

Exercice IV :
Synthèse et étude du menthol

Énoncé

Le 3-méthylbut-3-ène-1-ol **A** est transformé en organomagnésien **B** par une suite d'étapes réactionnelles à préciser. Ce dernier réagit sur l'oxyde **C** du 3-méthylbut-1-ène, formé par traitement de l'alcène correspondant par l'acide métachloroperbenzoïque ou *m*-CPBA dans le dichlorométhane en présence d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO_3). Le produit **D** est isolé, son spectre RMN du proton présente entre autres signaux :

- $\delta = 4,2$ ppm, doublet, 2H ;
- $\delta = 5,2$ ppm, singulet large, 2H.

D est ensuite oxydé de façon « ménagée » en **E** par du dichromate de potassium $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en milieu acide. Après élimination dans l'eau des espèces ioniques, dont notamment des ions Cr^{3+} , **E** réagit avec l'acide bromhydrique dans le toluène, en présence de rayonnement ultra-violet et de peroxyde de benzoyle. On obtient le composé **F** de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{OBr}$ auquel on additionne lentement du magnésium dans l'éthoxyéthane, fraîchement distillé en présence de sodium. On extrait alors le menthol.

- 1) Préciser la suite des étapes à réaliser pour la transformation : **A** \rightarrow **B**.
- 2) Donner l'équation-bilan permettant d'obtenir **C**. Quel est le rôle de l'hydrogénocarbonate ?
- 3) Détailler le mécanisme de formation de **D**. Comment expliquer sa formation ? Quelles sont les étapes à réaliser après l'action de **B** sur **C** pour obtenir **D** pur ?
- 4) Ecrire l'équation-bilan de formation de **E**.
- 5) Détailler le mécanisme de formation de **F**.
- 6) Combien de stéréoisomères du menthol obtient-on ? En représenter un en perspective et en Newman dans sa conformation la plus stable.

Correction :

- 1) On désire transformer un alcool en organomagnésien. Ce réactif n'est formé qu'à partir d'un halogénure d'alkyle. Il est donc nécessaire de transformer préalablement l'alcool **A** en halogénure d'alkyle puis de transformer ce dérivé en organomagnésien.
Les méthodes de passage d'un alcool à un halogénure d'alkyle sont les suivantes :

- utilisation d'un acide hydrohalogéné, HX, avec X = Cl, Br ou I :



la réaction est rapide avec un alcool tertiaire mais elle est peut conduire au produit d'élimination (déshydratation d'un alcool en milieu acide ! réaction d'élimination favorisée pour les alcools tertiaires), lente avec ROH primaire ;

A noter que la réaction est rapide avec l'acide iodhydrique HI, plus lente avec l'acide bromhydrique HBr, lente avec l'acide chlorhydrique HCl, très lente avec HF car la liaison H-X se rompt d'autant plus facilement qu'elle est polarisable (l'atome le plus polarisable, car le plus volumineux est l'iode ; la liaison H-I se rompt donc d'autant plus facilement, d'où la forte réactivité de l'acide iodhydrique.

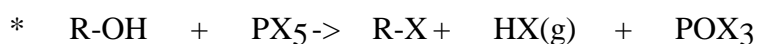
- utilisation d'un dérivé halogéné :


Remarque :

Cette réaction peut se faire en présence de pyridine, base organique qui piège l'acide chlorhydrique formé. L'acidité du milieu est ainsi contrôlée, ce qui peut permettre d'éviter une déshydratation intramoléculaire de l'alcool en milieu acide.

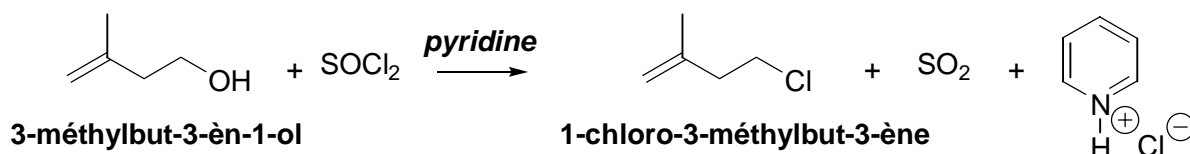


avec X = Cl ou Br



avec X = Cl ou Br

On peut donc choisir de traiter **A** par le chlorure de thionyle SOCl₂ en présence de pyridine afin de piéger l'acide chlorhydrique formé et d'éviter ainsi que le milieu ne devienne trop acide :

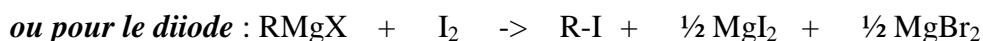
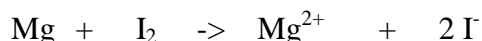


Passage de A à un chlorure d'alkyle en présence de chlorure de thionyle

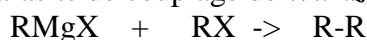
Exercice

Le dérivé chloré est ensuite transformé en organomagnésien. On rappelle les différentes précautions à prendre lors de la synthèse magnésienne :

- éviter la présence d'eau dans le montage (absence d'humidité, solvant et réactifs *anhydres*, verrerie sèche) ainsi que celle de dioxygène, de dioxyde de carbone et plus généralement d'air ; il convient de se placer sous atmosphère inerte de diazote ou d'argon.
- la réaction peut être amorcée par du diiode ou du dibromoéthane ou par simple chauffage (le rôle de ces réactifs est de « décaper » la surface du métal par oxydoréduction ou pour le diiode de former un dérivé iodé plus réactif que le dérivé halogéné utilisé pour la préparation de l'organomagnésien, ce dérivé iodé réagissant ensuite avec Mg :



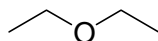
- la réaction de formation de l'organomagnésien est exothermique ; il faut donc prévoir un réfrigérant à eau et un bain froid pour la stopper au cas où elle s'emballerait ;
- addition, sur copeaux de Mg, ni trop lente (on observerait un blocage cinétique et donc une accumulation de RX) ni trop rapide (il y a risque d'emballement de la réaction et d'accumulation de RX) de RX placé en solution dans une ampoule de coulée isobare. Il faut éviter la réaction parasite de couplage de *Würtz* :



Réaction de couplage de *Würtz*

- le montage comporte : un tricol, une agitation (mécanique éventuelle), un réfrigérant et une ampoule de coulée isobare qui contient une solution d'halogénure d'alcane ;

On utilise en général un solvant polaire et aprotique et bien sûr anhydre (les organomagnésiens réagissent avec les composés présentant des protons acides, ce qui est le cas d'un solvant protique !) : l'éthoxyéthane ou THF anhydride (solvant oxygéné, base de Lewis, qui stabilise le magnésium) sont fréquemment utilisés :



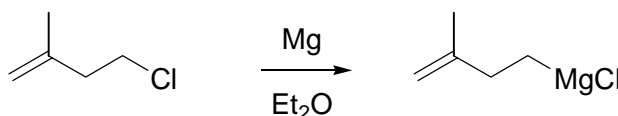
*éthoxyéthane ou
éther diéthylique ou
éther*



*THF ou
TétraHydroFurane ou
oxacyclopentane*

Solvant aprotique et polaire

On obtient ainsi **B** :



Formation de l'organomagnésien B