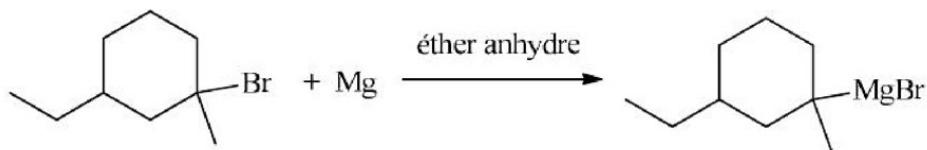


TD 8 — Corrigé

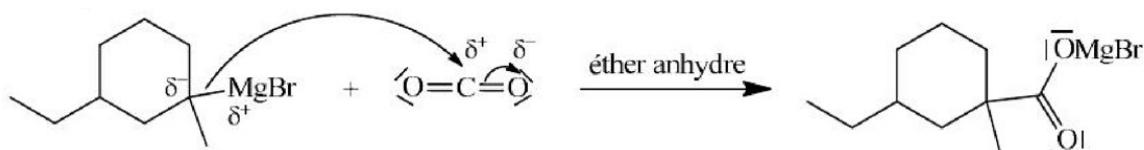
1 Entraînement — Application du cours

1.1 Action sur le dioxyde de carbone

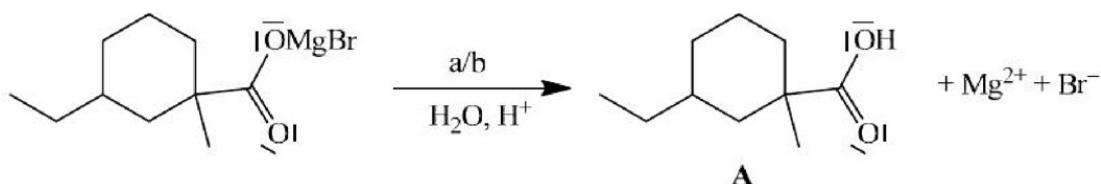
L'action du magnésium sur le 1-bromo-3-éthyl-1-méthylcyclohexane dans l'éther anhydre conduit à l'organomagnésien suivant :



L'organomagnésien formé réagit avec le dioxyde de carbone selon un mécanisme d'addition nucléophile :



Puis on effectue une hydrolyse acide, on forme le composé A :

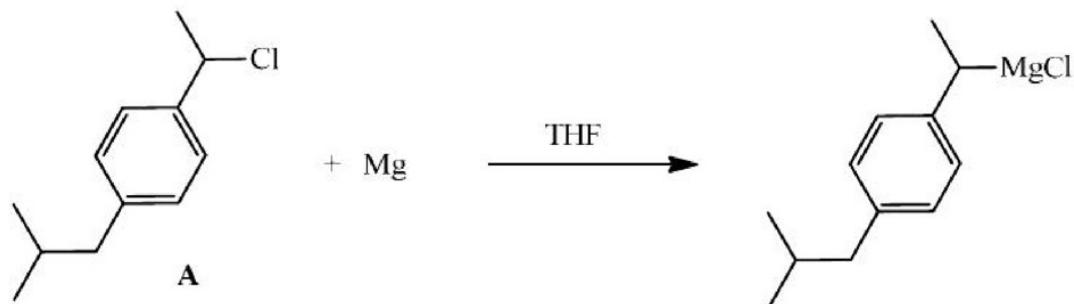


Le composé A est l'acide 3-éthyl-1-méthylcyclohexanecarboxylique.

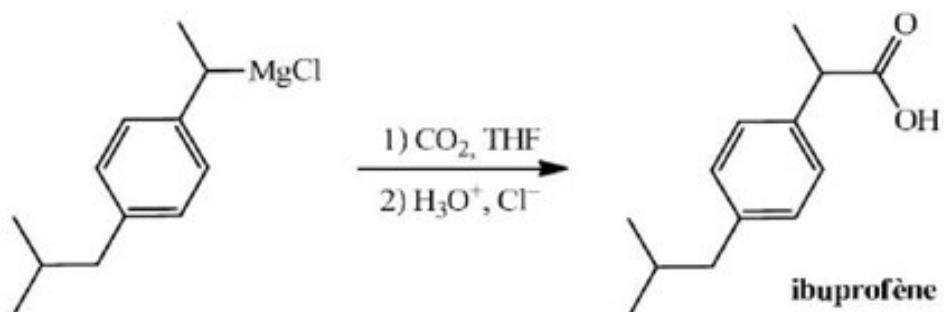


1.2 Synthèse de l'ibuprofène

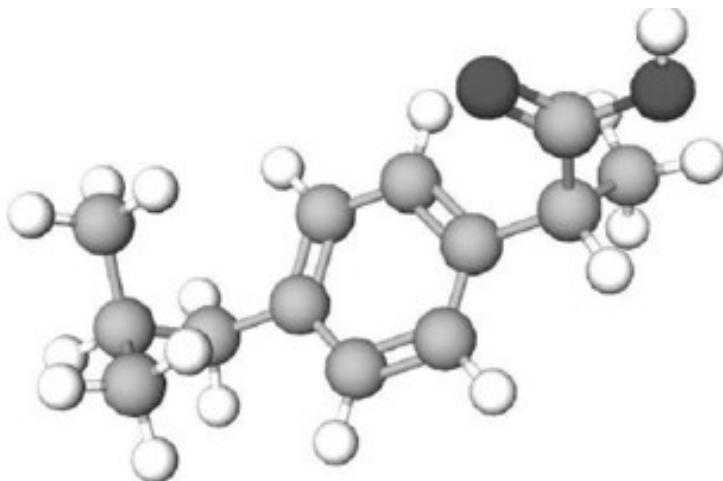
1. L'action du magnésium sur le 1-chloro-1-(4-isobutylphénylethane conduit à l'organomagnésien suivant :



L'organomagnésien formé réagit avec le dioxyde de carbone. L'hydrolyse acide conduit ensuite à l'ibuprofène.



2. Le composé **B** est issu d'un couplage de Wurtz entre le composé **A** et l'organomagnésien issu de **A**.



3. Après réaction, on réalise une hydrolyse acide : l'ajout d'acide chlorhydrique permet de transformer l'ion carboxylate obtenu par addition nucléophile de l'organomagnésien sur le dioxyde de carbone en ibuprofène. Si l'organomagnésien n'a pas été totalement consommé, il est détruit lors de l'hydrolyse. L'ibuprofène est soluble dans la phase organique (THF utilisé dans la synthèse + éther ajouté). L'extraction de la phase aqueuse par l'éther permet d'entraîner davantage d'ibuprofène dans la phase organique. Lorsqu'on ajoute la soude, une réaction acido-basique entre les ions hydroxyde et l'ibuprofène conduit à la base conjuguée de l'acide carboxylique.

Cet ion carboxylate, chargé négativement, est soluble dans l'eau et est donc extrait en phase aqueuse, tandis que le composé **B** reste dissous dans l'éther. La phase aqueuse est ensuite ré-acidifiée pour transformer l'ion carboxylate en acide benzoïque, qui est ensuite extrait par l'éther. Après évaporation de l'éther, l'ibuprofène est récupéré sous une forme purifiée.

4. Calculons les quantités de matière initiales des réactifs de la synthèse de l'organomagnésien :

$$n_{\text{RCl}} = \frac{m_{\text{RCl}}}{M_{\text{RCl}}} \quad \text{et} \quad n_{\text{Mg}} = \frac{m_{\text{Mg}}}{M_{\text{Mg}}}$$

AN :

$$n_{\text{RCl}} = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mol} \quad \text{et} \quad n_{\text{Mg}} = 2,1 \times 10^{-2} \text{ mol}$$

Le réactif limitant de la réaction de synthèse de RMgCl est le dérivé chloré. On en déduit la quantité de matière théorique d'organomagnésien attendue si la réaction était totale :

$$n_{\text{RMgCl, attendue}} = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

Le dioxyde de carbone étant introduit en excès dans la seconde réaction, la quantité de matière d'ibuprofène maximale attendue est égale à :

$$n_{\text{ibuprofne, attendue}} = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

Calculons la quantité de matière d'ibuprofène obtenue, à partir de la masse récupérée :

$$n_{\text{ibuprofne, obtenue}} = \frac{m_{\text{ibuprofne, obtenue}}}{M_{\text{ibuprofne}}}$$

AN :

$$n_{\text{ibuprofne, obtenue}} = 4,1 \times 10^{-4} \text{ mol}$$

On en déduit finalement le rendement de la synthèse :

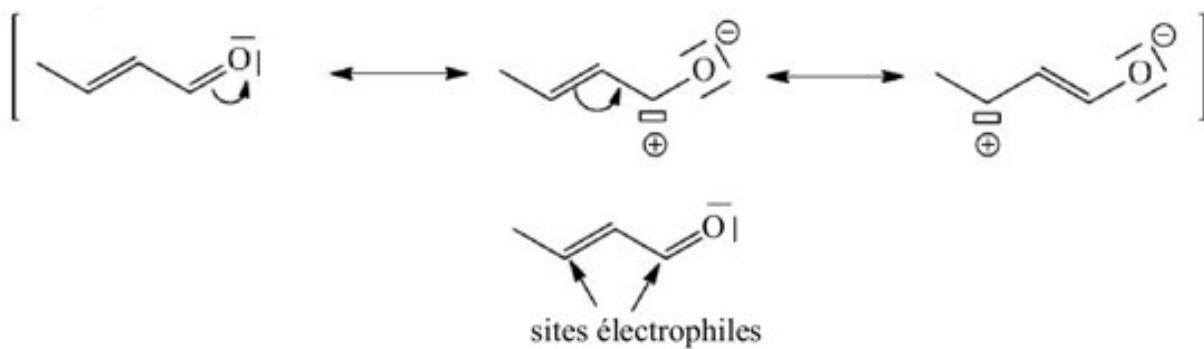
$$r = \frac{n_{\text{ibuprofne, obtenue}}}{n_{\text{ibuprofne, attendue}}} \quad \text{soit} \quad r = 0,15$$

Le rendement de la synthèse est égal à 15 %. Cette valeur est faible, et est notamment liée à la réaction parasite de couplage, conduisant à **B**.

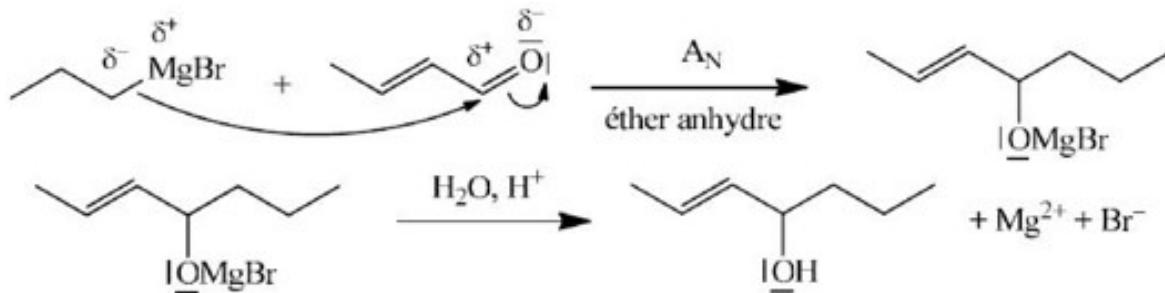
2 Exercices intermédiaires

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

1. L'écriture de formes mésomères montre que les atomes de carbone 1 et 3 sont des sites électrophiles du but-2-énal.

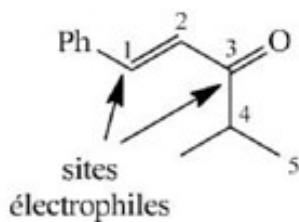


2. L'hept-2-én-4-ol est obtenu par addition nucléophile du bromure de propylmagnésium sur l'atome de carbone fonctionnel de l'aldéhyde, suivie d'une hydrolyse en milieu acide.

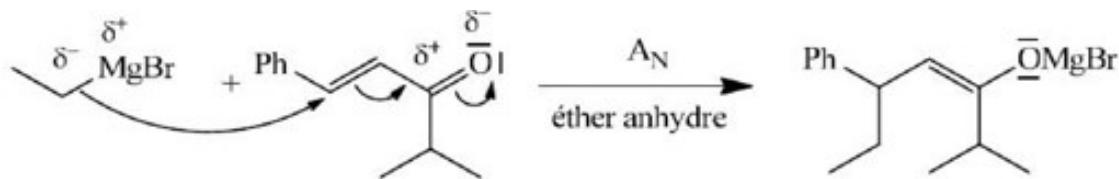


On parle d'une addition 1,2 de l'organomagnésien sur le composé carbonylé α, β -insaturé, les numéros 1 et 2 faisant respectivement référence à l'atome d'oxygène et à l'atome de carbone du groupe carbonyle.

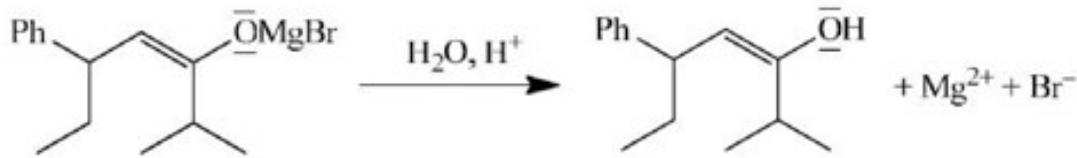
3. La 4-méthyl-1-phénylpent-1-én-3-one possède deux sites électrophiles, susceptibles de subir l'addition nucléophile de l'organomagnésien : les atomes de carbone C_1 et C_3 .



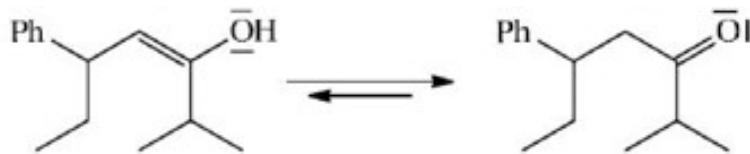
L'obtention de la 2-méthyl-5-phénylheptan-3-one peut s'expliquer par une addition nucléophile de l'organomagnésien sur l'atome de carbone C₁ de la 4-méthyl-1-phénylepent-1-én-3-one selon :



On parle d'une addition 1,4 de l'organomagnésien sur le composé carbonylé α, β -insaturé, les numéros 1 et 4 faisant respectivement référence à l'atome d'oxygène du groupe carbonyle et au deuxième site électrophile du composé α, β -insaturé.



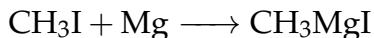
En milieu acide, l'énol est en équilibre avec la 2-méthyl-5-phénylheptan-3-one.



4. Dans le cas de la 4-méthyl-1-phénylepent-1-én-3-one, on constate que l'atome de carbone fonctionnel est particulièrement encombré, à cause de la présence du groupe isopropyle $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. À cause de la gêne stérique, l'addition de l'organomagnésien se fait préférentiellement sur l'atome de carbone C₁ du composé carbonylé α, β -insaturé.

2.2 Stéréosélectivité d'une addition

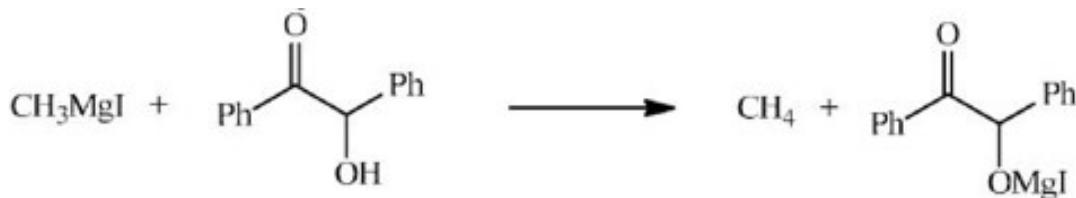
1. L'iodure de méthylmagnésium est préparé par réaction entre le magnésium et l'iodométhane CH₃I selon l'équation :



Tous les éléments du montage doivent être parfaitement secs, pour éviter la destruction de l'organomagnésien par réaction acido-basique avec l'eau. Il faut aussi utiliser un solvant aprotique et anhydre, tel que l'éthoxyéthane, et base de Lewis pour stabiliser l'organomagnésien formé. Du magnésium en copeaux en suspension dans le solvant est introduit dans le ballon, et une solution de dérivé iodé dans le solvant est placée dans une ampoule de coulée, et ajoutée goutte à goutte dans le ballon. On évite ainsi d'avoir de l'iodométhane en excès dans le ballon, qui pourrait réagir avec CH_3MgI et conduire à de l'éthane C_2H_6 par couplage de Wurtz.

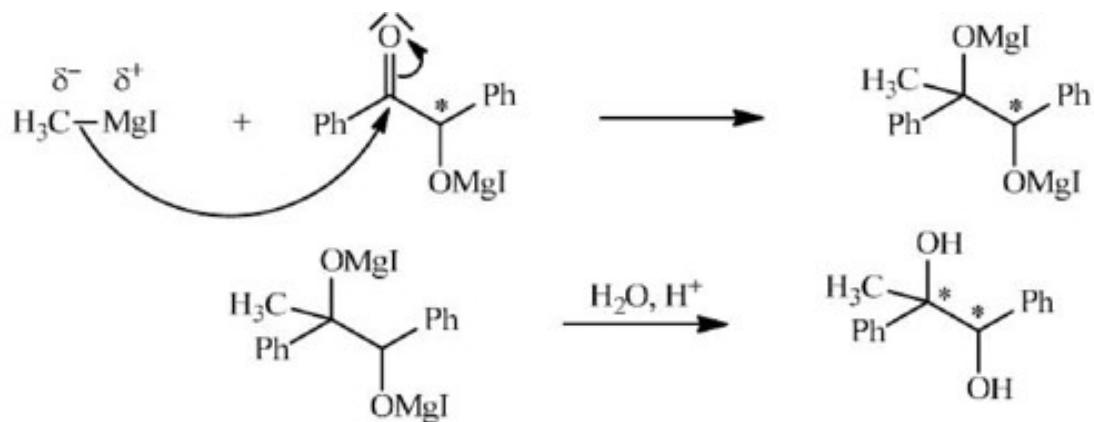
introduire quelques cristaux de diiode ou quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane dans le ballon pour amorcer la réaction, ou chauffer légèrement le ballon avec les mains. Une fois démarée, la réaction est exothermique et permet de maintenir le reflux du solvant. Lorsque c'est possible, réaliser la réaction sous une atmosphère inerte (argon ou diazote) permet d'éviter la réaction entre l'organomagnésien et le dioxygène ou le dioxyde de carbone présents dans l'air.

2. On constate que l'iodure de méthylmagnésium est introduit en large excès par rapport à la benzoïne. La benzoïne possède une fonction alcool, qui peut réagir avec l'organomagnésien selon une réaction acido-basique.



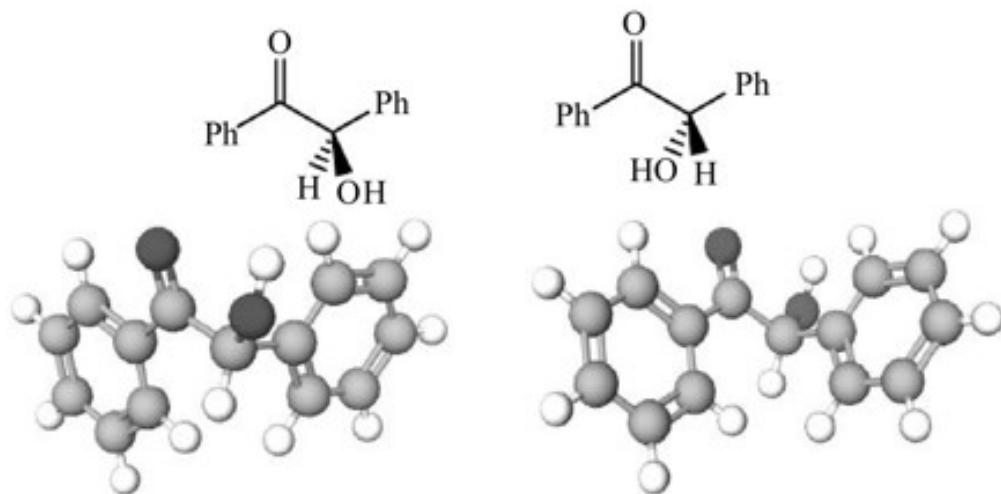
Il est donc nécessaire d'introduire un excès de CH_3MgI pour réaliser l'addition sur la fonction cétone de la benzoïne.

3. On représente le mécanisme de l'addition nucléophile de l'organomagnésien sur le groupe carbonyle.

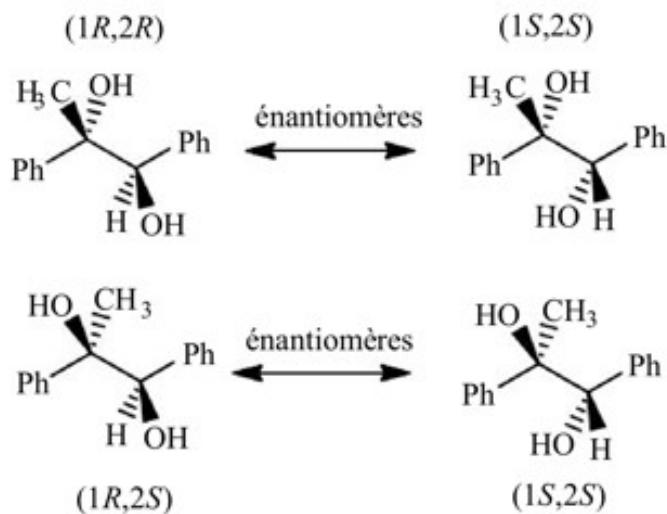


L'hydrolyse acide conduit à un diol (le 1,2-diphénylpropane-1,2-diol) possédant deux atomes de carbone asymétriques.

4. On a représenté ci-dessous les deux énantiomères de la benzoïne.



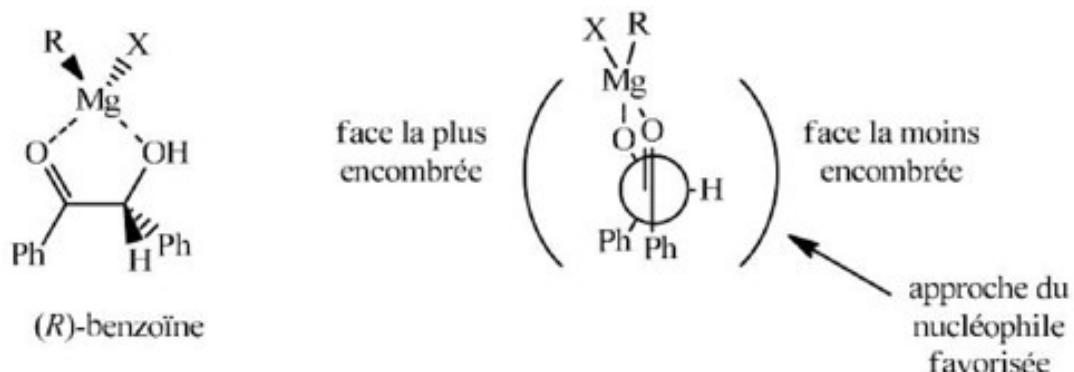
Les quatre produits stéréoisomères sont représentés ci-après, regroupés en deux couples d'énanthiomères. Les stéréoisomères non énanthiomères sont diastéréoisomères.



5. L'organomagnésien est un acide de Lewis, qui peut établir des liaisons de coordination avec les atomes d'oxygène de la benzoïne (base de Lewis).

6. On représente l'intermédiaire réactionnel formé entre l'organomagnésien et chacun des deux énanteriomères de la benzoïne, pour mettre en évidence la face selon laquelle l'approche du nucléophile est favorisée.

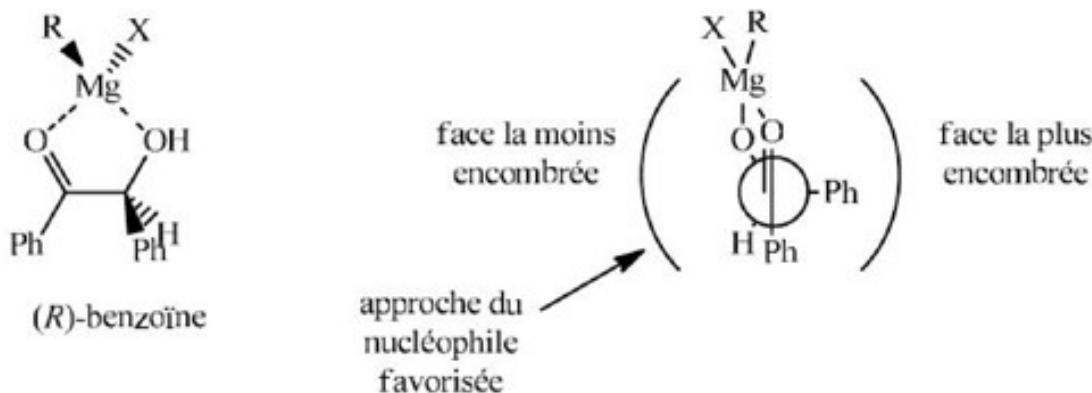
À partir de la (*R*)-benzoïne :



La réaction entre l'iodure de méthylmagnésium et la (*R*)-benzoïne conduira ainsi majoritairement au stéréoisomère (*1R,2S*), et minoritairement au (*1R,2R*).



La réaction entre l'iodure de méthylmagnésium et la (*S*)-benzoïne conduira ainsi majoritairement au stéréoisomère (*1S, 2R*), et minoritairement au (*1S, 2S*).

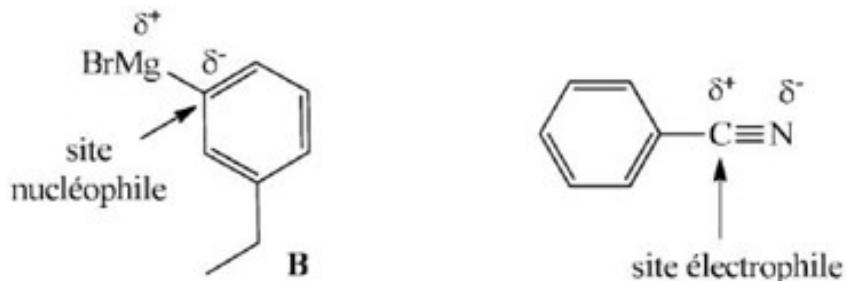


On constate qu'à partir du mélange racémique de benzoïne, le couple d'énantiomères (*1R, 2S*) et (*1S, 2R*) est obtenu préférentiellement par rapport au couple (*1R, 2R*) et (*1S, 2S*).

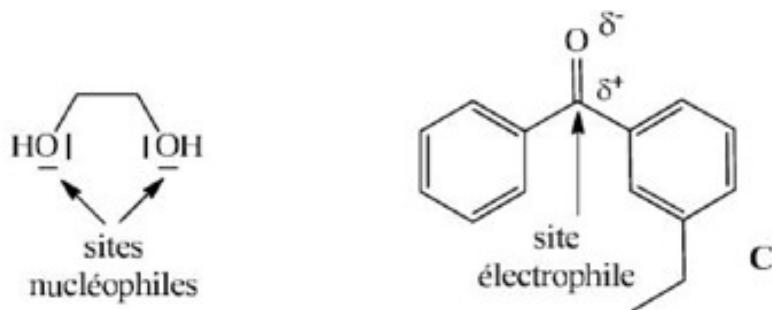


2.3 Synthèse du kétoprofène

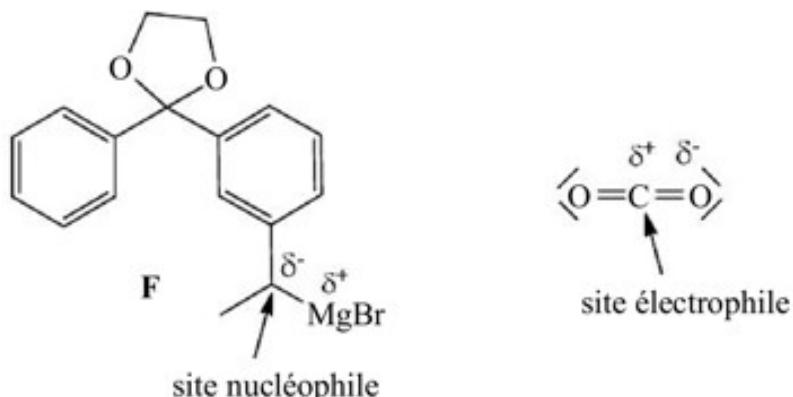
- La transformation **B** → **C** met en jeu l'addition nucléophile de l'organomagnésien **B** sur la fonction nitrile du substrat.



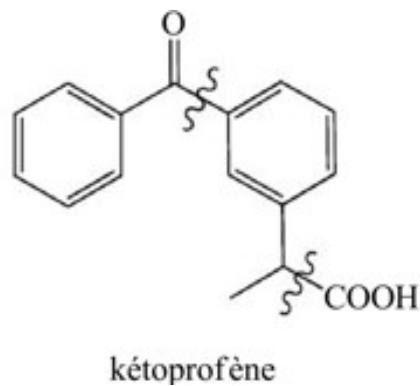
La transformation **C** → **D** met en jeu l'addition nucléophile de l'éthane-1,2-diol sur la fonction cétone de **C**.



La transformation F → kétoprofène met en jeu l'addition nucléophile de l'organomagnésien sur le dioxyde de carbone.

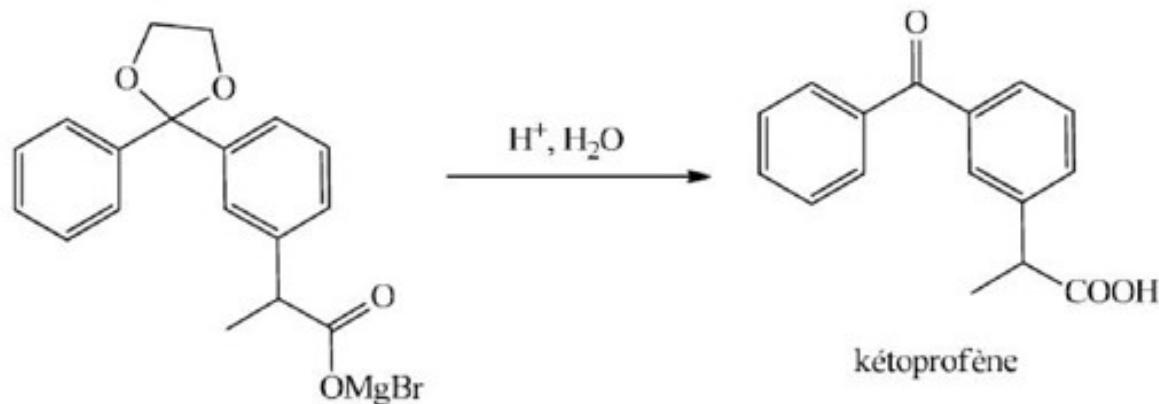
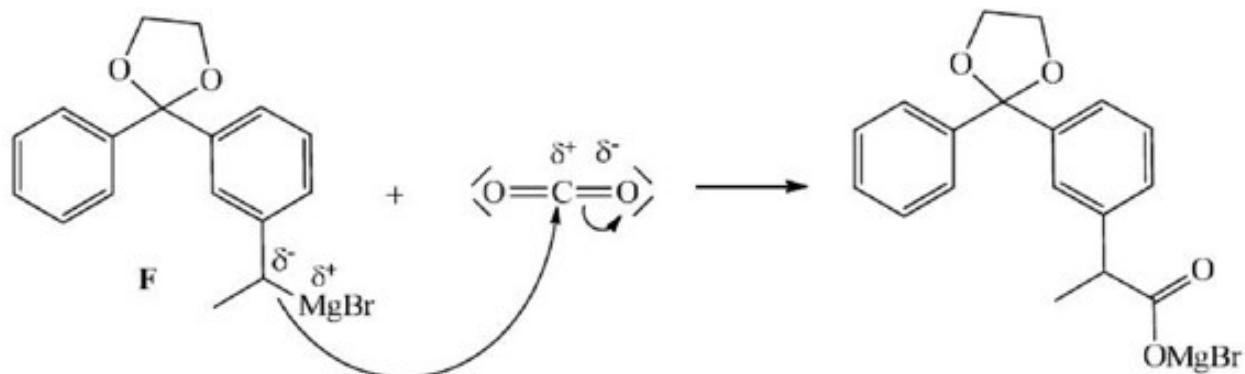


2. On peut faire apparaître sur la structure du kétoprofène les deux liaisons C–C créées grâce à l'utilisation d'organomagnésiens.



3. Le composé C possède une fonction cétone qui pourrait réagir avec l'organomagnésien synthétisé dans l'étape E → F (même si une addition nucléophile intramoléculaire est impossible du fait de la présence du cycle benzénique, on pourrait envisager une addition nucléophile intermoléculaire de la fonction organomagnésien d'une molécule sur le groupe carbonyle d'une autre molécule). L'étape C → D permet donc de protéger la fonction cétone au cours des étapes suivantes. La fonction cétone est régénérée après l'hydrolyse acide finale, qui permet la déprotection du groupe fonctionnel.

4. L'addition nucléophile de F sur le dioxyde de carbone conduit, après hydrolyse acide, au kétoprofène.



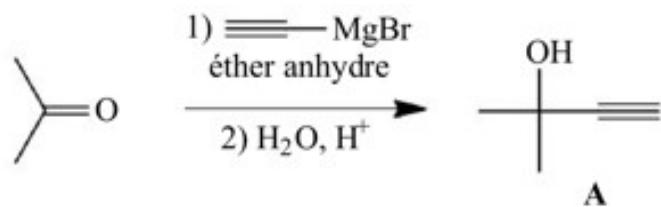
2.4 Synthèse du linalol

1.

- En nomenclature officielle, le nom du linalol est le 3,7-diméthyoct-1,6-dién-3-ol.
- Le linalol possède un unique atome de carbone asymétrique : C^3 (l'atome de carbone fonctionnel). Les doubles liaisons $\text{C}=\text{C}$ ne sont pas des sources de stéréoisométrie car elles ne conduisent pas à une stéréochimie Z ou E. Le linalol possède donc deux stéréoisomères de configuration associés aux descripteurs stéréochimiques *R* et *S* de l'atome de carbone asymétrique. Il s'agit d'un couple d'enantiomères.

2.

- L'organomagnésien réagit sur la propanone selon une réaction d'addition nucléophile, et conduit après hydrolyse acide à l'alcool tertiaire A :



A réagit avec du dihydrogène en présence de palladium désactivé, ce qui permet de transformer la triple liaison en une double liaison C=C. On en déduit la structure de **B** :

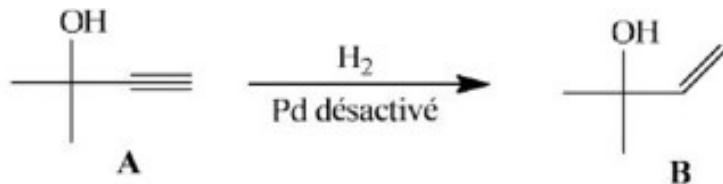
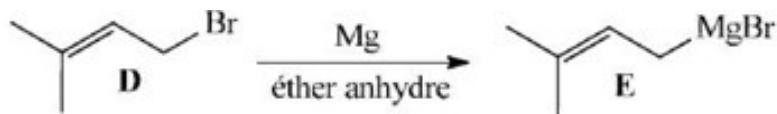
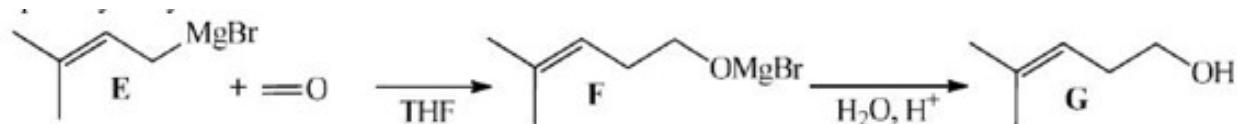


FIGURE 1 – *
Hydrogénéation partielle de A conduisant à B

E est l'organomagnésien issu de **D** :

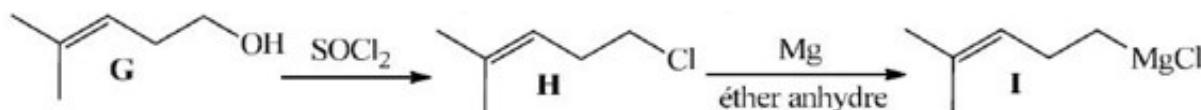


E réagit sur le méthanal selon un mécanisme d'addition nucléophile pour conduire à **F**, qui après hydrolyse acide conduit à l'alcool **G**.

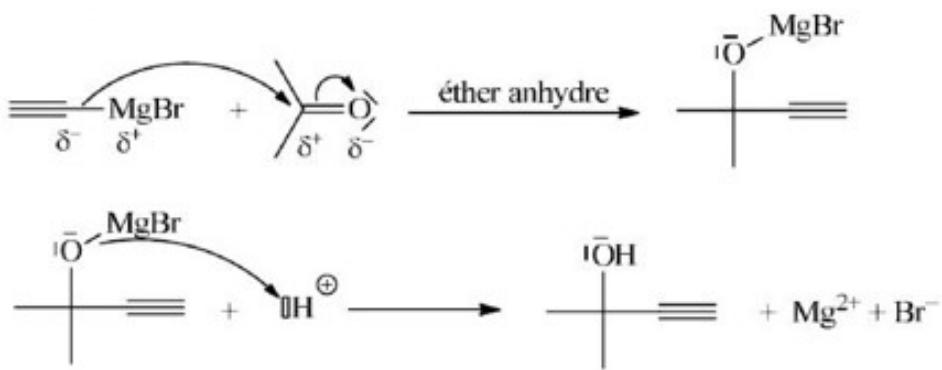


2.

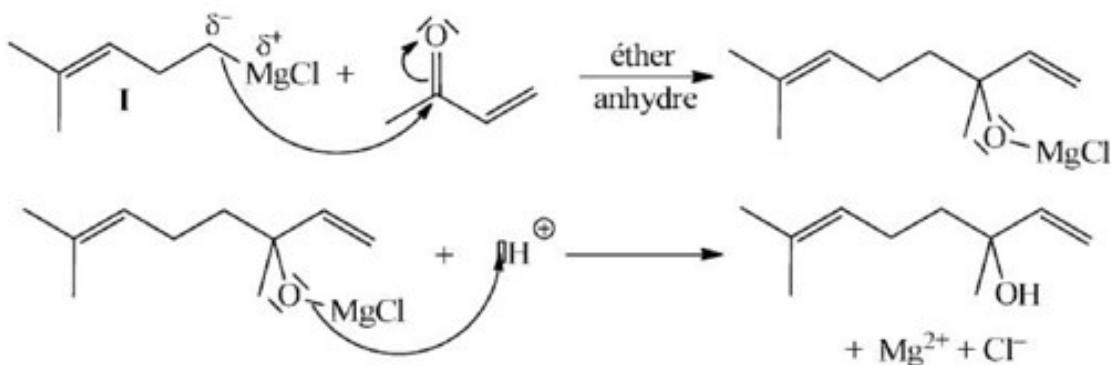
b) **G** est transformé en dérivé chloré **H** par action de SOCl_2 , puis en organomagnésien **I** :



c) On écrit le mécanisme de l'addition nucléophile de l'organomagnésien sur la cétone, puis l'hydrolyse acide qui conduit à l'alcool tertiaire **A** :



- d) La réaction entre **I** et **K** se déroule selon le mécanisme d'addition nucléophile suivant, qui conduit au linalol après hydrolyse acide.

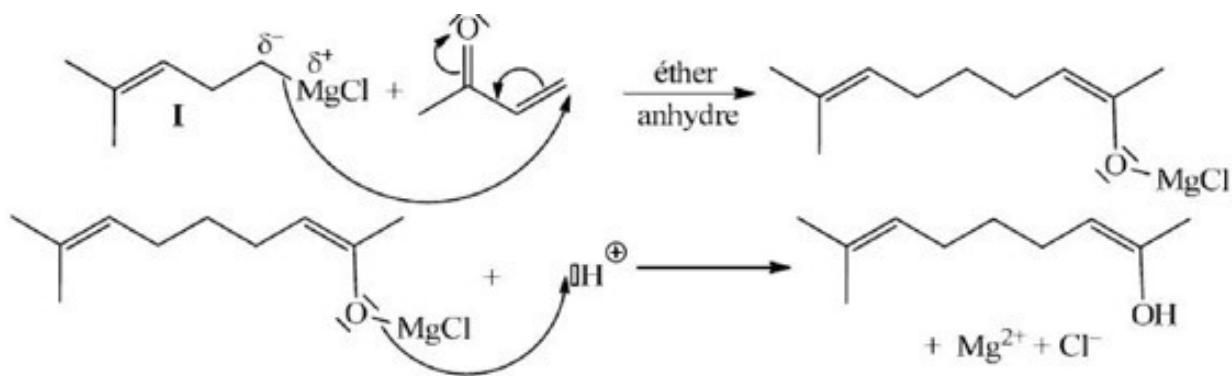


On constate que l'atome de carbone électrophile qui subit l'attaque de l'organomagnésien devient asymétrique. Or, le groupe carbonyle est plan, donc l'attaque de l'organomagnésien peut se faire de façon équiprobable de part et d'autre de ce plan, et l'atome de carbone asymétrique formé admet pour descripteur stéréochimique *R* à 50 % et *S* à 50 %. D'autre part, le linalol ne contient aucune autre source de stéréoisométrie, donc on obtient un mélange racémique. La réaction n'est donc ni stéréosélective, ni stéréospécifique, et le mélange final est donc sans activité optique.

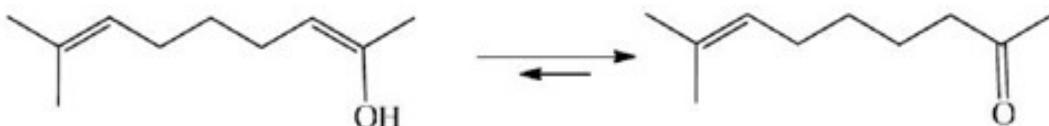
- e) Les deux formes mésomères de **K** s'écrivent :



- e. Les formes mésomères précédentes mettent en évidence un deuxième atome de carbone électrophile dans la cétone conjuguée (il s'agit d'un composé carbonylé α, β -insaturé, aussi appelé α -énone). Cet atome de carbone électrophile peut également être attaqué par l'organomagnésien selon une addition nucléophile, selon le mécanisme suivant :



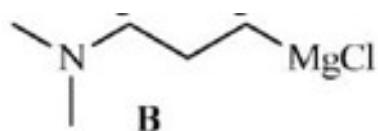
On parle d'addition 1,4 de l'organomagnésien sur la cétone conjuguée. L'énol instable se transforme en 8-méthylnon-7-én-2-one :



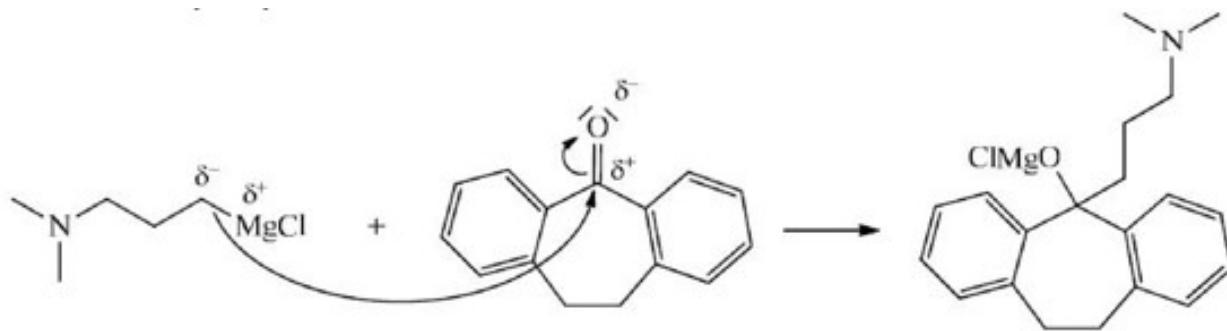
Synthèse de l'amitriptyline

- B** est un organomagnésien mixte obtenu par insertion du magnésium dans la liaison C–Cl de **A**. Le solvant utilisé dans une synthèse magnésienne doit être une base de Lewis, afin de stabiliser l'organomagnésien (acide de Lewis) formé. Il doit impérativement être anhydre, afin d'éviter la destruction de l'organomagnésien par une réaction acido-basique sur l'eau.

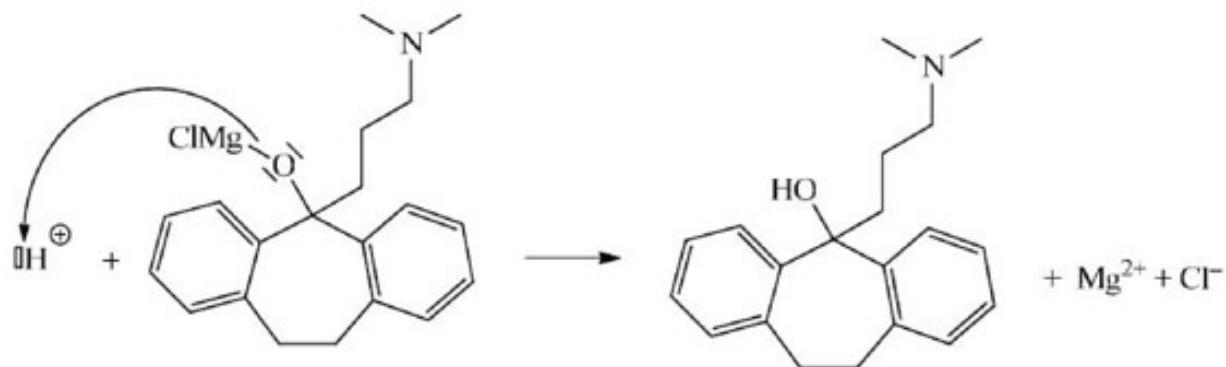
- On donne ci-dessous la structure de l'organomagnésien mixte **B** :



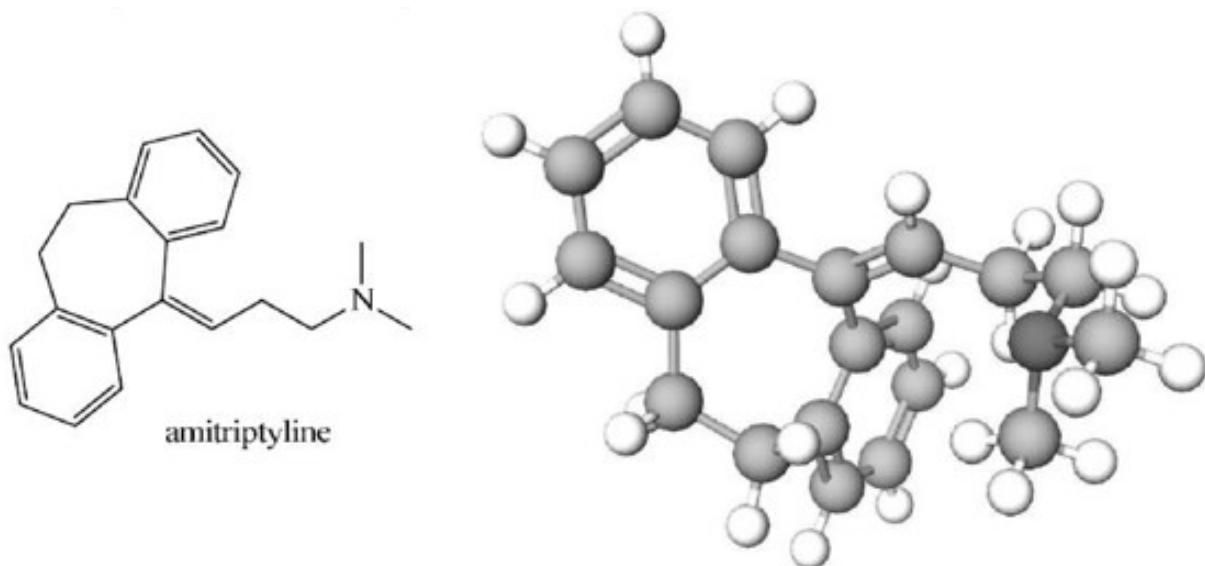
- Le composé **C** résulte de l'addition nucléophile de **B** sur le groupe carbonyle du substrat, suivie d'une hydrolyse acide.



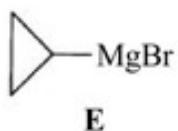
4. La transformation C → D met en jeu la formation d'une insaturation et simultanément la libération d'un groupe –OH et d'un atome d'hydrogène portés par des atomes de carbone voisins : il s'agit d'une réaction d'élimination. On observe aussi la protonation de l'amine tertiaire en milieu acide.



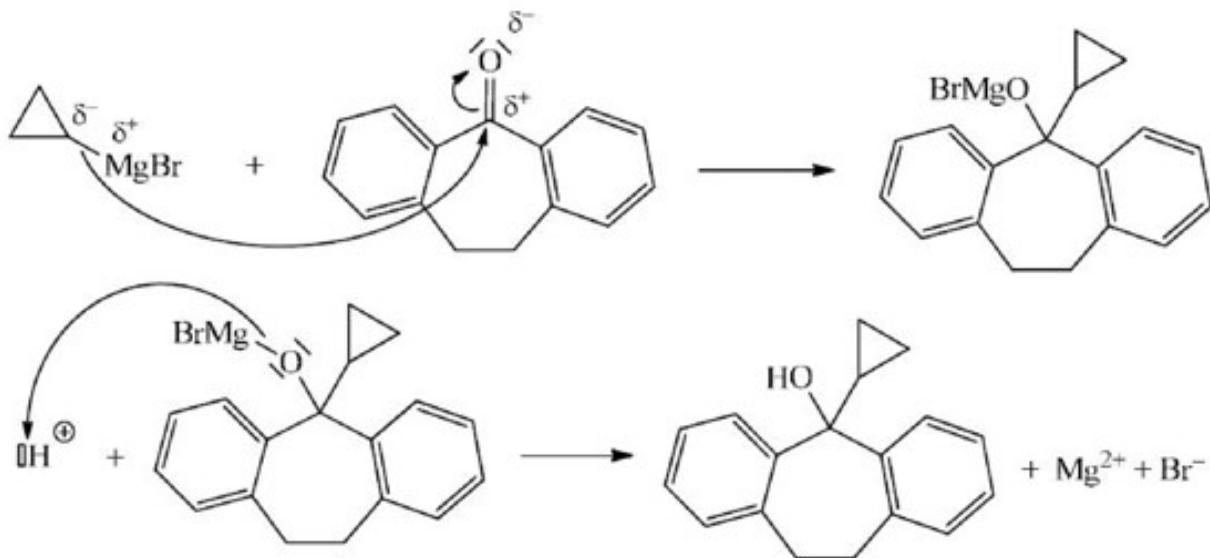
5. Le traitement de C par une base permet de régénérer la fonction amine tertiaire. La structure de l'amitriptyline est donnée ci-après :



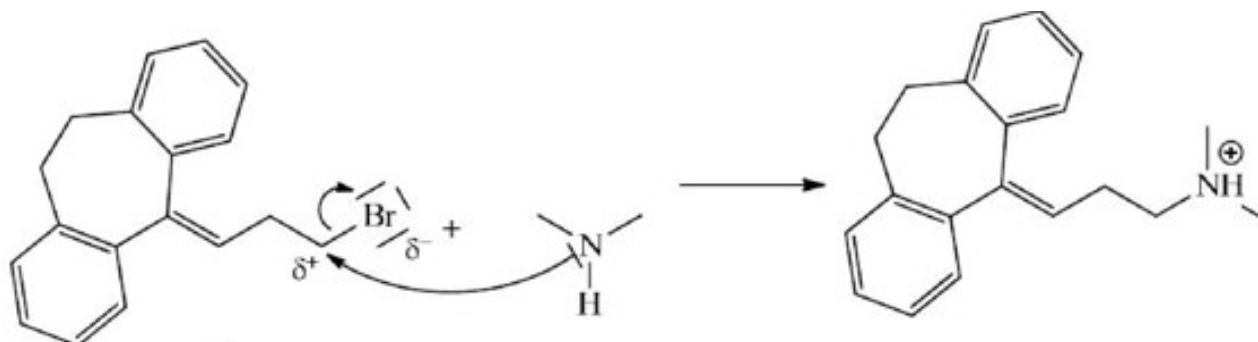
6. Le composé **E** est un organomagnésien mixte : le bromure de cyclopropylmagnésium.



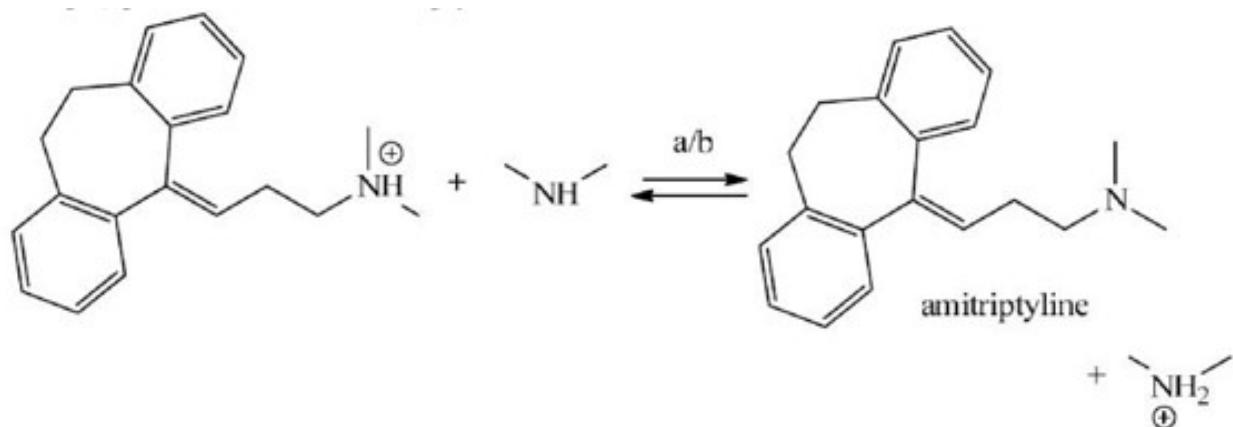
Le composé **F** résulte de l'addition nucléophile de **E** sur le groupe carbonyle du substrat, suivie d'une hydrolyse acide.



8. La dernière étape met en jeu une substitution nucléophile d'une amine secondaire (la N-méthylméthanamine) sur le dérivé halogéné **G**. Comme il s'agit d'un dérivé halogéné primaire, on peut envisager un mécanisme de SN2.



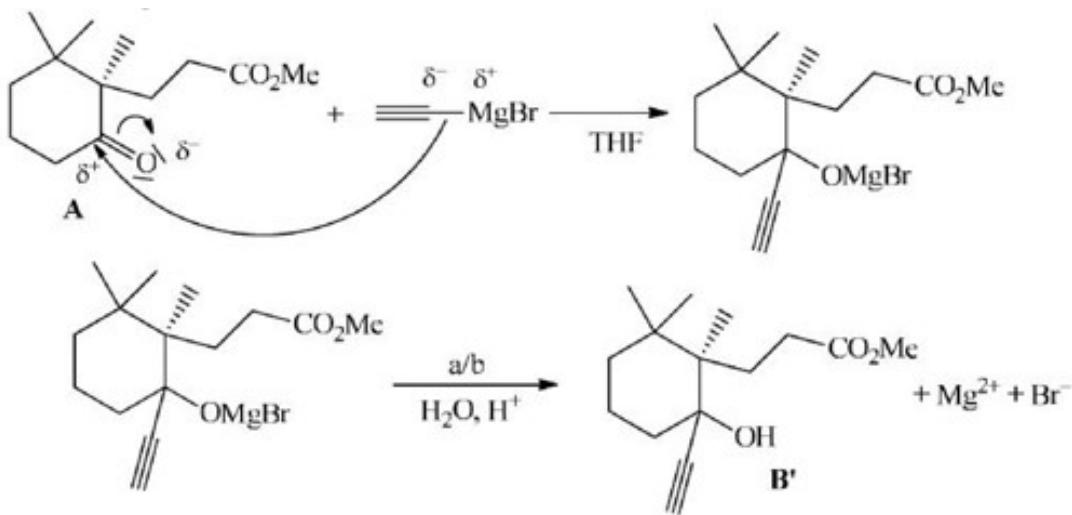
L'ion ammonium obtenu réagit avec la N-méthylméthanamine (selon un équilibre acido-basique) pour conduire à l'amitriptyline.



3 Approfondissement — Résolution de problèmes

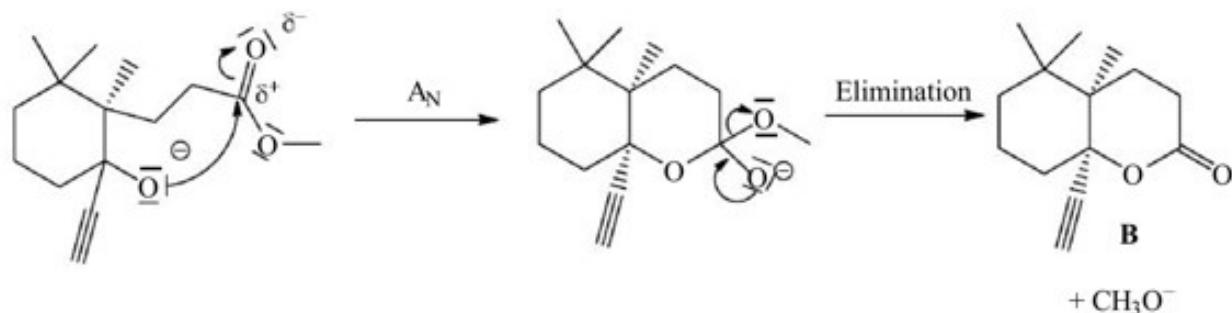
3.1 Action sur un cétoester

- Le THF possède un pouvoir solvatant plus important que l'éthoxyéthane car les doublets non liants portés par l'atome d'oxygène sont plus accessibles, ce qui permet au THF de stabiliser l'organomagnésien acétylénique utilisé lors de la synthèse.
- Il s'agit d'une addition nucléophile du bromure d'éthynylmagnésium sur la fonction cétone avec obtention d'une fonction alcool de classe tertiaire après hydrolyse acide. On en déduit la structure du composé **B'** attendu.



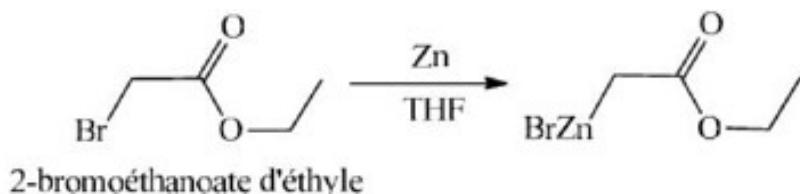
- Dans le composé intermédiaire issu de l'addition de l'organomagnésien sur **A**, la liaison O–Mg possède un fort caractère ionique. La réactivité de cet intermédiaire est donc celle d'un alcoolate. Proposons un mécanisme pour la formation de **B**, mettant en jeu l'addition nucléophile intramoléculaire de l'alcoolate sur l'atome de carbone électrophile de la fonction ester, avec formation d'un cycle. Le composé résultant est instable (car il présente un atome

de carbone tétravalent portant deux groupements électroattracteurs) et subit ensuite une élimination pour conduire à **B**.

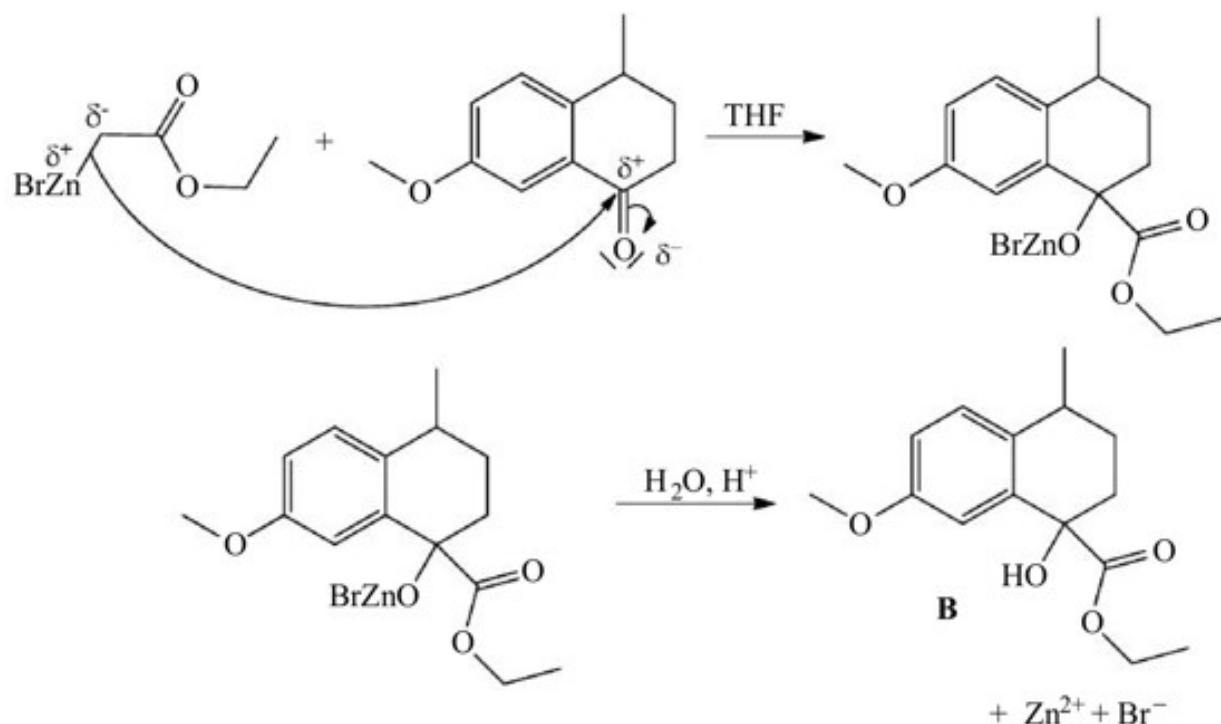


3.2 Les organozinciques

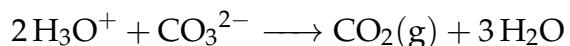
1. On représente le 2-bromoéthanoate d'éthyle et l'organozincique synthétisé à partir de cet ester bromé :



2. **B** est obtenu par addition nucléophile de l'organozincique sur la fonction cétone du composé **A**, suivie d'une hydrolyse acide. On écrit le mécanisme par analogie avec l'action d'un organomagnésien.



3. L'hydrolyse acide permet d'obtenir le composé **B**. La solution aqueuse de carbonate de sodium ($2\text{Na}^+ + \text{CO}_3^{2-}$) permet de neutraliser le milieu en réagissant avec l'excès d'acide selon :



Le dégagement gazeux observé correspond à la formation de dioxyde de carbone gazeux.

4. La phase organique est séchée à l'aide d'un desséchant : un sel ionique anhydre capable d'absorber les dernières traces d'eau présentes dans la phase organique. On utilise couramment le sulfate de magnésium anhydre MgSO_4 ou le chlorure de calcium anhydre CaCl_2 . Le solvant peut être éliminé par distillation à l'aide d'un évaporateur rotatif.