

Chimie Organique

Jean-François Olivieri (jfolivie@clipper.ens.fr)

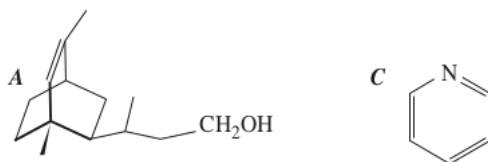
2019-06-12

Question de cours :

Activation de la fonction alcool.

Exercice 1.A : Formation d'éther-oxyde dans la synthèse de l'oestrone

- 1 Le chlorotriphénylméthane $(C_6H_5)_3CCl$ est opposé à **A** dans la pyridine, on obtient ainsi **B** $C_{33}H_{38}O$.



- a Proposer un mécanisme réactionnel permettant d'expliquer la formation de **B**.
b Quel est le rôle de la pyridine **C**?
- 2 Le composé **B** est soumis à diverses réactions dont une oxydation. Le produit formé subit par hydrolyse la transformation opposée à celle de la question 1). Quel a été le rôle de cette réaction ?

Exercice 2.A : Synthèse des organozinciques

Un organozincique est une espèce présentant une liaison $C-Zn$. Il s'agit d'une molécule organo-métallique dont la réactivité possède des points communs avec celles des organomagnésiens. À l'heure actuelle, il y a deux grandes méthodes chimiques pour préparer les organozinciques $R-ZnX$. La plus directe, analogue à la réaction des organomagnésiens dite de Grignard met en jeu la réaction d'un halogène organique RX avec du zinc solide (de type « zinc activé »), appelé réaction (1).

- 1 Par analogie avec la synthèse d'un organomagnésien, donner l'équation de la réaction 1 de formation de l'organozincique. Préciser les conditions expérimentales requises lors de la synthèse d'un organomagnésien. L'un des solvants utilisés est le tétrahydrofurane (THF). Justifier ce choix dans le cadre de la synthèse des organomagnésiens.
2 Préciser la polarité des atomes de carbone et de zinc et justifier la plus faible réactivité des organozinciques comparées à celles des organomagnésiens.

Utilisation des organozinciques : réaction de Reformatsky Le but de cette manipulation est de former le 3-hydroxy-3-phénylpropanoate d'éthyle ($M = 194 \text{ g mol}^{-1}$) à partir de benzaldéhyde ($M = 106 \text{ g mol}^{-1}$), de bromoacétate d'éthyle ($M = 167 \text{ g mol}^{-1}$) et de zinc ($M = 65.4 \text{ g mol}^{-1}$).

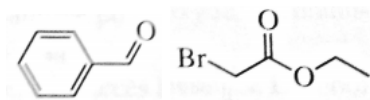


FIGURE 1 – Benzaldéhyde est bromoacétate d'éthyle

Mode opératoire Dans un ballon tricol de 250 mL, muni d'un système d'agitation de de chauffage, d'un réfrigérant à boules surmonté d'une garde de chlorure de calcium anhydre, d'une ampoule de coulée isobare contenant 16.7 g de bromoacétate d'éthyle et de 13.1 g de benzaldéhyde dans 16 mL de toluène et de 5.0 mL d'éther diéthylique, sont introduits 8.08 g de zinc. Le contenu de l'ampoule est additionné au milieu réactionnel en maintenant un léger reflux. Le ballon est ensuite refroidi dans un bain de glace puis 50 mL d'acide sulfurique à 10 % sont ajoutées au mélange sous agitation. Le mélange réactionnel est ensuite transféré dans une ampoule à décanter et 20 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium sont ajoutées. La phase aqueuse est éliminée. La phase organique est lavée successivement avec 2 fois 30 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec 2 fois 30 mL d'eau. La phase organique est ensuite séchée avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif. La masse du produit recueilli est 6.64 g.

Les organozinciques réagissent de la même manière que les organomagnésiens main l'organozincique réagit préférentiellement avec le groupe carbonyle de l'aldéhyde et non pas avec le groupe ester.

- 3 Par analogie avec la réaction d'un organomagnésien sur un aldéhyde, proposer un mécanisme justifiant la formation de 3-hydroxy-3-phénylpropanoate d'éthyle. Le produit obtenu présente-t-il un centre stéréogène ? La réaction est-elle stéréosélective ? Justifier.
- 4 Représenter un schéma annoté du montage qui a permis la réaction.
- 5 Expliquer le rôle des différents lavages dans l'ampoule à décanter : chlorure de sodium, hydrogénocarbonate de sodium et eau.
- 6 Expliquer comment procéder au séchage d'une phase organique. Quel intérêt présente l'utilisation d'un évaporateur rotatif sur une distillation simple ?
- 7 Calculer le rendement de la synthèse de la synthèse en explicitant le raisonnement. Le produit obtenu est analysé par des méthodes spectroscopiques. Le spectre RMN du proton présente les signaux :

- un triplet intégrant pour 3H à $\delta = 1.27$ ppm ;
- un doublet intégrant pour 2H à $\delta = 2.88$ ppm ;
- un singulet intégrant pour 1H à $\delta = 3.50$ ppm ;
- un quadruplet intégrant pour 2H à $\delta = 4.19$ ppm ;
- un triplet intégrant pour 1H à $\delta = 4.99$ ppm ;
- un multiple intégrant pour 5H à $\delta \approx 7.2 - 7.4$ ppm.

Le spectre IR donne entre autres les pics d'absorption suivants : une large bande et intense vers 3445 cm^{-1} , une bande fine et intense à 2982 cm^{-1} , une bande fine et intense à 1715 cm^{-1} , des bandes fines et peu intenses entre 1603 cm^{-1} et 1495 cm^{-1} .

- 8 Interpréter toutes les données spectroscopiques fournies en attribuant les différents signaux. Le réactif étudié précédemment intervient dans la synthèse de l'hinésol (molécule terpénique ayant des propriétés antispasmodiques), dont on propose ci-après le début de la synthèse :

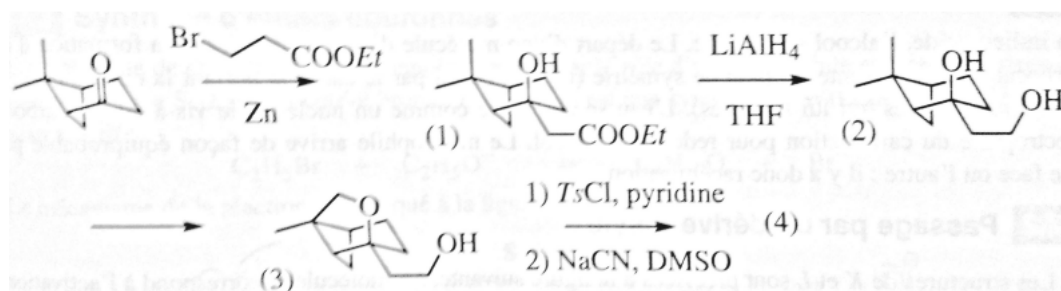


FIGURE 2 – Synthèse de l'hinésol

- 9 Proposer une explication au résultat stéréochimique de l'étape de formation de **1**.
 10 Préciser la structure du composé **4** en expliquant les réactions observées.
Données : — Électronégativités (Pauling) : 2.6 (C), 1.3 (Mg), 1.7 (Zn)
 — Spectroscopies

liaison	C–H	O–H	C=O, ester	C=C, alcène	C=C, aromatique
$\sigma \text{ cm}^{-1}$	2850 - 2960	3200 - 3600	1715 - 1750	1620 - 1680	1450 - 1600

TABLE 1 – Données I.R.

H	M–OH	M–O–CO–R	M–CO–OR	M–C–O–CO–R	M–C–CO–OR	Ar–H	R–OH
$\delta \text{ ppm}$	3.2 - 3.6	3.6 - 5.0	1.8 - 2.6	1.2 - 1.8	1.1 - 1.9	7.0 - 9.0	0.5 - 5.5

TABLE 2 – Données RMN

Chimie Organique

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

2019-06-12

Question de cours :

Activation des carbonyles et oxydation des fonctions alcools.

Exercice 1.B : Mécanisme de réaction du chlorure de thionyle

- 1 De quels acides dérivent le chlorure de thionyle et le trichlorure de phosphore ? Donner un schéma de Lewis du chlorure de thionyle.
- 2 La première étape de la réaction du chlorure de thionyle sur un alcool est une réaction acide-base de Lewis semblable à la première étape de la réaction d'un hydracide halogéné $H - X$. Le chlorure de thionyle est accepteur de doublet par ouverture de sa double liaison : l'un des doublets de la liaison $S=O$ passe sur l'atome d'oxygène.
La double liaison se reforme du fait du départ nucléofuge de l'un des atomes de chlore pour donner un chlorosulfite d'alkyle $ROSOC\ell$. Traduire cette transformation par des schémas réactionnels montrant les mouvements de doublets électroniques et préciser la structure de Lewis du chlorosulfite d'alkyle.
- 3 Lorsque la réaction est conduite dans la pyridine comme solvant, l'alcool est transformé par action du chlorure de thionyle en chlorosulfite d'alkyle, puis en halogénoalcane avec inversion de configuration relative. Quel est alors le rôle de la pyridine ?
La pyridine a pour structure :



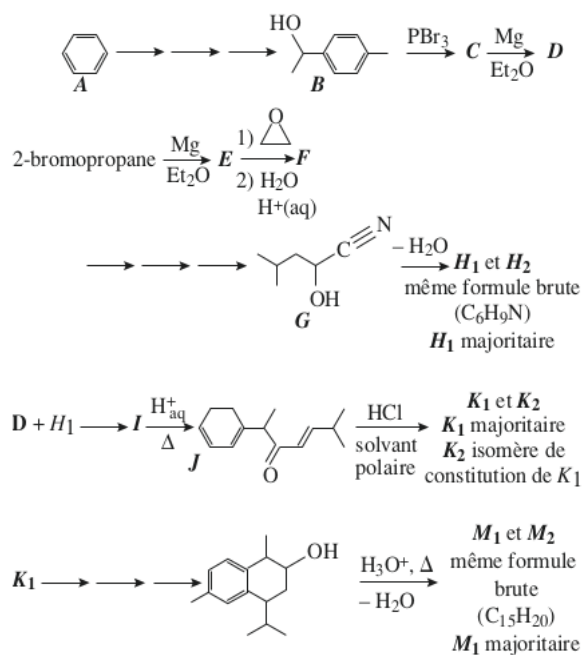
En prenant pour alcool le (R)-octan-2-ol, interpréter le résultat expérimental et déterminer la configuration de l'halogénoalcane formé.

- 4 Lorsque la réaction est conduite dans l'éthoxyéthane comme solvant, l'ion chlorure expulsé dans la première étape se combine au proton de l'hydracide HCl et, très peu soluble dans le milieu, s'élimine sous forme gazeuse. Proposer alors, sur l'exemple du (R)-octan-2-ol, une interprétation mécanistique de la formation du dérivé halogéné à partir du chlorosulfite d'alkyle sachant qu'il y a rétention de configuration.

Exercice 2.B : Synthèse partielle du calacorène

Synthèse d'un sesquiterpène (molécule en C_{15} ayant trois fois le motif isoprénique). Le calacorène est présent dans le clou de girofle notamment. Seules sont décrites les étapes faisant intervenir les réactions au programme de première année. Les autres sont symbolisées par : $\longrightarrow \longrightarrow \longrightarrow$. Prendre soin d'écrire toutes les flèches représentant les déplacements des doublets d'électrons.

- 1 Écrire la formule topologique des composés **C**, **D**, **E**, **F**, **H1**, **H2**, **I**, **K1**, **K2**, **M1** et **M2**.



- Décrire le mécanisme de la réaction de **E** à **F**. Quelle réaction parasite pourrait se dérouler si l'hydrolyse était menée en milieu acide trop concentré ? Quelle précaution expérimentale permettrait d'éviter celle-ci ?
- Préciser les conditions opératoires requises pour déshydrater **G**. Décrire le mécanisme de la réaction de **G** à **H₁**. Justifier que **H₁** est majoritaire devant **H₂**.
- Combien **J** possède-t-il de stéréoisomères ? Les désigner à l'aide de la nomenclature adaptée (R, S, Z, E) en indiquant la relation de stéréoisomérisie qui existe entre eux (il n'est pas demandé de représenter les stéréoisomères ni de les nommer).
- Décrire le mécanisme de la réaction de **J** à **K₁**. Justifier que **K₁** est majoritaire devant **K₂**.
- Justifier que **M₁** est majoritaire devant **M₂**.

Chimie Organique

Jean-François Olivieri (jfolivie@clipper.ens.fr)

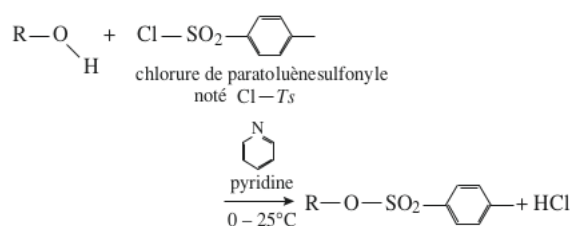
2019-06-12

Question de cours :

Protection en chimie organique.

Exercice 1.C : Passage d'un alcool à un dérivé halogéné ou cyané par l'intermédiaire d'un tosylate

- 1 L'action du chlorure de paratoluènesulfonyl (ou chlorure de tosyly, symbolisé $\text{Ts}-\text{Cl}$) sur un alcool $\text{R}-\text{OH}$ conduit à un dérivé appelé paratoluènesulfonate d'alkyle (ou tosylate) selon l'équation :



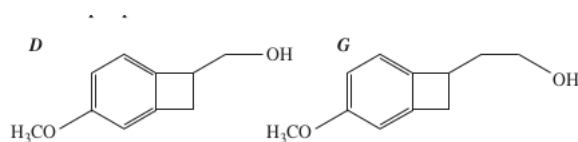
La réaction est analogue à celle d'un chlorure d'acyle sur un alcool, elle-même semblable à celle d'un anhydride d'acide sur un alcool, et forme un ester. La réaction est réalisée dans la pyridine. Cette réaction ne perturbe pas la liaison $\text{C}-\text{O}$, elle ne provoque pas de réarrangements.

- a Proposer un rôle (ou des rôles) pour la pyridine.
b Préciser la structure de Lewis du groupe $-\text{SO}_2\text{Cl}$.
- 2 **Passage du tosylate au dérivé halogéné** Dans l'une des étapes de synthèse du patchoulol,



le composé **A** est soumis à l'action du chlorure de tosyly (chlorure de paratoluènesulfonyl), noté TsCl , dans la pyridine et donne **B**. Celui-ci est ensuite mélangé à une solution concentrée d'iodure de sodium dans la propanone, ce qui permet d'isoler **C** ($\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{IO}$).

- a Préciser les formules de **B** et de **C**.
b Justifier que le groupe tosylate $\text{Ts}-\text{O}^-$ est un bon nucléofuge.
c Préciser la nature du mécanisme qui conduit de **B** à **C**.
d Pour quelle raison passe-t-on par l'intermédiaire du tosylate **B** ?
- 3 **Étapes dans la synthèse de l'oestrone**
Le composé **D** est traité par le chlorure de l'acide paratoluènesulfonyl pour donner **E** ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$). **E**, traité par le cyanure de sodium, conduit à **F**. Par une suite de réactions, **F** conduit à **G**. **G**, soumis à l'action de l'acide paratoluènesulfonyl, donne **H**. L'action de l'iodure de sodium dans la propanone sur **H** conduit à **I**.
- a Déterminer les structures de **E**, **F**, **H** et **I**.
b Préciser les mécanismes des transformations de **E** à **F** et de **H** à **I**.



Exercice 2C : Synthèse de l'hydroxycétal

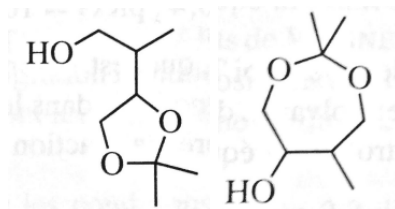


FIGURE 3 – Composé B à droite et composé C à gauche

- 1 Rappeler l'équation-bilan de la réaction entre la propanone et le méthanol en excès. Proposer un mécanisme pour cette réaction en milieu acide.
- 2 Donner la formule du composé cyclique obtenu par réaction entre la propanone et le (2)-but-2-ène-1,4-diol en milieu acide. Le produit obtenu est noté **A**. Cette réaction est-elle possible à partir du (E)-but-2-ène-1,4-diol ?

Le composé **A** est transformé en **B** par une sythèse non décrite. En milieu acide, le composé **B** subit une évolution en son isomère **C**.

- 3 Proposer un mécanisme pour cette réaction (passant par l'ouverture du cétal **B**)
- 4 Quel produit (contenant un cycle à six atomes) aurait-on aussi pu obtenir *a priori* lors de cette transformation ?

Le spectre RMN¹H du composé **C** fait apparaître, entre autres :

- un doublet d'intégration 3H de déplacement chimique $\delta = 0.96$ ppm (noté a) ;
 - un singulet d'intégration 6H de déplacement chimique $\delta = 1.36$ ppm (noté b) ;
 - un multiplet mal résolu d'intégration 1 H de déplacement chimique $\delta = 1.85$ ppm (noté c)
 - un multiplet mal résolu 1H de déplacement chimique $\delta = 4.12$ ppm (noté d) :
- 5 Identifier les protons correspondants à ces quatres signaux dans la molécule **C**. Nous rappelons les déplacements chimiques caractéristiques : **H3C** – C (1 ppm environ) et **H3C** – O (4 ppm environ).