif R

Pour préparer l'organomagnésien mixte, on introduit 4,7 g du dérivé halogéné ($M = 191,5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) avec 0,65 g de magnésium solide ($M = 24,3 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) dans 50 mL d'éther diéthylique anhydre. L'organomagnésien formé est titré selon le protocole suivant :

10 mL de toluène anhydre sont placés dans un erlenmeyer. 1 mL de la solution d'organomagnésien mixte y est versée avec une pipette jaugée sèche. Une pointe de spatule de N-phényl-2-aminonaphtalène (incolore) est introduit. La solution se colore immédiatement. On titre ensuite par une solution à $0,10 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de butan-2-ol. La décoloration de la solution est observée pour $V = 3,9 \text{ mL}$.

- 1) Déterminer la structure du produit formé.

On observe la formation d'un organomagnésien et l'addition nucléophile sur une cétone. On a donc finalement :



- 2) Préciser la sélectivité observée et l'expliquer.

Le magnésium peut s'insérer entre la liaison C-Br ou C-Cl. En effet, la liaison C-Br est davantage polarisable ce qui facilite l'insertion observée. Il s'agit de chimiosélectivité.

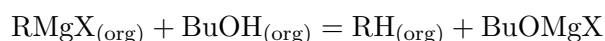
- 3) Donner le mécanisme d'addition de la 2e étape.

Il s'agit de l'addition d'un organomagnésien sur une cétone. Voir cours.

- 4) On étudie le titrage :

- a) Donner la réaction de titrage.

On note RMgX l'organomagnésien. On a alors :



- b) Préciser les précautions à prendre et les raisons associées.

Il s'agit de la réaction de l'organomagnésien. Il faut que les solvants soient anhydres et l'atmosphère contrôlée par exemple par un flux de diazote. On veut en effet éviter les réaction parasites avec l'eau, le dioxygène ou le dioxyde de carbone.

- c) Le N-phényl-2-aminonaphtalène a un pK_a de 23. Justifier son rôle lors du titrage.

Il s'agit d'une espèce acido-basique. Elle réagit tout d'abord avec l'organomagnésien pour donner un espèce colorée. Lors de l'équivalence, c'est-à-dire à la disparition de l'organomagnésien, on constate qu'elle se décolore car elle est reprotannée par le butan-2-ol. C'est donc un indicateur coloré.

5) Déterminer le rendement de la synthèse de l'organomagnésien mixte.

On sait qu'à l'équivalence :

$$n_A = n_B$$

Donc :

$$C_B = \frac{C_A V_A}{n_B} = \frac{3,9 \times 0,1}{1} = 0,39 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

On détermine le réactif limitant lors de la synthèse magnésienne. Il y a :

$$n_{\text{Mg}} = \frac{m_{\text{Mg}}}{M_{\text{Mg}}} = \frac{0,65}{24,3} = 26,7 \text{ mmol}$$

Et :

$$n_{\text{RX}} = \frac{m_{\text{RX}}}{M_{\text{RX}}} = \frac{4,7}{191,5} = 24,5 \text{ mmol}$$

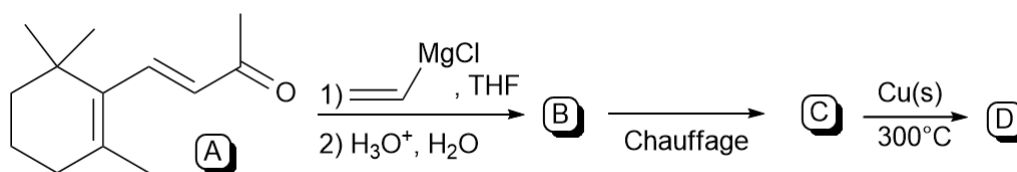
C'est donc le dérivé halogéné qui est en défaut (de peu) et l'on peut calculer le rendement :

$$\rho = \frac{n_{\text{RMgX}}}{n_{\text{RX}}} = \frac{C_B \times V_{\text{tot}}}{n_{\text{RX}}} = 0,795$$

Exercice 13: En route vers la vitamine A

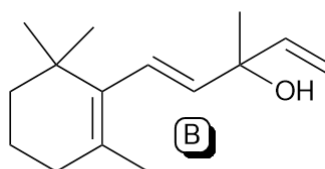


Dans le cadre de la synthèse de la vitamine A, on réalise la séquence réactionnelle suivante :



1) Donner la structure du composé B ainsi que le mécanisme de sa formation.

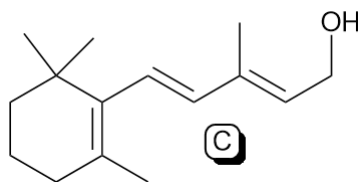
B a pour structure :



Le mécanisme est celui de l'addition d'un organomagnésien sur un aldéhyde, voir le cours.

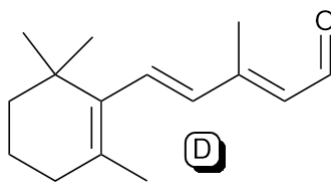
2) La transformation de B en C est une isomérisation qui permet la formation d'un alcool primaire au lieu de l'alcool tertiaire. Proposer une structure pour C et préciser la raison de cette isomérisation.

C a pour structure :



L'isomérisation permet d'augmenter la taille du système conjugué ce qui est toujours favorable.

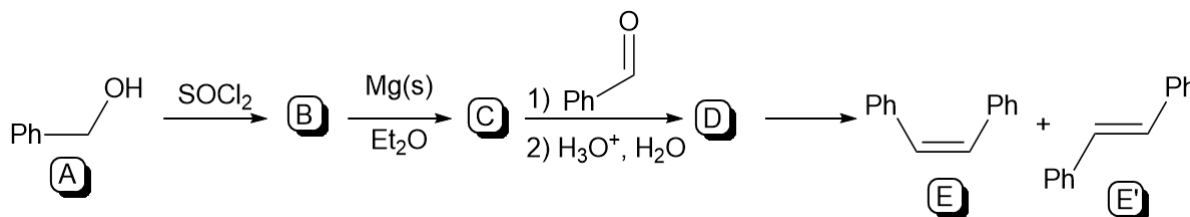
- 3) La transformation de C en D s'accompagne, sur le spectre IR, de la disparition de la bande à 3000 cm^{-1} et de l'apparition d'un pic fin et intense vers 1650 cm^{-1} . Donner la structure de D.



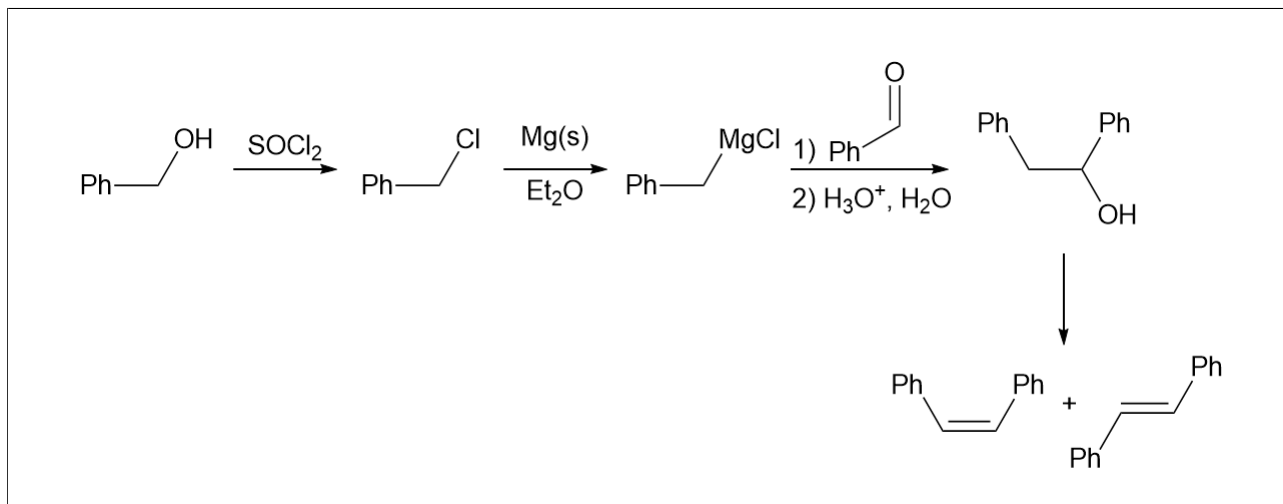
Exercice 14: Synthèse du stillbène



On étudie la séquence suivante :



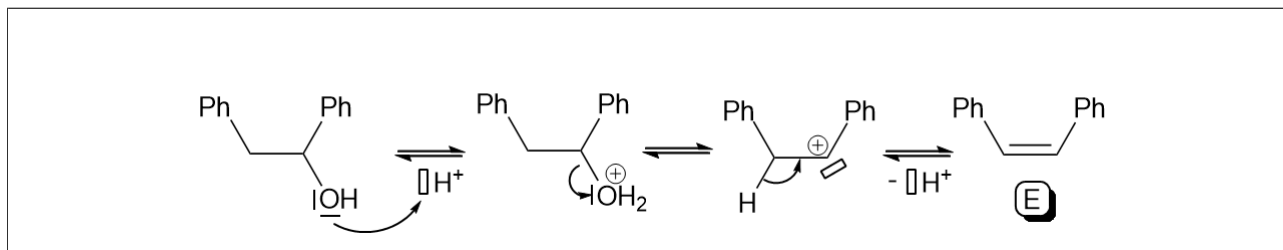
- 1) Identifier B, C et D. On précise que lors du passage de A à B, le spectre IR montre la disparition de la bande à 3000 cm^{-1} .



- 2) Proposer un mécanisme pour le passage de C à D.

Voir chap O4, addition d'un organomagnésien sur un aldéhyde.

- 3) Proposer un mécanisme pour le passage de D à E.



- 4) Préciser la relation d'isomérisie entre E et E'.

E et E' sont des diastéréoisomères.

Exercice 15: Méthode de Zérevitinov ■■■□

De l'iodure de méthylmagnésium en excès réagit sur 177,6 mg d'un composé B de formule brute $C_4H_{10}O_3$ en donnant 84,1 mL de méthane (à 25°C sous une pression de 0,986 bar).

- 1) Déterminer le nombre d'insaturations présentes dans B.

On applique la formule :

$$n = \frac{2n^{IV} + n^{III} - n^I + 2}{2} = \frac{4 \times 2 + 2 - 10}{2} = 0$$

Il n'y a aucune insaturation et aucun cycle.

- 2) Identifier la réaction entre l'iodure de méthylmagnésium et B. On prendra soin d'étudier la stoechiométrique de la réaction à l'aide des quantités fournies dans l'énoncé.

La quantité de B qui réagit est :

$$n_B = \frac{m_B}{M_B} = \frac{177,6 \times 10^{-3}}{4 \times 12 + 3 \times 16 + 10} = 1,7 \text{ mmol}$$

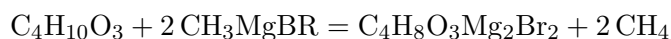
La quantité de méthane produite est :

$$n_{CH_4} = \frac{PV}{RT} = 3,3 \text{ mmol}$$

On observe donc :

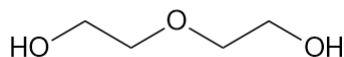
$$\frac{n_B}{1} = \frac{n_{CH_4}}{2}$$

Il s'agit d'une réaction acido-basique du type :



- 3) A partir de ces informations et sachant que B est symétrique, identifier la structure de B.

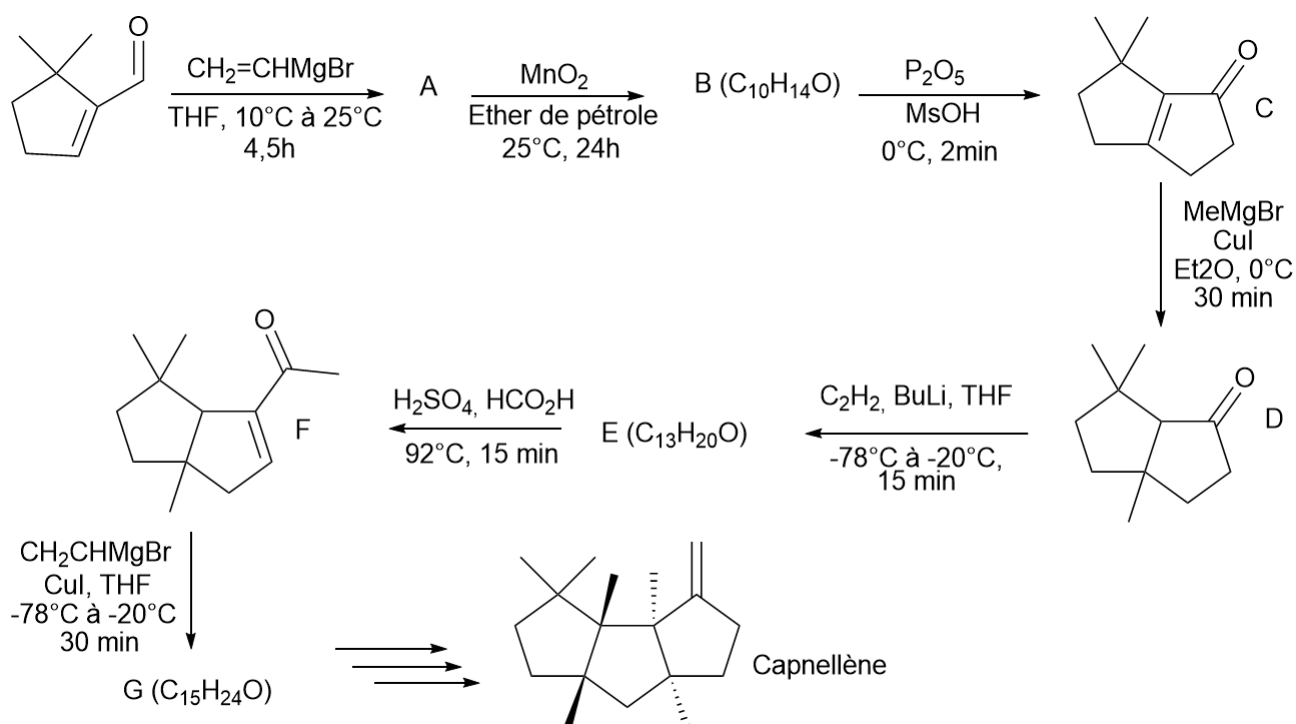
On déduit de la question précédente que B possède deux alcools. Puisqu'il n'y a pas d'insaturation, il possède également un étheroxyde. On peut donc proposer, pour respecter la symétrie :



Exercice 16: Synthèse du Capnellène

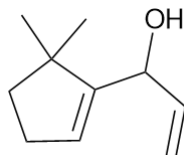


On considère la synthèse du capnellène, décrite ci-dessous :



- 1) Identifier le produit A. Proposer un mécanisme pour son obtention. On précise qu'une hydrolyse acide a été réalisée suite aux conditions indiquées.

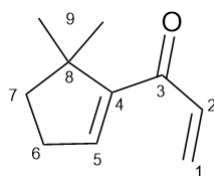
Il s'agit de l'addition nucléophile d'un organomagnésien sur un aldéhyde. Le mécanisme est dans le cours. On obtient le produit suivant :



- 2) Identifier B à partir des données spectroscopiques suivantes :

- Spectre IR : bandes à 1650, 1715 cm^{-1} , aucune bande au dessus de 3000 cm^{-1} .
- Spectre RMN : 1,16 ppm (s, 6H) ; 1,77 ppm (t, 2H), 2,49 ppm (dt, 2H) ; 6,20 ppm (m, 2H), 6,46 ppm (dd, 1H) ; 6,62 ppm (t, 1H)

A partir des données IR, on voit que la bande à 1715 cm^{-1} indique une liaison C=O. Les bandes à 1650 cm^{-1} sont sans doute des C=C. On propose la numérotation suivante pour B :



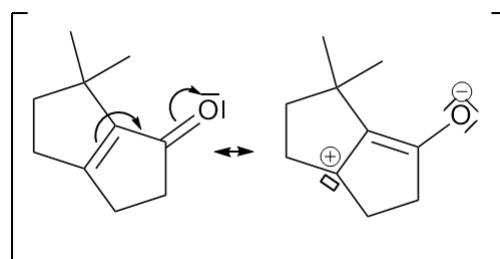
On peut alors identifier selon le tableau suivant :

δ (ppm)	Intégration	Couplage	Attribution & justification
1,16	6	Singulet	H ₉ car seul groupe de 6 H équivalents.
1,77	2	Triplet	H ₇ car intègre pour 2 H et possède 2 voisins équivalents
2,49	2	Doublet détriplé	H ₆ car intègre pour 2 H et possède 2 voisins équivalents + 1 voisin d'après le couplage
6,20	2	Multiplet	H ₁ car c'est le dernier groupe de 2 H. Multiplet néanmoins difficile à expliquer...
6,46	1	Doublet dédoublé	H ₂ car c'est le dernier qui reste. Le doublet dédoublé semble également difficile à expliquer...
6,62	1	Triplet	H ₅ car couple avec les 2 H de H ₆ pour avoir un triplet.

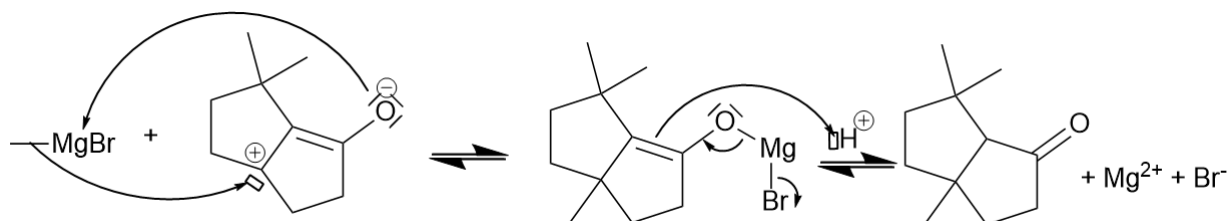
NB : les couplages non expliqués sont liés au fait que les 2 1 ne sont pas équivalents. Tout s'explique alors même si ce n'était pas attendu (on le voit assez peu).

- 3) Montrer que C possède deux sites électrophiles. En déduire un mécanisme pour l'obtention de D. Quelle est le type de sélectivité observée ?

On peut déjà dire que le carbone du carbonyle est électrophile du fait de l'effet inductif attracteur de l'oxygène. De plus, on peut dessiner les formes mésomères suivantes afin de montrer le 2^e site nucléophile :



Il s'agit d'une régiosélectivité (si l'on considère l' α énone comme une fonction unique). Sinon c'est de la chimiosélectivité (alcène vs cétone). Le mécanisme est le suivant :

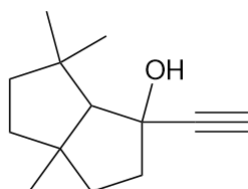


- 4) Donner la structure de l'acétylène C₂H₂ ainsi que son produit de réaction avec le butyllithium.

L'étylène a pour structure HC≡CH. On sait que c'est une fonction déprotonable donc on peut obtenir la base éthylénure de lithium HC≡CLi.

- 5) Identifier la réactivité de l'intermédiaire ainsi observé. En déduire la structure de E.

L'intermédiaire obtenu est alors un très bon nucléophile. On observe une addition nucléophile sur la cétone par analogie avec les organomagnésiens. On obtient :



- 6) Discuter des sites électrophiles de F. En déduire la structure de G par analogie avec l'étape similaire précédente.

On peut à nouveau faire des formes mésomères comme précédemment qui montrent que l'alcène est conjugué avec la cétone et on observe alors un second site électrophile. Si on conserve la sélectivité précédente observée, c'est la double liaison C=C qui est affectée. On obtient alors :

