

TD 8 — Organomagnésiens, addition nucléophile

1 Entraînement — Application du cours

1.1 Action sur le dioxyde de carbone

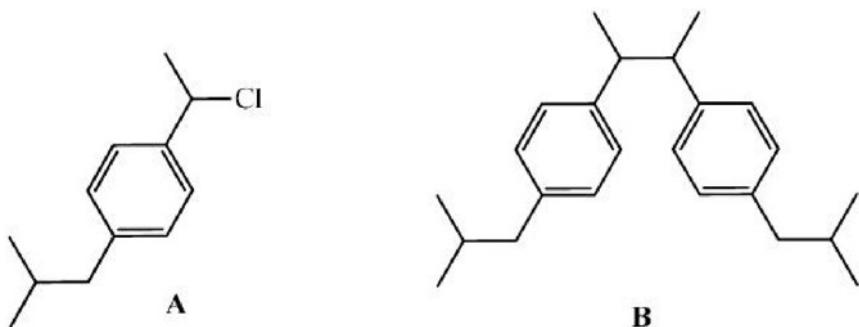
On fait réagir le 1-bromo-3-éthyl-1-méthylcyclohexane sur du magnésium. Le composé obtenu est mis en présence de carboglace pilée (CO_2 solide). Après hydrolyse acide, on obtient le composé A.

Donner la structure de A ainsi que le mécanisme de sa formation.

1.2 Synthèse de l'ibuprofène

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien que l'on retrouve dans plusieurs médicaments prescrits en cas de fièvre ou de douleurs : Advil, Nurofen, Algifen... *Le Journal of Chemical Education* propose une séquence de travaux pratiques pour la synthèse de l'ibuprofène.

On donne ici un protocole pour les dernières étapes de la synthèse, à partir du 1-(1-chloroéthyl)-4-isobutylbenzène A.



- Dans un ballon de 50 mL, introduire 0.25 mL de 1-(1-chloroéthyl)-4-isobutylbenzène A, 10 mL de THF et 0.50 g de magnésium en copeaux.
- Ajouter quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane.
- Après apparition d'un trouble brun, laisser réagir à reflux du solvant pendant 30 min. Laisser refroidir à température ambiante.
- Faire barboter un excès de CO_2 gazeux dans le mélange réactionnel.

- Introduire le mélange réactionnel et 5 mL d'éther dans une ampoule à décanter. Ajouter 8 mL d'acide chlorhydrique ($\text{H}_3\text{O}^+ + \text{Cl}^-$) à 10 % en masse, agiter puis laisser décanter. Extraire la phase aqueuse avec deux fois 5 mL d'éther.
- Rassembler les phases organiques et réaliser une extraction avec deux fois 4 mL de soude ($\text{Na}^+ + \text{HO}^-$) à 5 % en masse.
- Acidifier la solution par 5 mL d'acide chlorhydrique à 10 %. Réaliser une extraction par deux fois 5 mL d'éther. Sécher la phase organique et évaporer le solvant.

On obtient un solide blanc. L'analyse spectroscopique permet de valider la pureté de l'ibuprofène obtenu.

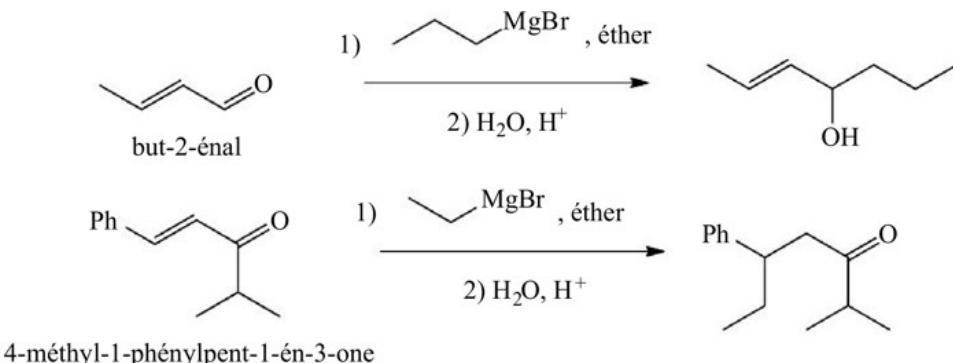
1. Écrire les équations des réactions mises en jeu dans la synthèse de l'ibuprofène, et représenter la structure de l'ibuprofène.
2. Lors de cette synthèse, on obtient aussi le composé **B**. Proposer une explication à sa formation.
3. Analyser les différentes étapes de traitement du brut réactionnel, en indiquant dans quelle phase se trouve l'ibuprofène à chaque étape. Parmi ces étapes, le lavage de la phase organique à la soude permet notamment de séparer l'ibuprofène et le composé **B** : justifier.
4. Un groupe d'étudiants a obtenu 85 mg d'ibuprofène. Calculer le rendement de la synthèse à partir du 1-(1-chloroéthyl)-4-isobutylbenzène.

Données. Masse volumique du 1-(1-chloroéthyl)-4-isobutylbenzène : $\rho = 0.98 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$; masses molaires atomiques : $M(\text{C}) = 12.0 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M(\text{O}) = 16.0 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M(\text{H}) = 1.0 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M(\text{Mg}) = 24.3 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M(\text{Cl}) = 35.5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

2 Exercices intermédiaires

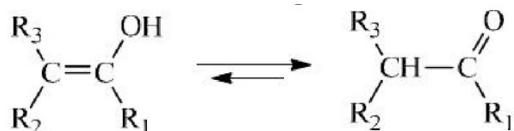
2.1 Addition 1,2 ou 1,4 d'un organomagnésien

On souhaite analyser la régiosélectivité de l'addition nucléophile d'un organomagnésien sur un composé carbonylé α, β -insaturé.



- Sur l'exemple du but-2-énal, mettre en évidence les deux atomes de carbone électrophiles d'un composé carbonylé α, β -insaturé.
- Le but-2-énal, soumis à l'action du bromure de propylmagnésium, conduit uniquement au hept-2-én-4-ol après une hydrolyse acide. Écrire le mécanisme de la réaction.
- La 4-méthyl-1-phénylpent-1-én-3-one, soumise à l'action du bromure d'éthylmagnésium, conduit uniquement à la 2-méthyl-5-phénylheptan-3-one après une hydrolyse acide. Proposer un mécanisme pour sa formation.

On indique qu'en milieu acide, un énol est en équilibre avec une cétone selon :

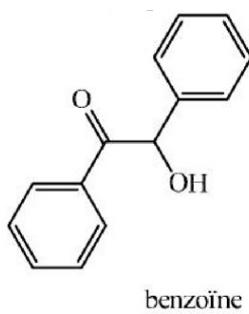


On ne demande pas d'écrire le mécanisme correspondant à cet équilibre.

- Proposer une explication à la régiosélectivité observée dans le cas de la 4-méthyl-1-phénylpent-1-én-3-one.

2.2 Stéréosélectivité d'une addition

On s'intéresse à la stéréosélectivité de la réaction entre l'iodure de méthylmagnésium et la benzoïne (ou 2-hydroxy-1,2-diphénylethanone) représentée ci-dessous.

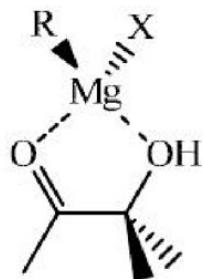


- Proposer des conditions expérimentales à mettre en œuvre pour préparer l'iodure de méthylmagnésium, en justifiant les différentes précautions opératoires.

L'organomagnésien (12 mmol) est mis à réagir avec un mélange racémique de benzoïne (2.4 mmol). L'hydrolyse finale est réalisée avec une solution d'acide sulfurique. Le mélange obtenu contient deux couples d'énanthiomères en proportions très différentes (97 % – 3 %).

- Justifier les quantités de matière initiales mises en jeu dans la réaction.
- Écrire un mécanisme réactionnel pour l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la benzoïne (sans faire intervenir l'aspect stéréochimique).
- Représenter les deux stéréoisomères de la benzoïne présents dans le mélange initial, puis tous les stéréoisomères obtenus à l'issue de la réaction.

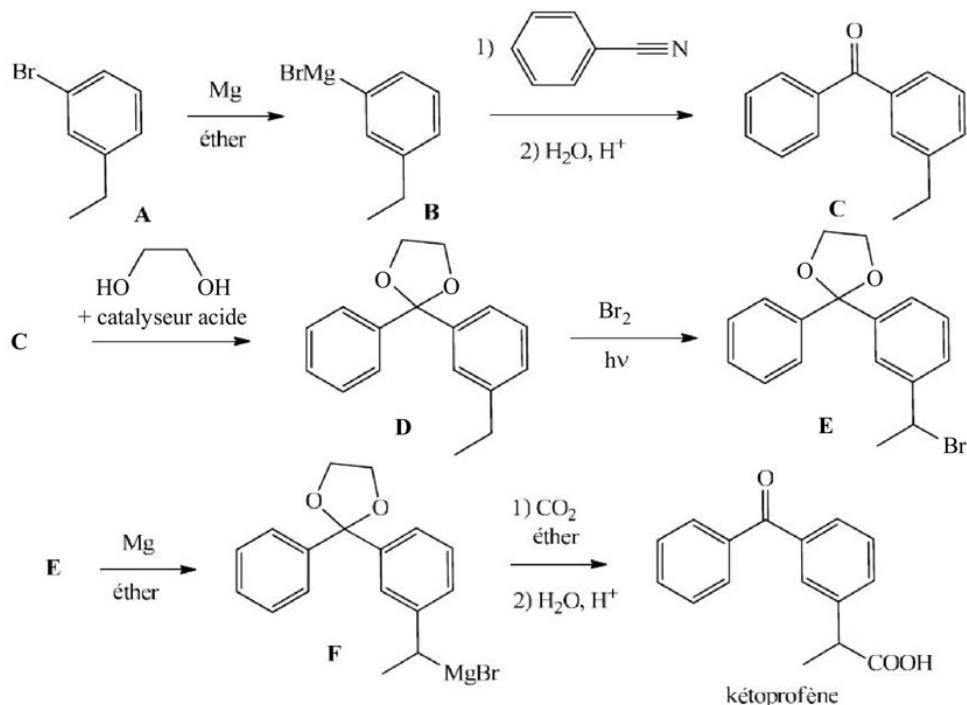
Le modèle de *Cram chélaté* est utilisé pour interpréter la diastéréosélectivité de la réaction. Ce modèle fait intervenir un intermédiaire réactionnel cyclique formé par interaction entre une molécule d'organomagnésien et la benzoïne (voir ci-dessous). L'addition du réactif nucléophile se fait préférentiellement sur la face la moins encombrée de la cétone, dont la conformation est bloquée.



5. Quelles propriétés de l'organomagnésien et de la cétone permettent la formation de l'intermédiaire réactionnel cyclique ?
6. En représentant les intermédiaires mis en jeu dans la réaction, justifier l'obtention préférentielle d'un couple d'énanthiomères.

2.3 Synthèse du kétoprofène

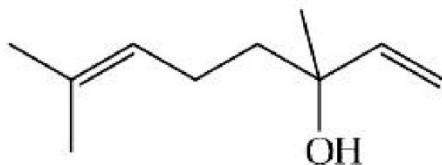
Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, possédant des propriétés antalgiques et antipyrétiques. On donne ci-dessous un schéma de synthèse du kétoprofène à partir du 1-bromo-3-éthylbenzène.



1. Mettre en évidence, dans le schéma réactionnel, les différentes étapes qui font intervenir une réaction d'addition nucléophile. Dans les réactifs mis en jeu dans ces étapes, identifier les sites nucléophiles et électrophiles.
2. Sur un schéma de la structure du kétoprofène, faire apparaître les liaisons créées grâce à l'utilisation d'organomagnésiens.
3. Quel est l'intérêt de l'étape C → D?
4. Écrire le mécanisme de la réaction entre F et le CO₂, qui conduit, après hydrolyse, à l'obtention du kétoprofène.

2.4 Synthèse du linalol

Le linalol (ou linalool) est un composé utilisé en parfumerie, et qui est l'un des constituants des huiles essentielles de lavande, de thym ou encore de bergamote. On peut aussi le synthétiser. Sa formule topologique est donnée ci-dessous.



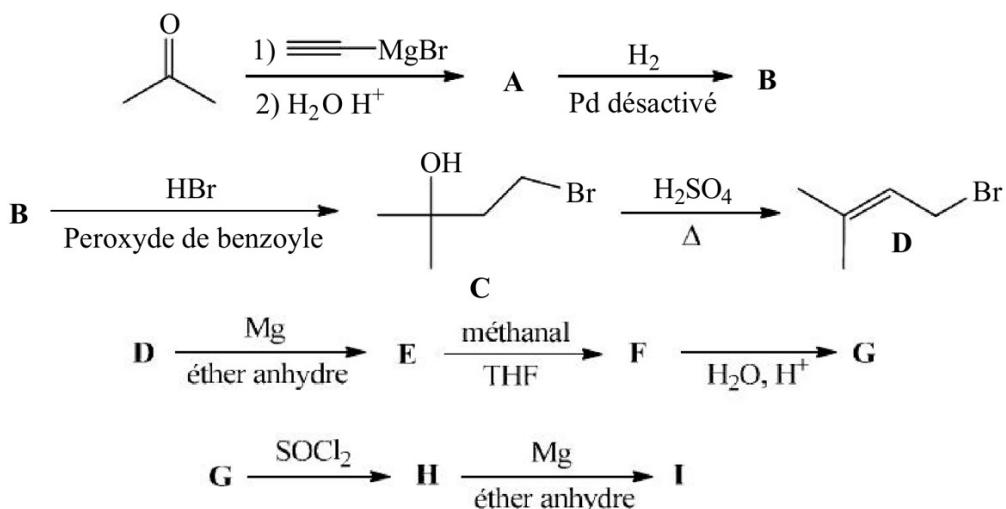
1. Étude de la molécule

- a) Donner le nom du linalol en nomenclature officielle.
- b) Identifier les atomes de carbone asymétriques du linalol. Combien de stéréoisomères de configuration possède-t-il?

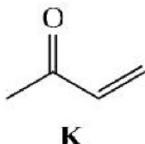
2. Étude de la synthèse Une synthèse du linalol utilise l'acétone (ou propanone) en tant que réactif, selon la séquence réactionnelle suivante, représentée ci-après (page suivante).

On donne les indications suivantes :

- l'hydrogénéation sur palladium désactivé permet de transformer une triple liaison en une double liaison;
- l'action de SOCl₂ permet de transformer un alcool en dérivé chloré (ROH → RCl).



Enfin, la réaction de **I** avec le composé **K** ci-dessous fournit le linalol après hydrolyse.

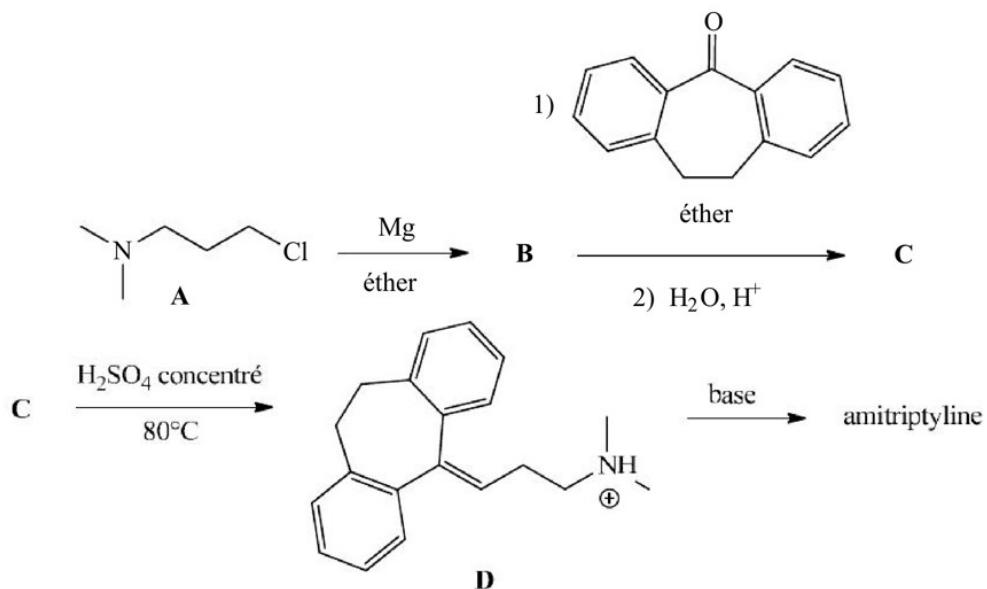


4. Écrire les formes mésomères de la cétone conjuguée **K**.
5. Lors de la réaction entre **I** et **K**, un composé se forme en plus du linalol. Identifier l'atome de carbone de **K** qui subit l'attaque de l'organomagnésien de manière à former ce nouveau produit. Écrire le mécanisme de la formation de ce nouveau produit. Sachant qu'un énol (composé contenant un groupe hydroxyle relié à une double liaison $\text{C}=\text{C}$) n'est pas stable en solution aqueuse et se transforme en cétone, représenter et nommer le produit obtenu.

2.5 Synthèse de l'amitriptyline

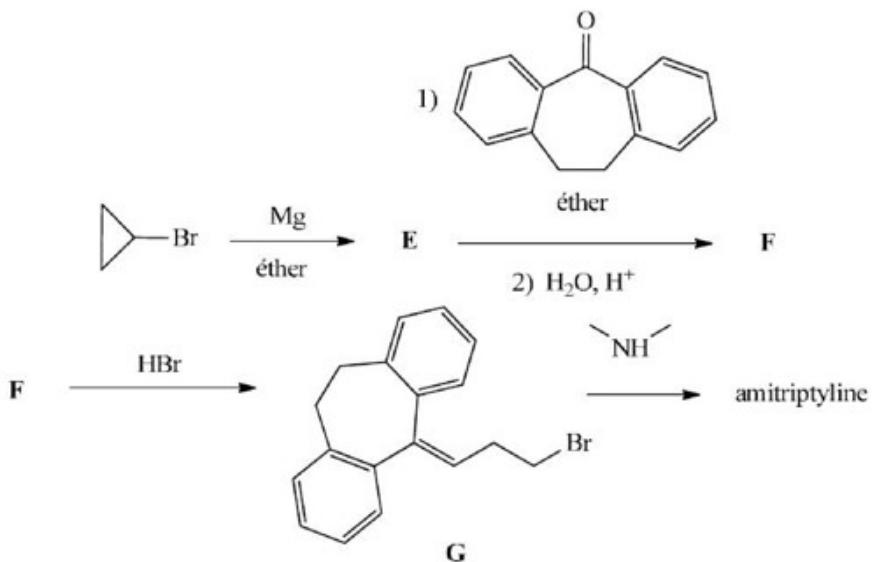
On s'intéresse ici à deux voies de synthèse de l'amitriptyline, un psychoanaleptique classé dans la catégorie des stimulants de l'humeur, c'est-à-dire des antidépresseurs.

Voie 1 :



1. Donner deux caractéristiques indispensables du solvant utilisé pour synthétiser le composé **B**.
2. Préciser la structure de **B**.
3. Écrire le mécanisme de la formation de **C**. Préciser la structure de **C**.
4. À quelle catégorie de réaction appartient la transformation **C** → **D** ?
5. Donner la structure de l'amitriptyline.

Voie 2 :

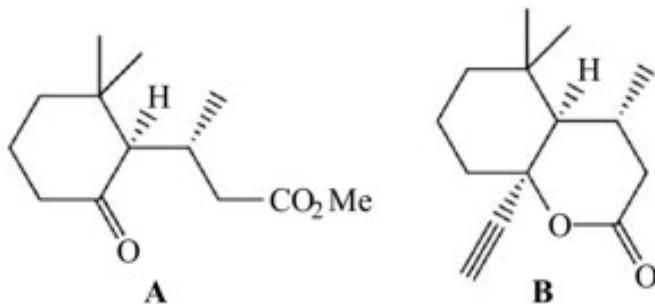


6. Donner la structure des composés **E** et **F**.
7. Quel type de réaction est envisagé lors de la dernière étape de la synthèse ? Proposer un mécanisme pour cette réaction.

3 Approfondissement — Résolution de problèmes

3.1 Action sur un cétoester

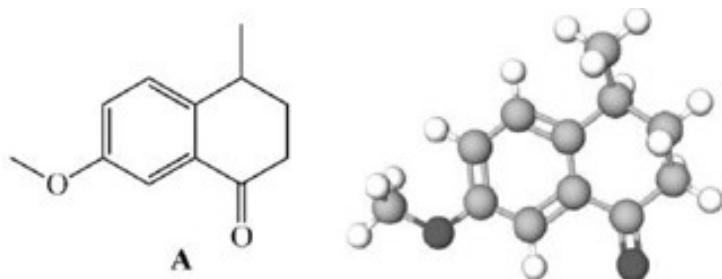
L'action sur le cétoester **A** du bromure d'éthynylmagnésium en quantité équimolaire dans le THF anhydre à 0 °C, puis à température ambiante, fournit après hydrolyse le composé **B**.



1. Pourquoi a-t-on choisi le THF pour cette synthèse et non l'éthoxyéthane ?
2. Le magnésien peut réagir avec les fonctions cétone et ester du composé **A**, la fonction la plus réactive étant la liaison C=O de la cétone. Écrire le mécanisme résultant de l'action du magnésien sur **A**. En déduire la structure du produit normalement attendu **B'**.
3. À partir de l'intermédiaire résultant de l'addition du magnésien sur **A**, proposer un mécanisme pour expliquer la formation du composé **B** représenté ci-dessus. On envisagera une addition nucléophile intramoléculaire, suivie d'une élimination.

3.2 Les organozinciques

Dans un ballon bicol, muni d'une ampoule de coulée isobare (à tubulure latérale de compensation de pression) et d'un réfrigérant à boules surmonté d'une garde à chlorure de calcium, on introduit un barreau magnétique et 1,2 équivalents de zinc Zn(s) activé. On ajoute alors sous agitation et goutte à goutte une solution composée d'un mélange de 4-méthyl-7-méthoxytétralone **A** (1 équivalent), de tétrahydrofurane (THF) anhydre et de 2-bromoéthanoate d'éthyle (1 équivalent). À la fin de l'addition, le ballon est chauffé pendant deux heures de façon à maintenir un léger reflux à l'aide d'un bain d'huile thermostaté à 85 °C, puis le mélange est refroidi dans un bain d'eau glacée.



On ajoute alors par l'ampoule de coulée une solution aqueuse glacée à 10 % d'acide sulfurique. À l'aide d'une ampoule à décanter, on recueille la phase organique, on la traite par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 % (on observe alors un dégagement gazeux) puis elle est lavée à l'aide d'eau distillée. La phase organique est alors séchée et le solvant est éliminé. On recueille un composé liquide **B**.

On signale que le 2-bromoéthanoate d'éthyle mélangé à de la poudre de zinc donne un dérivé organozincique, comparable à un organomagnésien mixte mais moins réactif.

1. Donner la formule semi-développée ou topologique du 2-bromoéthanoate d'éthyle ainsi que la formule de l'organozincique intermédiaire.
2. Proposer, par analogie avec le schéma réactionnel d'une synthèse magnésienne, celui de la synthèse de **B**.
3. À l'aide d'une équation de réaction, préciser le rôle de la solution de carbonate de sodium.
4. Comment la phase organique est-elle séchée ? Comment peut-on « éliminer » le solvant ? (On demande une réponse rapide et non détaillée à cette question.)